ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Бабурин Дмитрий Валерьевич

Гиперпластические процессы эндометрия у женщин пременопаузального возраста: вопросы патогенеза и тактики лечения

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Унанян А.Л.

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 3
ГЛАВА Ⅰ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении патологических процессов эндометрия в пременопаузальном возрасте…… 10
1.1 Современные аспекты классификации патологических процессов эндометрия ……..... 10
1.2 Современные представления о клинике, и диагностике больных с патологическими процессами эндометрия…… 11
1.3 Современные представления о лечении женщин с патологическими процессами эндометрия……... 14
1.4 Современные представления о этиопатогенеза патологических процессов эндометрия……. 25
ГЛАВА Ⅱ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 37
2.1 Дизайн исследования и общая клиническая характеристика больных…. 37
2.2 Методы и объём исследования……. 45
2.3 Методы лечения и профилактики……. 52
2.4 Статистическая обработка……. 53
ГЛАВА Ⅲ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ…… 57
3.1 Клинико-анамнестические и диагностические особенности патологических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода…….. 57
3.2 Клинико-морфологические и молекулярно-биологические критерии прогнозирования и определения тактики терапии при гиперпластических процессах эндометрия у женщин пременопаузального возраста…… 82
3.3 Ретроспективный анализ проведённой стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия…… 121
ГЛАВА Ⅳ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……. 128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ…….. 150
ВЫВОДЫ…….. 153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 154
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…….. 156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 157
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА……... 178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) обусловлена высокой частотой (10-55%) их встречаемости у женщин, особенно в пременопаузальном возрасте, возможности рецидивирования и малигнизации [15, 33, 39].

Несвоевременные диагностика и лечение гиперпластического процесса эндометрия могут явиться причиной прогрессирования патологического процесса эндометрия и его злокачественной трансформации, что особенно настораживает с учётом неуклонного роста заболеваемости раком тела матки [11, 24, 36].

В России заболеваемость раком эндометрия за последние 10 лет увеличилась с 119,9 до 187,3 случаев на 100 тыс. населения, и составляет 7% всех онкологических больных России [37, 44].

Однако на сегодняшний день вопрос о злокачественной трансформации гиперплазированного эндометрия остаётся открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, вместе с тем отсутствуют чёткие критерии оценки степени атипических изменений в прогнозировании рака эндометрия [16, 25, 41].

Современный уровень развития молекулярной медицины позволил осуществить значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных в онкогенезе и при патологических процессах эндометрия [17, 20, 49].

Понимание новых ключевых патогенетических механизмов, вовлечённых в патогенез ГПЭ, способствует формированию критериев для создания эффективной модели прогнозирования онкоптологии эндометрия, а также выявлению мишеней для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически изменённые клетки, с целью профилактики рецидивирования и онкотрансформации [5].

В настоящее время, растёт число доказательств присутствия Cancer stem cells (CSC) в большинстве опухолевых заболеваний и увеличения корреляции их обнаружения с развитием рака, а также наличия лекарственной устойчивости и рецидивирования таких опухолей [78, 117, 126]. Однако, вопросы, связанные с нарушением дифференцирования стволовых клеток эндометрия, обнаружением CSC и их патогенетической роли в прогрессировании патологического процесса и развития рака эндометрия ждут своего освещения.

Очевидно, что внедрение в клиническую практику обследования пациенток с ГПЭ новых иммуногистохимических методов исследования биоптатов позволит существенно повысить

точность диагностики, эффективность прогнозирования онкопатологии и адекватность выбора метода лечения [5].

Взгляды на тактику лечения больных с ГПЭ довольно разноречивы. Аспект проблемы состоит в определении оптимального метода терапии. Предлагаемые варианты лечения гиперплазии эндометрия весьма разнообразны, начиная с выскабливания слизистой полости матки с последующим динамическим наблюдением и заканчивая пангистерэктомией [23, 30, 189].

Перспективным направлением в решении указанных проблем является объективное формирование групп онкологического риска.

Изучение индивидуального прогнозирования течения заболевания у пациенток с ГПЭ на современном этапе приобретает всё большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза рационального и дифференцированного плана лечения, а также проведения диспансерного наблюдения [5].

Степень разработанности темы исследования

Изучением гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе заняты многие отечественные и зарубежные учёные [15, 17, 26, 243].

Несмотря на ряд существующих теорий патогенеза гиперпластических процессов эндометрия, полностью раскрыть причины возникновения и прогрессирования патологии эндометрия ни одна из них не может, что обуславливает определённые трудности для эффективного прогнозирования и профилактики рака эндометрия.

Ранее были предложены различные прогностические модели для оценки вероятности злокачественной трансформации ткани эндометрия [10, 45], однако исследования проводились преимущественно у женщин репродуктивного возраста и без аналитического сопоставления сочетанных клинических, морфологических, клеточных и молекулярных факторов риска [3, 6].

Цель исследования

Определить клиническое значение иммуногистохимических маркёров стволовых клеток у пациенток пременопаузального возраста при гиперпластических процессах эндометрия для выбора научно обоснованной дифференцированной тактики ведения больных [3].

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска возникновения, прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин пременопаузального возраста по мере их значимости с учётом статистического анализа;
2. Оценить иммуногистохимические уровни экспрессии маркёров полипотентных клеток в эндометрии - ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 и определить их патогенетическую роль при заболеваниях эндометрия;
3. Разработать пато-генетически обоснованный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании анализа сопоставления клинических и молекулярно-биологических показателей гиперпластических процессов эндометрия;
4. Провести ретроспективный анализ проведённой стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия и обосновать дифференцированный подход к терапии больных с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте [3, 6].

Научная новизна

Полученные результаты исследования позволяют расширить научные представления о роли стволовых клеток в развитии патологических процессов эндометрия.

Выявлены особенности молекулярно-биологических процессов пролиферации и экспрессии маркёров полипотентных клеток (ALDH1A1, Musashi1, Oct4, PTEN, Claudin 3, Ki-67, CD117, HOXA10) у женщин пременопаузального возраста в зависимости от морфологического варианта патологического процесса эндометрия [6].

Выделены наиболее значимые клинико-патогенетические факторы риска и определена их роль в развитии злокачественной трансформации эндометрия на основании статистического анализа и синтеза клинико-анамнестических, и молекулярнобиологических показателей пролиферации и стволовых клеток [6].

Разработан способ определения персонализированного риска злокачественной трансформации эндометрия (низкий, высокий) на основании выявленных клинических, инструментальных, морфологических и молекулярнобиологических показателей, оказывающих

влияние на прогрессирование гиперпластического процесса эндометрия, что создаёт основу для осуществления научно-обоснованного и дифференцированного подхода к тактике лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведённого исследования определена прогностическая значимость иммуно-гистохимических маркёров стволовых клеток при патологических процессах эндометрия.

Исследованы клинико-патогенетические факторы риска озлокачествления гиперпластического процесса эндометрия у женщин пременопаузального возраста, которые позволяют формировать группы повышенного онкологического риска, создавая в свою очередь основу для персонализированного подхода к тактике ведения пациенток [6].

Проведено обоснование тактики дифференцированного ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, способствующая профилактике онкологических процессов [6].

Выявленные аспекты механизмов развития патологических процессов эндометрия создают теоретическую основу для разработки перспективных средств таргетной терапии.

Методология и методы исследования

Основным методологическим принципом работы явился комплексный подход к оценке вероятности прогрессирования патологического процесса эндометрия до атипии и рака.

Всем обследованным пациенткам проводили общее клинико-лабораторное исследование.

Эхографию проводили на аппаратах «Toshiba Aplio 500». Аспирационную биопсию эндометрия с помощью кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.») с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Для визуальной оценки состояния эндометрия использовалась гистероскопия («Karl Storz»), во время которой проводилась прицельная биопсия эндометрия.

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования материала осуществляли на кафедре патологической анатомии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАО ВО) Первый Московский государственный медицинский университет (Первого МГМУ) имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) под руководством зав. кафедрой - д.м.н., профессор, Е.А. Коган.

Изучали биопсийный или операционный материал (ткань слизистой эндометрия и цервикального канала). Морфологический тип ГЭ определяли, используя классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пересмотренную в 2014 году, согласно которой выделяют гиперплазию эндометрия без атипии, с атипией и рак.

Оценка экспрессии Ki-67, PTEN, маркёров стволовых клеток ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 проводилась путём подсчёта процента окрашенных ядер на 3000 клеток. Уровень экспрессии Claudin 3 на поверхности мембран и в цитоплазме клеток при иммуногистохимических реакциях - оценивался в баллах полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток.

Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», а также пакетом прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc.

Вероятность наступления события для каждого случая рассчитывалась по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где: e = 2,718 (основание натурального логарифма)

где z = b1*X1 + b2xX2+ ...+ bnxXn+ a;

X1 - значения независимых переменных, b1 - коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a - некоторая константа.

В полученной в результате построения уравнения бинарной логистической регрессии рассчитывали прогноз (низкий риск – $p<0,5$; высокий риск – $p>0,5$) прогрессирования патологического процесса эндометрия.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Детальный анализ клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных позволил выявить наиболее клинически значимые факторы риска развития рака эндометрия у женщин пременопаузального возраста: рецидивирование ГПЭ, выраженный кровоток и низкий индекс резистентности при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с ЦДК, СПКЯ, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2 типа, ожирение (ИМТ≥30), сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощённость онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь [1, 5, 6];

2. Экспрессия маркёров стволовых клеток ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10, а также гена супрессора опухолевого роста PTEN, маркёра плотных межклеточных

контактов Claudin 3 и маркёра пролиферации Ki-67 - характеризуются определённой закономерностью в зависимости от морфологического вида патологического процесса эндометрия и клинических особенностей [7];

3. Определение комплекса клинико-морфологических и молекулярно-биологических исследований позволяет создать эффективную модель прогнозирования риска развития рака эндометрия (чувствительность - 95,3%, специфичность - 94,64%) и разработать дифференцированный, патогенетически обоснованный подход к тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте [6, 7].

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, полнотой обследования пациенток, репрезентативностью выборки, использованием современных статистических методов, адекватных поставленной цели и решаемым задачам.

Апробация работы состоялась на научной конференции кафедры акушерства и гинекологии № 1 института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет).

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа выполнялась в соответствии с темой «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (номер государственной регистрации № 01.2.00606352).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику гинекологического и амбулаторно-поликлинического отделения клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева УКБ№2 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, используются при осуществлении педагогического процесса на кафедре акушерства и

гинекологии №1, кафедре патологической анатомии лечебного факультета Сеченовского университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации и результаты исследования соответствуют пункту 5 паспорта специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология

Структура и объём диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание методов исследования и общую клиническую характеристику больных, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 251 источник. Диссертация изложена на 179 страницах, содержит 57 таблиц, 32 графика и 12 фото.

Полнота опубликования в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ: 6 печатных работ в журналах рекомендованных ВАК и 1 статья в журнале индексируемом SCOPUS, в том числе 2 статьи – по результатам работы, учебное пособие для студентов и клинических ординаторов, основное содержание диссертационного исследования доложено в опубликованных тезисах Российских конференций с международным участием по направлению «Акушерство и гинекология».

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные аспекты классификации, клиники, диагностики, лечения, профилактики и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия

1.1 Современные аспекты классификации патологических процессов эндометрия

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой их встречаемости у женщин, особенно в пременопаузальном возрасте [5, 30, 40, 129].

Согласно общепризнанному определению, гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологический процесс, затрагивающий стромальный и эпителиальный компоненты эндометрия, с характерным преобладанием желёз, а также различными фенотипическими изменениями клеток [21, 36, 149].

Несвоевременная диагностика и лечение гиперпластического процесса эндометрия может явится причиной прогрессирования патологического процесса эндометрия и развития его злокачественной трансформации [5, 33, 39, 150].

Рак эндометрия (РЭ) относится к одной из наиболее распространённых локализации злокачественного процесса женских репродуктивных органов [8], а гиперплазия эндометрия, как правило, является его предшественником [5, 15, 150].

В России заболеваемость раком эндометрия за последние 10 лет увеличилась с 119,9 до 187,3 случаев на 100 тыс. населения, и составляет 7% всех онкологических больных России [37], занимая второе место после рака молочной железы. В структуре гинекологической заболеваемости ГЭ составляет от 10 до 55%, и её частота неуклонно растёт [1, 36, 44].

Классификация гиперплазии эндометрия основывается на гистологических особенностях и онкогенном потенциале процесса.

Классификация всемирной организации здравоохранения, которая была принята в 1994 году основывалась на степени нарушения железистой архитектоники и наличии ядерной атипии [149]. Она включала четыре категории: (I) простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ), (II) комплексная гиперплазия эндометрия (КГЭ), (III) простая гиперплазия эндометрия с атипией и (IV) комплексная гиперплазия эндометрия с атипией [8]. Ассоциация цитологической атипии с повышенным риском развития рака эндометрия была известна ещё с 1985 года [150]. В 2003 году была предложена альтернативная классификация, которая ввела новое понятие - эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН) [48]. Данная классификация состоит из трёх классов: доброкачественный процесс (гиперплазия эндометрия), предраковые изменения

(диагноз ЭИН основывается на пяти субъективных морфологических критериях) и рак эндометрия. Основной идеей её разработки было стремление уйти от субъективизма характерного для классификации ВОЗ, добиться лучшей воспроизводимости результатов у различных патоморфологов и тем самым повысить точность прогнозирования клинических исходов.

В 2014 году вновь была пересмотрена классификация ВОЗ [149] согласно которой гиперплазия эндометрия разделяется всего на 2 класса: это гиперплазия эндометрия без атипии и атипическая гиперплазия, такие понятия как: «сложная» и «простая» гиперплазия были упразднены [8]. Понятие ЭИН в данной систематизации было объединено с классом – атипической гиперплазии. В нашей работе мы использовали новую классификацию гиперплазии эндометрия ВОЗ 2014 года, хотя немалая часть данных обзора литературы, базируется на предыдущей классификации 1994 года и имеет гистологические категории – «простая» и «комплексная» (сложная) гиперплазия.

1.2 Современные представления о клинике, и диагностике больных с патологическими процессами эндометрия

Самым распростанённым проявлением гиперплазии эндометрия является аномальное маточное кровотечение (АМК), которое может проявляться в виде обильных, продолжительных менструальных кровотечений, межменструальных кровянистых выделений, нерегулярных кровотечений, постменопаузальных кровяных выделений, прорывных кровотечений на фоне менопаузальной гормональной терапии [28, 150].

Исходя из Российских клинических рекомендаций по ведению больных с гиперпластическими процессами матки (Клинические рекомендации: сочетанные доброкачественные заболевания матки [19], мнения Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE) Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) [193], а также Американского колледжа акушерства и гинекологии [48] диагностический алгоритм при гиперплазии эндометрия имеет следующие особенности:

- диагностика ГЭ основывается на проведении гистологического исследования ткани эндометрия, забор которой может быть осуществлён на амбулаторном этапе;
- при неудачной попытке забора материала из полости матки пайпелем и в тех случаях, когда материал оказался не информативен – следует прибегнуть к диагностической гистероскопии с прицельной бипопсией эндометрия;

- трансвагинальное УЗИ играет важную роль в диагностике гиперпластического процесса эндометрия в пре- и постменопаузе;
- прямую визуализацию полости матки с биопсией, следует проводить, в тех случаях, когда гиперпластический процесс был выявлен в эндометриальном полипе, либо поражение эндометрия имеет локальный характер;
- на данный момент существует недостаточно доказательств значимости компьютерной (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве вспомогательных средств при диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия, а их использование в большинстве случаев не оправдано.

Гиперпластические процессы эндометрия чаще выявляются у женщин с АМК. Для постановки диагноза требуется гистологическое исследование ткани эндометрия, которая может быть получена путём пайпель-биопсии вслепую, прицельной биопсии во время гистероскопии, либо при проведение раздельного диагностического выскабливания (РДВ). В ходе наблюдения и лечения также необходим гистологический контроль за состоянием эндометрия, забор материала чаще осуществляется с помощью миниатюрных всасывающих устройств типа «пайпель» [16, 40].

Аспирационная биопсия эндометрия удобна, обладает высокой точностью и её чувствительность практически не зависит от опытности врача, проводящего процедуру [200, 234].

При проведении трансвагинального УЗ исследования может определяться наравномерность контуров, двухслойное строение эндометрия, что является дополнительным показанием для проведения бипсии [16, 224, 233]. Для женщин, находящихся в постменопаузе на основании результатов систематических клинических обзоров, была предложена УЗ граница риска для исключения рака эндометрия (3-4 мм.), которая говорит о том, что вероятность рака снижается до менее чем 1%, если толщина эндометрия ниже этой границы [96, 226].

У пациенток в пременопаузе толщина здорового и изменённого эндометрия при проведении УЗИ может быть одинаковой и основой диагностики является выявление нарушения структуры ткани [26, 81]. Для контроля за состоянием эндометрия у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (при наличии или отсутствии маточных кровотечений) целесообразно проведение УЗИ, что также рекомендуется руководством RCOG [193]. Проспективное исследование 56 женщин с СПКЯ показало, что ни у одной обследованной пациентки не было выявлено истинной гиперплазии эндометрия при толщине эндометрия менее 7 мм. [85]**.** Согласно данным RCOG при толщине эндометрия ниже 7 мм. диагноз гиперплазии эндометрия крайне маловероятен [200].

Гистероскопия с целью дополнительного внутриматочного обследования может быть проведена при наличии продолжающегося аномального маточного кровотечение или если при УЗИ, либо аспирационной биопсии получены данные за внутриматочные структурные аномалии.

Исходя из данных систематического обзора с мета-анализом проведённого в 2016 году, даже при проведении РДВ патологические процессы в эндометрии не диагностируются вплоть до 11% случаев [234].

Гистероскопия является «золотым стандартом» в диагностике патологии эндометрия и способна выявлять локальные поражения, такие как – полипы, которые могли быть не пропущены при проведении пайпель-биопсии [231]. Через рабочий канал гистероскопа может быть проведён прицельный забор материала под контролем зрения [67, 233] также вакуум-аспирацию ткани эндомтерия можно провести вслепую, после завершения гистероскопии [25].

Офисная гистероскопия может быть проведена на амбулаторном этапе при помощи гибкого гистероскопа малого диаметра и без проведения общего обезболивания [77]. На основании систематического исследования данных 26346 женщин определена диагностическая значимость гистероскопии при АМК у пациенток с патологией эндометрия [87]. Положительный результат гистероскопии увеличивал вероятность наличия рака эндометрия до 71,8%, при исходной вероятности 3,9% (положительный LR (likelihood ratio – отношение шансов) - 60,9), тогда как отрицательный результат гистероскопии снижал вероятность рака до 0,6% (отрицательный LR 0.15) [87]. В отношении наличия гиперплазии эндометрия положительный LR составил 10.4, а отрицательный - 0,24 [87]. Следовательно, гистероскопия имеет большую диагностическую ценность в выявлении рака эндометрия, чем гиперплазии эндометрия [87].

КТ или МРТ в качестве дополнительных методов диагностики гиперпластического процесса обычно не используется. Доказано, что предоперационное проведение КТ у женщин с атипической гиперплазией или 1-й стадией рака эндометрия может изменить тактику лечения лишь в 4,3% случаев [62]. В тоже время нет исследований, оценивающих эффективность этого метода диагностики при проведении консервативной терапии гиперплазии эндометрия. Это достаточно дорогое исследование, а также по причине лучевой нагрузки оно не должно использоваться повсеместно. Магнитно-резонансная томография может помочь в выявлении женщин с инвазивным раком эндометрия и имеет хороший потенциал для диагностики гиперпластического процесса и других поражений эндометрия [18]. Следовательно, она могла бы стать полезной технологией для наблюдения женщин с атипической гиперплазией эндометрия и для диагностики ракового перерождения процесса, но для этого требуются дополнительные исследования и доказательства эффективности.

На сегодняшний день ни одного биомаркёра обладающего достаточной информативностью в диагностике и оценке прогрессирования патологического процесса

эндометрия не найдено [38]. Согласно данным систематического обзора иммуногистохимическая (ИГХ) оценка маркёров «phosphatase and tensin homolog (PTEN)», «B-cell lymphoma 2 (BCL-2)» и «BCL-2-likeprotein 4 (BAX)» - может быть потенциально перспективна для этой цели, но для внедрения методики требуются дополнительные исследования [52].

1.3 Современные представления о лечении женщин с патологическими процессами эндометрия

Тактика ведения больных с гиперплазией эндометрия должна исходить из выявления факторов риска возникновения и прогрессирования патологического процесса эндометрия, а также риска злокачественной трансформации [5].

Данные исследования проведённого среди женщин с неатипической гиперплазией («простая» либо «сложная»), которое длилось 20 лет, показали, что вероятность развития рака эндометрия составила менее 5%, т.е. в большинстве случаев гиперпластический процесс может самопроизвольно регрессировать [153]. В другом исследовании (средний срок наблюдения составил 13,5 лет) было показано, что развитие рака эндометрия из гиперплазии без атипии (простой) произошло лишь в 1 из 93 случаев (1%), и в 1 случае из 29 (3%) из сложной неатипической гиперплазии [150]. Исследование, построенное по принципу случай-контроль, показало, что относительный риск (ОР) развития рака у женщин со сложной неатипической гиперплазией составил – 2,8, а у пациенток с простой неатипической гиперплазией – 2.0 [152].

Наиболее часто самоизлечение происходит у пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия. Это было продемонстрировано в 2-х когортных исследованиях, в которые вошли женщины с диагнозом ГЭ, не получавшие какого-либо лечения. Первое из них было многоцентровое проспективное, в котором принимали участие женщины с простой и сложной гиперплазией эндометрия, максимальный срок наблюдения без какого-либо лечения составил - 6 месяцев. Пациенткам проводилась биопсия эндометрия на 4, 8, 12 и 24 неделях наблюдения [224]. У женщин с простой гиперплазией без атипии, самоизлечение произошло в 74% случаев, у 17% пациенток заболевание сохранялось и у 9% отмечено прогрессирование гистологической картины в сторону атипии спустя 24 недели [224]. В группе сложной неатипической гиперплазии самоизлечение было отмечено в 75% случаев, а у одной пациентки гистологическая картина не претерпела изменений за 24 недели наблюдения [224]. Второе когортное ретроспективное исследование было включало 93 пациентки с «простой» и 24 женщины со сложной неатипической гиперплазией, у них не проводилась терапия заболевания в течение 12 лет. Самоизлечение отмечено у 74 из 93 пациенток (81%) с «простой» неатипической гиперплазией,

не было выявлено изменения гистологической картины процесса у 17 (18%) женщин, а у одной (1%) выявлено развитие рака [150]. Среди пациенток со «сложной» гиперплазией без атипии самоизлечение произошло у 19 из 24 (79%), у пяти (21%) отмечено сохранение гистологической картины заболевания [150].

Важно отметить, что медленное прогрессирование гиперплазии эндометрия без атипии создаёт широкое временное окно для коррекции многих факторов риска возникновения и прогрессирования патологического процесса эндометрия [193].

Обзорное исследование показало, что у женщин с ожирением очень часто диагностируется бессимптомный гиперпластический процесс эндометрия, а широкий спектр бариатрической хирургии способен уменьшить риск прогрессирования заболевания [142, 173]. Другое обзорное исследование описывает лояльное отношение женщин к бариатрической хирургии, в частности из 106 пациенток, которым гинеколог-онколог предложил такое лечение 90% отнеслись к этому с интересом и примерно половина из них согласились на проведение консервативного или хирургического лечения ожирения [138].

Лечащий врач должен иметь полную информацию о приёме пациенткой любых гормональных препаратов, не только назначенных ей в качестве менопаузальной гормональной терапии, но и любых других, продаваемых без рецепта и имеющих эстрогеновые эффекты [22, 27].

Ановуляторные циклы являются частой причинной гиперплазии эндометрия у больных, страдающих СПКЯ и женщин, находящихся в перименопаузе (в новой классификации этапов старения репродуктивной системы женщин SRTAW+10 нет точного определения понятия пременопауза, в связи с чем использование данного термина в настоящей работе во многом было отождествлено с понятием перименопауза, составляющей частью которой она всегда и являлась); высока вероятность регресса заболевания, как только мы добиваемся регулярного овуляторного цикла у женщин с СПКЯ или при достижении женщиной стойкой менопаузы [83, 196].

При отсутствии выявления других факторов риска развития гиперплазии эндометрия, необходимо проведение исследования уровня сывороточного ингибина и эстрадиола, в первую очередь для исключения гормон-секретирующих опухолей яичника [157].

Медикаментозная терапия при гиперплазии эндометрия вариабельна и зависит от множества индивидуальных факторов [14]. В частности, основные методики консервативного лечения гиперплазии эндометрия в пременопаузе на сегодняшний день базируются на препаратах, содержащих синтетические гестагены. Помимо антагонистического воздействия на эффекты эстрогенов в ткани эндометрия прогестины способны подавлять пролиферацию железистого компонента, индуцируя апоптоз [166] и ингибируя ангиогенез в миометрии, которые непосредственно лежат в основе комплексной гиперплазии эндометрия [121]. Эффекты

прогестагенов, направленные на подавление митотической активности эндо- и миометрия [81] обеспечивают:

- Уменьшение количества эстрогеновых рецепторов на ядерной мембране;
- Увеличение активности и количества ферментов, инактивирующих эстрадиол;
- Снижение активности матричных металло-протеиназ (белков, которые обеспечивают ремоделирование в тканях с естественным отторжением, в данном случае в эндометрии);
- Угнетение активности ИФР-1 путём повышения продукции связывающего протеина ИФР-1 СП;
- Повышение активности тромбоспондина-1 - экстраклеточного медиатора, угнетающего ангиогенез в эндометрии;
- Подавляют эстроген-медиированную транскрипцию онкогенов.

Препараты, содержащие прогестины имеют различные формы: оральные, внутримышечные, в виде вагинальных суппозиториев или внутриматочного средства [122, 183]. Способ введения и продолжительность лечения прогестинами имеют важное значение для его успеха.

В современных медикаментозных препаратах могут содержаться следующие синтетические прогестагены: Медроксипрогестерона ацетат (МПА); Мегестролацетат (МА); Левоноргестрел (ЛНГ); Норэтистерон (или норэтиндрон).

Лечение препаратами гестагенов имеет более высокие показатели регрессии гиперпластического процесса эндометрия (89-96%) [208] по сравнению с наблюдательной тактикой (74.2-81%) [150], и как следствие может приводить к уменьшению риска прогрессирования процесса до рака [15] и частоты гистерэктомий [122, 183].

В современной литературе нет исследований, в которых бы проводилось сравнение медикаментозного лечения и простого наблюдения за женщинами с гиперплазией эндометрия без атипии. Ввиду высокой скорости спонтанной регрессии и редкой прогрессии к более тяжёлым формам заболевания, остаётся неясным вопрос, является ли медикаментозный подход к лечению таких женщин абсолютно оправданным для всех пациенток [193].

Большинство женщин узнают о диагнозе гиперплазии эндометрия во время прохождения обследования в связи с аномальным маточным кровотечением. Таким образом, лечение потребуется женщинам с выраженными симптомами заболевания. Ввиду наличия относительного риска перерождения гиперпластического процесса в рак, пациенток, у которых не происходит самоизлечения за период наблюдения следует подвергать медикаментозной

терапии. Тактика наблюдения за гиперплазией без атипии обречена на провал, когда мы, не выявляем корригируемых факторов риска, вызывающих гиперплазию эндометрия [193].

Хотя различные обзорные и рандомизированные исследования показали, что прогестины являются мощным терапевтическим субстратом для лечения гиперплазии эндометрия, так как они обладают антагонистическими эффектами эстрогена на эндометрий [167], особо стоит отметить, что наряду с высокой эффективностью данных препаратов, имеются данные о резистентности к терапии прогестинами которые могут составлять от 12% до 53% [76].

Относительно недавно стала успешно применяться левоноргестрел-рилизинговая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС LNG-IUS) высвобождающая прогестаген непосредственно в полости матки [183, 208]. Внутриматочное высвобождение левоноргестрела минимизирует системное воздействие гормона и обеспечивает лучшую переносимость препарата. ЛНГ-ВМС обеспечивает более высокую концентрацию левоноргестрела в органе мишени (на уровне эндометрия) по сравнению с пероральными прогестагенами [166].

Доказательства эффективности использования ЛНГ-ВМС и пероральных прогестагенов были подтверждены в семи рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 766 женщин [46, 47, 68, 92, 137, 179].

Только в одном рандомизированном контролируемом исследовании было проведено изучение различных типов, доз и схем лечения пероральными прогестагенами [182]. В этом сравнительном исследовании изучалась эффективность лечения простой гиперплазии эндометрия без атипии с применением трёх различных оральных гестагенов в циклическом режиме (по 10 дней) в течение трёх месяцев. Наблюдаемые темпы регрессии заболевания были практически идентичны для всех препаратов: 60% для Медроксипрогестерона, 44% для Линестренола и 59% для Норэтистерона [182].

Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований и двадцати четырёх неконтролируемых обзорных исследований продемонстрировал, что самыми часто используемыми гестагенами были Медроксипрогестерон (дозы 10 - 20 мг/сут) и Норэтистерон (дозы 10 - 15 мг/сут) [46, 208].

Наиболее высокие показатели регрессии гиперпластического процесса были выявлены при продолжительности терапии от 3 до 6 месяцев [92].

Мета-анализ 11 обзорных неконтролируемых исследований показал, что терапия оральными гестагенами как правило проводится в течение 3-6 месяцев, а ЛНГ-ВМС чаще используется более длительно, зачастую до 5-летнего срока [208].

В 2-х когортных проспективных исследованиях с большим сроком наблюдения дана информация о наблюдении за пациентками с успешно излеченной ГЭ [114, 202]. Рецидивы сложной гиперплазии эндометрия после первоначальной регрессии имели место в 12,7% (18/142)

случаев у женщин, применявших ЛНГ-ВМС по сравнению с 28,3% (17/60) женщин, получавших оральные гестагены (отношение рисков 0,37, 95% доверительный интервал (ДИ) 0.18-0,73) [114]. Все женщины были разделены в соответствии с их индексом массы тела (ИМТ). Среди тех, кто получал лечение ЛНГ-ВМС, только у 3% женщин с ИМТ до 35 был выявлен рецидив, для сравнения у женщин с ИМТ выше 35 рецидивы наблюдались в 33% случаев, средний срок наблюдения составил 67 месяцев (отношение рисков 5,51, 95% ДИ 1.05-28.87). Для сравнения, в группе женщин, проходивших лечение оральными гестагенами ИМТ статистически не оказывал влияния на частоту рецидивов.

Наблюдательное исследование, в которое попали пациентки, у которых применялась ЛНГ-ВМС показало, что после успешно проведённой терапии - 26% женщин в последующем перенесли гистерэктомию и более чем в 50% случаев у них имелся рецидив гиперплазии при гистологическом исследовании удалённого органа. Авторы рекомендовали периодический контроль эндометрия (биопсия) в течение по крайней мере двух лет после прекращения лечения [202].

Оптимального графика для клинического наблюдения за состоянием эндометрия в опубликованной литературе нет, но согласно имеющимся данным биопсийный контроль стоит проводить каждые 6 месяцев и до достижения двух последовательных отрицательных проб на гиперплазию эндометрия [114, 202].

Для пациенток у которых имеются дополнительные факторы риска, способные приводить к рецидивированию заболевания, его персистенции либо прогрессированию, например: женщины с индексом массы тела более 35 или пациентки получавшие короткие курсы прогестагенов - следует рекомендовать проведение биопсий эндометрия каждые 6 месяцев в течение не менее 2-х лет и дальнейшее длительное наблюдение с ежегодным гистологическим контролем [193].

Имеется рандомизированное исследование о применении пероральных прогестагенов, свидетельствующее о большей эффективности их применения в течение 6 месяцев нежели 3-месячным курсом, но не приводится сравнительных данных касающихся применения этих препаратов в более продолжительных схемах [92].

Данные исследований о применении оральных прогестагенов свыше 6 месяцев после достижения регрессии заболевания в настоящее время не опубликованы. Чаще в клинической практике применение оральных прогестагенов заканчивается спустя 3-6 месяцев [204, 208] и это чаще связано с опасениями по поводу возможных побочных эффектов, возникающих при длительном приёме высоких доз непрерывных пероральных прогестагенов, а также с удовлетворённостью достигнутыми результатами. При отсутствии данных по безопасности и эффективности, применение более долгосрочных схем лечения не может быть оправдано.

Женщин, предъявляющих жалобы на аномальные кровяные выделения из половых путей после окончания лечения, следует информировать о необходимости дальнейшего обследования и лечения, так как это может свидетельствовать о рецидиве заболевания.

При применении таблетированых форм гестагенов с целью лечения неатипической ГЭ у пациенток с индексом массы тела более 35, необходимо более длительное наблюдение за ними ввиду повышенного риска рецидивирования. После достижения регрессии процесса последующий контроль должен осуществляться в среднем каждые 12 месяцев, и необходимо учитывать наличие у пациентки дополнительных факторов риска, базового уровня риска развития рака эндометрия и ряд клинических параметров, в конечном итоге график контроля должен быть индивидуализирован [193].

Отказ от лечения прогестинами может зависеть от различных факторов, таких как: возраст пациентки, состояние её здоровья, другие заболевания и степень (тип) гиперплазии. Неудачи терапии могут быть связаны не только и не столько с неадекватным (низким) уровнем рецепторов прогестерона до лечения или воздействием на их регуляторную функцию активаторами и репрессорами данных рецепторов [231], но и с другими молекулярными механизмами устойчивости к воздействию прогестина: дисрегуляция трансформирующего фактора роста альфа (TGF-α) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в железистых клетках эндометрия, Fas/FasL и экспрессия сурвивина, а также резистентность к инсулину [84, 237].

Даназол может представлять альтернативу прогестерону в терапии ГЭ [81]. Даназол-содержащие ВМС (D-IUD), также могут быть новым и эффективным методом лечения гиперпластического процесса эндометрия [220]. Однако некоторые исследования показали, что даназол может увеличить риск развития рака яичников у женщин с эндометриозом [90]. Другие побочные эффекты даназола включают увеличение веса, мышечные судороги, угри, себорею, снижение размера груди, гирсутизм и огрубение голоса, которые связаны с его андрогенным действием [235].

Генистеин - представляет собой изофлавоноид, выделенный из соевых продуктов, который является широко известным ингибитором протеин-тирозинкиназ и топоизомеразы-II [215]. Было показано, что генистеин подавляет гены, индуцированные эстрогенами, такие как c-fos и c-jun, а также внутренние цитокины интерлейкин 1 альфа (IL-1α) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) через цитокиновые- и эстрогеновые рецепторы (ER) - опосредованные пути [161]. В проведённом исследовании лечение генистеин-агликоном (54 мг/день) в течение 6 месяцев вызывало положительный ответ у женщин в пременопаузе с ГЭ без атипии в 42% случаев [121]. Рандомизированное двойное слепое, плацебо- и прогестерон- контролируемое клиническое исследование также показало, что через 6 месяцев 42% пациентов, получавших генистеин-агликон, имели значительное улучшение симптомов, отмечено значительное уменьшение

окрашивания для эстрогеновых рецепторов альфа (ER-α), прогестероновых рецепторов (PR) и усиление окрашивания эстрогеновых рецепторов бетта 1 (ER-β1) наряду с полным исчезновением маточных кровотечений [72].

Метформин (N,N-диметилбигуанид), принадлежащий к классу бигуанидов, обычно используется для лечения сахарного диабета 2 типа [188] и СПКЯ, особенно у людей с избыточной массой тела и ожирением [177] или в случаях, когда резистентность к инсулину может быть важным фактором [206]. Поскольку резистентность к инсулину ассоциируется с возникновением атипической гиперплазии эндометрия [209] и было показано, что метформин обладает антипролиферативными, антиинвазивными и антиметастатическими эффектами при множественных раках, использование метформина является логическим подходом для лечения ГЭ [89, 206, 209]. Было показано, что метформин индуцирует экспрессию PR в клетках рака эндометрия (РЭ (EC)) [244], что может повысить эффективность терапии прогестинами или преодолеть резистентность к ним, вызванную истощением прогестероновых рецепторов в долгосрочной терапии прогестинами.

Erdemoglu и др. [103] продемонстрировали антипролиферативные эффекты метформина на эндометрий мышей, которым проводилась терапия эстрадиолом или тамоксифеном. В нескольких исследованиях метформин был апробирован в качестве эффективного антиэстрогенового агента для борьбы с избыточной пролиферацией эндометрия и атипической ГЭ [206, 209]. Tas и др. [222] подтвердили, что метформин, подобно прогестерону, оказывает положительное воздействие на эстроген-индуцированную гиперплазию эндометрия у крыс. Исследование эффектов метформина в настоящее время проводится в многоцентровом клиническом исследовании при раке эндометрия, а также в комбинации с ЛНГ-ВМС и МА [205].

Эндометрий содержит рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадорелин, гонадолиберин, гонадотропин-рилизинг-фактор, сокращённо ГнРГ (GnRH)), а агонисты ГнРГ могут уменьшать количество этих рецепторов при длительном воздействии. Аналоги GnRH блокируют гипоталамо-гипофизарную связь, тем самым ингибируя образование эстрогенов. Таким образом, аналоги ГнРГ, по-видимому, оказывают прямое антипролиферативное действие на клетки эндометрия [170]. И это послужило индикатором к разработке новых многообещающих направлений терапии ГЭ [50]. ГнРГ применяли в дозе 1 ампулу (3,75 мг.) внутримышечно каждые 28 дней в течение 6 месяцев для лечения женщин с ГЭ с атипией или без неё. Однако у 25% пациентов наблюдался рецидив гиперплазии в течение 16 месяцев после завершения терапии [50]. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности аналогов ГнРГ, прежде чем они могут быть рекомендованы для клинического применения у пациентов с атипической гиперплазией [256]. К недостаткам терапии ГнРГ

относятся высокая стоимость, симптомы менопаузы и деминерализация костной ткани, связанные с длительной терапией [143].

ГЭ - сложное заболевание, которое может потребовать одновременного воздействия более чем на одну цель или системного подхода для эффективного лечения. С увеличением понимания молекулярной основы и путей, связанных с прогрессированием болезни, эпоха молекулярно-целевых методов лечения стала наиболее перспективным направлением исследований [2].

Помимо яичников, жировая ткань является наиболее распространенным местом превращения андрогенов в эстрогены [11]. Этот локально продуцируемый эстроген является результатом избыточной экспрессии ароматазы P-450 и увеличивает риск гиперпролиферации эндометрия, гиперплазии и рака эндометрия [248]. Ингибиторы ароматазы могут тормозить образование эстрогенов и тем самым снижать их уровень [81]. Класс ингибиторов ароматаз включает в себя: летрозол, анастрозол и экземестан, которые обычно используются для лечения рака молочной железы, а также считаются полезными для лечения РЭ [49]. Было установлено, что анастрозол или летрозол способны приводить к снижению толщины эндометрия у пациентов с ГЭ [65]. Недавние исследования выявили хороший терапевтический эффект летрозола при лечении простой ГЭ без атипии [98, 218]. Было обнаружено, что анастрозол является перспективным новым методом лечения ГЭ у женщин с ожирением в постменопаузе [51]. Побочные эффекты лечения ингибиторами ароматаз могут включать боль в суставах и мышцах, а также приливы жара, ослабление костей и иногда остеопороз.

Терапия, нацеленная на иммунные цитокины, которые имеют тенденцию к повышению при гиперплазии и раке эндометрия, также является перспективным направлением исследований. Показано, что нейтрализующее антитело к IL-22 человека ингибирует пролиферацию клеток РЭ [124]. Изучается большое количество нейтрализующих антител и небольших химических ингибиторов инсулиноподобного фактора роста (IGF-R1) при раке эндометрия, они могут быть применимы для лечения ГЭ [75]. Аналогично, хемокин (C-C motif) лиганд 2 нейтрализующий антитела и антагонист CCR2, которые, как было показано, ингибируют пролиферацию стромальных клеток эндометрия, потенциально могут быть изучены для лечения ГЭ с учётом соответствующих профилей безопасности [159]. Существует широкий спектр фармацевтических препаратов для лечения различных заболеваний, включая рак, которые могут быть применены для борьбы с дисбалансом цитокинов, участвующих в развитии ГЭ и прогрессировании рака.

Вопрос хирургического лечения больных с гиперплазией эндометрия требует рассмотрения после неудач медикаментозной терапии или выявления атипической гиперплазии.

У большинства женщин с гиперплазией эндометрия без атипии после лечения гестагенами будет наблюдаться регресс заболевания [208].

В кагортногом исследовании, в которое вошли 219 женщин (преимущественно со сложной гиперплазией 202/219), проводилось лечение ЛНГ-ВМС, либо оральными гестагенами, рецидив был выявлен у 19% (41/219) после успешного лечения. Чаще гиперплазия рецидивировала после лечения оральными препаратами, реже после применения ЛНГ-ВМС (30% против 14%, или ОР 0,34, 95% ДИ 0.17-0.7, Р = 0,005). Экстирпация матки была произведена 17 пациенткам из 41 с выявленным рицидивом заболевания, у 2 из них выявлен рак (11,7%) [141]. Следует отметить, что у 1 из них изначально была «сложная» неатипическая гиперплазия и во время операции выявлена гормонпродуцирующая опухоль яичника, а 2-ая пациентка страдала ГЭ с атипией [148]. На основании этих данных мы можем сделать вывод, что пациентки толерантные к проводимой терапии и имеющие рецидивирующее течение заболевания, должны быть отнесены в группу с высоким риском наличия рака на уровне базальной мембраны эндометрия и им стоит рекомендовать выполнение экстирпации матки [193].

Стоит отметить, что оценка риска развития рака эндометрия у женщин с неатипической гиперплазией должна быть основана на синтезе множества клинико-патогенетических и морфологических факторов, а также учитывать наличие сопутствующих заболеваний. Если женщина не может быть обследована должным образом или не может быть осуществлено полноценное лечение и наблюдение, стоит прибегать к экстирпации как методу выбора в данной ситуации [193]. Также на сегодняшний день мы не имеет эффективных методик, позволяющих оценить изначальный риск злокачественного перерождения ГЭ.

Проведение экстирпации матки с придатками женщинам в менопаузе и с выявленной гиперплазией эндометрия сейчас является стандартом. У женщин в пременопаузе, решение об удалении яичников зависит от пожеланий пациентки и наличия факторов риска развития рака. Тем не менее, проведение двусторонней сальпингэктомии при сохранении яичников можно рассматривать в качестве метода, снижающего риск развития злокачественных опухолей яичников в дальнейшем [200]. Надвлагалищной ампутации матки следует избегать, чтобы быть уверенным в устранении всех предраковых процессов в матке [55].

Не существует убедительных доказательств преимущества того или иного доступа с целью проведения гистерэктомии при гиперплазии эндометрия без атипии. Но имеются доказательства того, что лапароскопический доступ является предпочтительнее проведения лапаротомии у женщин с атипической гиперплазией и раком эндометрия 1 стадии и это связано с укорочением сроков госпитализации, уменьшением послеоперационных болей и скорейшим послеоперационным восстановлением [174].

Абляция эндометрия также используется в качестве альтернативного хирургического подхода для лечения гиперплазии эндометрия без атипии и также эффективна в лечении менометроррагии [13, 168, 174].

Следует отметить, что при абляции эндометрия полное его разрушение не гарантировано и может происходить регенерация абляцированной ткани эндометрия [97]. Последующая оценка состояния полости матки и эндометрия при гистероскопиии и проведение биопсии эндометрия могут быть затруднены из-за образования внутриматочных спаек [193].

Тактика ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия требует более критического подхода к вопросу о возможности проведении медикаментозной терапии, ввиду высокого риска развития рака эндометрия [8].

В исследовании случай-контроль проведённом на группе из 7947 женщин с диагнозом атипической гиперплазии выявлено, что у них суммарный риск развития рака эндометрия в ближайшие 4 года составляет 8% (95% ДИ 1.31-14.6), при наблюдении в течение 9 лет он увеличивается до 12,4% (95% ДИ 3,0- 20,8), а по прошествии 19 лет достигает 27,5% (95% ДИ 8.6-42.5) [153]. У женщин с атипической гиперплазией подвергшихся гистерэктомии карцинома эндометрия была диагностирована в 43% случаев [229].

Исследований, проводящих сравнение радикального хирургического и органосохраняющего подхода к ведению пациенток с атипической гиперплазией найдено, не было. Ввиду риска имеющегося базального рака эндометрия у таких женщин и высокой вероятностью озлокачествления гиперпластического процесса, в целом, проведение гистерэктомии является оправданным. Выбранный метод гистерэктомии должен давать возможность оценки степени распространения заболевания, если это понадобится [8]. Рандомизированное исследование, проведённое в Нидерландах, оценило преимущества лапароскопической гистерэктомии и той же операции, проведённой путём нижнесрединной лапаротомии на группе из 283 женщин с ранними стадиями рака эндометрия или атипической гиперплазией [174]. И в нём не было выявлено значимой разницы серьёзных операционный осложнений между лапароскопическим и лапаротомическим доступами. Однако, лапароскопическая гистерэктомия признаётся более предпочтительной ввиду снижения сроков госпитализации, интенсивности послеоперационных болей, а также более быстрого послеоперационного восстановления [174].

Ввиду возможности распространения злокачественных новообразований во время морцелляции матки следует избегать этой процедуры. От выполнения надвлагалищной ампутации матки следует отказаться [55].

Проведение интраоперационного срочного гистологического исследования не является надёжным показателем стадии процесса у женщин с диагностированной атипической гиперплазией эндометрия [8]. В частности, было проведено сравнительное ретроспективное исследование срочных и окончательных гистологических заключений у женщин, имевших предоперационный диагноз: гиперплазия эндометрия с атипией. В 61% (15/23) случаев, имелось

расхождение диагнозов срочных и заключительных исследований [136]. У восьми из 14 женщин (57%) первоначально (интраоперационно) был поставлен диагноз атипической гиперплазии, а в окончательном патоанатомическом заключении фигурировал рак эндометрия [136].

Считается, что не следует проводить лимфаденэктомию всем женщинам с атипической гиперплазией эндометрия, поскольку это приведёт к ненужным хирургическим рискам в большинстве случаев [8]. Хотя в исследовании Trimble C.L. и др. рак эндометрия и был выявлен в 43% случаев в препаратах после гистерэктомии, но как правило это были случаи начальных стадий рака с низким риском лимфоваскулярного поражения [229].

Кроме того, имеется два рандомизированных клинических исследования, которые не показали никакой пользы рутинной лимфаденэктомии на начальных стадиях рака эндометрия [58, 69].

Из-за риска наличия базального рака эндометрия, двусторонняя аднэксэктомия показана всем женщинам в пери- и постменопаузе, подвергающимся операции гистерэктомии по поводу гиперплазии эндометрия с атипией [193].

В тоже время в ситуации лечения женщин с диагнозом атипической гиперплазии эндометрия в периоде пременопаузы наша тактика сталкивается со сложностями в выборе объёма лечения: одновременно нужно оценивать риски наступления хирургической менопаузы и возможности наличия у пациентки базального рака эндометрия и необходимости повторного оперативного вмешательства с целью удаления яичников [8, 193].

В исследовании Parker W.H., Feskanich D., Broder M.S., et al. было показано, что двустороннее удаление придатков матки при проведении гистерэктомии по поводу доброкачественного заболевания, влечёт за собой повышение смертности среди женщин моложе 50 лет [185]. Однако в ситуации диагноза атипической гиперплазии ситуация несколько меняется и все риски, в том числе - хирургической менопаузы, нивелируются ввиду вероятности имеющегося базального рака эндометрия и, следовательно, необходимости повторной операции по удалению яичников [193].

В качестве альтернативы гистерэктомии, в исследованиях приводятся варианты абляции, либо резекции ткани эндометрия [97]. Как и в случае гистерэктомии, эта операция связана с прекращением репродуктивной функции женщины, а формирование внутриматочных синехий может создавать проблемы для наблюдения за состоянием полости матки и затруднить проведение гистологического контроля [193].

Подход к ведению пациенток с атипической гиперплазией эндометрия, желающих сохранить фертильность, и у больных, которым невозможно провести оперативное лечение требует тщательной оценки возможных рисков. Риски заключаются в вероятности существования базального рака или прогрессирования гиперпластического процесса в рак

эндометрия; в наличие сопутствующего рака яичников; возможности метастазирования этих заболеваний и смерти [8].

В имеющемся систематическом обзоре неконтролируемых исследований, у больных с атипическим гиперпластическим процессом риск сопутствующего рака яичников был до 4%, а риск прогрессирования гиперпластического процесса до 1 стадии рака эндометрия и выше - около 2%, риск метастазирования и смерти составил около 0,5% [246].

Для лечения женщин этой группы используется несколько видов гормональной терапии: это пероральные прогестагены, ЛНГ-ВМС, ингибиторы ароматазы и агонисты ГнРГ. В большом ретроспективном когортном исследовании, в которое были включены 242 женщины с атипической гиперплазией эндометрия, риск развития рака эндометрия был снижен в пять раз, с 101,4 до 20,5 на 1000 женщин/год, при применении гестагенов [194]. Интересно отметить, что в этом исследовании было выявлено 22 женщины с раком эндометрия: у 21-ой из них была I стадия (эндометриоидный рак G1 = 8, G2 = 6, G3 = 1, неизвестный класс = 4; папиллярный серозный = 2) и у одной женщины была диагностирована II стадия G1 эндометриоидного рака [194].

На сегодняшний день нет никаких рандомизированных клинических исследований, сравнивающих различные схемы гормонального лечения больных с атипическим гиперпластическим процессом [8].

В нескольких наблюдательных исследованиях сообщается о темпах регрессии, частоте рецидивов и озлокачествления гиперпластического процесса, репродуктивных исходах у женщин, применявших гормональную терапию. Мета-анализ наблюдательных исследований случаев органосохраняющего лечения у женщин с атипической гиперплазией, свидетельствует о частоте регрессии заболевания - 85,6%, частоте рецидивов - 26% и частоте живорождений - 26,3% [246]. В связи с высокой частотой рецидивов и учитывая, что проведённые исследования не имеют достаточно долгого периода наблюдения за пациентками, авторы предупреждают, что истинная частота рецидивов может быть еще выше; и говорят о том, что после того, как репродуктивная функция будет выполнена женщиной, ей показано проведение гистерэктомии. В тоже время, в обзоре сообщалось только о 151 женщине (суммарно) из 14 маленьких несравнительных исследований не высокого качества, анализирующих женщин из разных групп населения с разными критериями отбора. В результате - сравнение тактик ведения пациенток было невозможным, но в схемах лечения наиболее часто применялись оральные гестагены и ЛНГ-ВМС [246].

1.4 Современные представления о этиопатогенеза патологических процессов эндометрия

Гиперплазия эндометрия зачастую ассоциирована со множеством сопутствующих заболеваний, которые должны быть своевременно выявлены и по возможности устранены в процессе обследования и лечения ГЭ [3].

Гиперплазирование эндометрия происходит в результате избыточной стимуляции эстрогеном, когда она не компенсирована действием прогестерона. Современные данные литературы выделяют следующие факторы риска ГЭ связанный с этой этиологией: это избыточная масса тела и ожирение, гормонпродуцирующие опухоли яичников (гранулёзоклеточные опухоли сочетаются с ГЭ в 40% случаев), ановуляторные состояния, связанные с СПКЯ или перименопаузальным периудом, проведение системной терапии эстргенами или тамоксифеном [99, 112, 230].

Кокрановский мета-анализ случаев системной заместительной терапии продемонстрировал, что лечение эстрагенами приводит к ГЭ при любых дозировках препаратов, если оно не компенсировано гестагенами и не должно применяться у женщин с не удалённой маткой [112].

Кроме эстрогенной стимуляции эндометрия в качестве значимого этиологического фактора развития гиперплазии эндометрия могут служить «иммуносупрессия» и «инфекция» [73]. Ретроспективный анализ 45 случаев патологических маточных кровотечений у пациенток с трансплантированной почкой выявил двукратное увеличение числа случаев гиперплазии эндометрия (69% по сравнению с 33%), в сравнении с контрольной группой [73].

Гиперпластические процессы эндометрия, особенно у женщин, пременопаузального возраста, приобретают особую актуальность и настороженность, в связи с возможностью злокачественной трансформации. Вместе с тем, существующие данные о роли гормонального фактора в развитии патологических процессов эндометрия не всегда позволяют раскрыть точное понимание механизмов развития и прогрессирования гиперпластического и опухолевого процессов эндометрия. В то время как, понимание ключевых аспектов патогенеза заболеваний эндометрия позволит осуществить не только эффективные подходы к диагностике и лечению гиперпластических процессов эндометрия, но и реализовать патогенетически обоснованный подход к профилактике рака эндометрия. В связи с чем, особую актуальность приобретает изучение клеточного профиля структурно-функциональных особенностей эндометрия при гиперпластическом и опухолевом росте.

Злокачественные новообразования женских половых органов составляют около 20% рака среди женщин и являются шестой по частоте причиной смертности у женщин [36, 37, 44].

К сожалению, примерно 80% гинекологических опухолей обнаруживаются на поздних стадиях, обычно с перитонеальными и висцеральным метастазами, что определяет высокий уровень смертности [37].

Опухоли формируются различными популяциями клеток, понимание происхождения и роли этих гетерогенных типов клеток имеет важное значение для разработки стратегии профилактики, будущих инструментов для диагностики и терапии [3].

Небольшое количество клеток, обладающие свойствами стволовости, были идентифицированы в нескольких тканях и опухолях, исходя из их способности выделять флуоресцентный краситель Hoechst 33342, они получили название side population (SP) [117, 126].

Присутствующие в опухолях клетки, обладающие свойствами side population, принято называть раковыми стволовыми клетками (Cancer Stem Cells) [217].

По данным Американской ассоциации исследований рака, CSC определяется как «Клетка внутри опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и даёт начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» [88].

Это определение не учитывает происхождения данных клеток, что привело к необходимости создания дополнительных терминов, таких как «клетка, инициирующая опухоль» (tumor-initiating cell) или «клетка, инициирующая рак» (cancer-initiating cell). Предполагают, что эти CSC могут возникнуть из нормальных клеток, включая нетрансформированные стволовые клетки, клетки-предшественники, зрелые клетки и раковые клетки, которые каким-то образом претерпели генетические/эпигенетические изменения [3, 190].

CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая опухоли молочной железы [186], ободочной кишки [198], головы и шеи [191], желудка [219], лёгкого [94], меланомы [105], поджелудочной железы [130], предстательной железы [186], а также гинекологические опухоли.

В частности, о наличие CSC сообщалось при раке яичников [181], эндометрия [80, 110, 116] и раке шейки матки [242].

Благодаря растущему числу доказательств присутствия CSC в большинстве опухолевых заболеваний и увеличением корреляции их обнаружения с развитием рака, а также наличия лекарственной устойчивости и рецидивирования таких опухолей, модель CSC, в целом, получила признание среди научного сообщества [5]. Эта модель предполагает, что злокачественный процесс, начинается с опухоли, исходящей из небольшой популяции стволовых клеток, инициирующих опухолевый процесс.

В концептуальной модели CSC опухоль демонстрирует иерархию, аналогичную той, которая наблюдается в нормальной ткани [78]. Согласно этой модели: так же, как и популяция нормальных стволовых клеток, CSC могут делиться асимметрично, продуцируя как

недифференцированную стволовую клетку (которая будет самообновляться), так и дочернюю клетку, которая будет дифференцироваться. Дифференцированные опухолевые клетки составляют основную часть массы опухоли, но неспособны самовосстанавливаться [78, 117, 126]. Этот бесконечно повторяющийся процесс приводит к тому, что со временем клеточные изменения аккумулируются [190].

Популяция CSC поддерживается: (а) их способностью к самообновлению; (б) способностью к созданию гетерогенного потомства клеток; и (в) способностью модулировать их дифференцировку и самообновление в соответствии с генетическими и экзогенными воздействиями [53, 190].

Гипотеза о том, что CSC могут инициировать и поддерживать рост опухоли, обуславливают клеточную иерархию и организацию в опухоли, подтверждается тем фактом, что CSC индуцируют образование опухолей в серии исследований с ксенотрансплантацией, в которых они показали способность восстановить иерархическую организацию клеток и гетерогенность родительской опухоли. Таким образом, в настоящее время многими исследователями считается, что CSC играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака [53, 217].

Создание специфичных молекулярных маркёров CSC имеет решающее значение для выделения этих клеток и разработки таргетной терапии [3]. Однако создание надёжных молекулярных маркёров раковых стволовых клеток остаётся крайне сложной задачей [64, 104]. Изучение мембранных маркёров нормальных стволовых клеток в органе представляет интересное направление в исследовании CSC, присутствующих в опухолях этого органа [64].

Некоторые из наиболее часто используемых маркёров клеточной поверхности для обнаружения CSC это: CD34, CD133, CD90, CD44 или CD24, CD20, CD117 другие функциональные анализы включают определение альдегиддегидрогеназы (ALDH) или способность к выведению красителя Hoechst [104, 205].

Следует отметить, что роль и достоверность некоторых из этих маркёров остаются противоречивыми, включая CD133 [104].

Нарушения в нескольких клеточных сигнальных путях, включая Wnt, Hedgehog (Hh), Notch, Nanog или трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), а также в ABC мультитрансферного транспорта сигнальных путях (в семействе транспортеров, связывающих АТФ), были идентифицированы при раке и в CSC [115, 117, 126].

Определённые маркёры CSC могут быть использованны для формирования потенциальных мишеней таргетной терапии. Однако, ещё только предстоит открыть сложные генетические и эпигенетические пути регулирования в CSC [115, 172, 181].

Кроме того, несмотря на множество потенциальных маркёров, важно помнить то, что доступные в настоящее время молекулярные маркёры не всегда характерны исключительно для CSC, и что часто клеточная популяция, отрицательная для маркёров CSC, также может являться инициатором опухолевой прогрессии [104].

Например, было обнаружено, что иногда клетки, либо с CD133+, либо CD133- экспрессией, могут иметь CSC-характеристики и что экспрессия CD133 регулируется метилированием генов.

Ряд проведённых исследований был сосредоточен на поиске доказательств существования эндометриальных раковых стволовых клеток (ECSC) и изучении их роли в развитии рака эндометрия [80, 110, 116].

Например, Friel и др. [110] показали, что SP-фракция клеток рака эндометрия из линии An3CA обладает характеристиками CSC.

Hubbard и др. [135] продемонстрировали, что side population клеток, выделенных из первичных опухолей эндометрия, обладают способностью к самообновлению, дифференцировке и туморогенезу, на основании этого авторы предположили, что CSC вовлечены в развитие эндометриоидной карциномы.

Анализ генетических изменений в некоторых клеточных путях, участвующих в опухолевом процессе эндометрия (например, Notch, PI3K/AKT, Wnt/β-катенин) оказался очень ценным в плане клинического применения [120].

Сигнальные пути Hedgehog и Wnt зачастую указываются как играющие важную роль при раке женских репродуктивных органов. Например, аномальная активация сигнального пути Hedgehog и его восприимчивость к регуляторным транскрибирующим факторам была обнаружена при раке эндометрия [162]. Эти результаты подтверждают, что вещества экспрессируемые в процессе реализации данных сигнальных путей могут обладать клиническим потенциалом в качестве диагностических биомаркеров.

Была установлена связь между онкогеном BMI1 и расширенной пролиферацией стволовых клеток, что может свидетельствовать о необходимости экспрессии BMI1 для перехода полипотентных клеток в рак эндометрия [93].

Cervello и др. [79] описали наиболее вероятные маркёры для соматических стволовых клеток эндометрия (Musashi-1, Oct-4, CD34, CD31 и CD144).

В двух недавних экспериментах Wang и др. [236] сообщили, что регенеративные клетки эндометрия имеют высокие уровни ICAM-1 и IL-8, а также экспрессируют CD41a, CD9, CD59, CD29, CD44, CD105 CD73 и CD90 в то же время [172] установлено, что CD133+ клетки могут способствовать прогрессии эндометриальной опухоли и её рецидивированию.

Следует подчеркнуть, что гиперактивация сигнальных путей Hedgehog и Notch – часто наблюдается при раке яичников, эндометрия и шейки матки. Также избыточная экспрессия Nanog оказывает заметное влияние на образование опухолей женских репродуктивных органов. Понимание влияния изменений в этих путях на CSC, может быть мощным инструментом в разработке новых фармацевтических мишеней при злокачественных новообразованиях гинекологической локализации [117, 181].

LKB1 является мощным супрессором опухолевого роста в лёгких, а также это первый ген, мутации которого были выявлены в существенной доле рака шейки матки. Интересно, что большинство клеточных линий рака шейки матки, включая HeLa, содержат гомозиготные делеции LKB1 [242].

Частота рака эндометрия I типа часто коррелирует с нарушениями механизмов регуляции, которые могут быть обусловлены мутациями генов, таких как MLH1, PTEN, MSH6, MSH2 (гены восстановления расщепления ДНК), CTNNB1 (β-катенин) и/или KRAS [236].

В частности, Slomovitz и Coleman [213] подчеркнули, что, помимо прочего, потеря PTEN может быть чувствительным индикатором ингибирования PI3K/AKT/mTOR путей, в то время как активация KRAS-мутации может быть маркёром резистентности. Это в особенности важно, поскольку недавно было установлено, что чрезмерная активация пути PI3K/AKT/mTOR (сигнальный путь клеточного роста и выживания) была вовлечена в патогенез рака эндометрия, тем самым подтверждая, что исследования, направленные на ингибирование этого пути, представляют терапевтический интерес [213].

При раке эндометрия II типа, SP вкупе с CSC, часто демонстрируют мутации в TP53 и ERBB2 [238].

Кроме того, при карциноме эндометрия увеличивается процент клеток, экспрессирующих РНК-связывающий белок Musashi-1, в сравнении со здоровой тканью. Несмотря на свою роль в индукции рака эндометрия и его прогрессировании на сегодняшний день неизвестно, можно ли считать его маркёром стволовых клеток карциномы эндометрия [119, 120, 164].

Функциональный анализ генома открывает важную информацию о всё ещё загадочной роли CSC в развитии опухолей. По сравнению с нормальной тканью полипы эндометрия показали снижение уровня экспрессии таких mRNA как c-kit, IPO13, caspase3, telomerase и bax, тогда как экспрессия bcl-2 увеличивалась. Авторы предположили, что развитие полипов эндометрия связано с регулирующей активностью эндометриальных стволовых клеток/клеток-предшественников [134].

Эпигенетическая пластичность — это способность клеток приобретать свойства и фенотип отличный от запрограммированного в их собственной ДНК, а именно в результате изменений, связанных с ремоделированием хроматина [63].

Эти перестройки происходят в ответ на изменение микроокружения клеток, но их роль в развитии рака остается неясной.

Недавно были проведены анализы, которые могут способствовать дальнейшему изучению геномов и эпигеномов CSC женских репродуктивных органов [115].

Например, мутация (инактивация) p53, по-видимому, имеет разные последствия для различных типов рака яичников. В то время как инактивация p53 выявлена при эпителиальном раке яичников [7], в случае гранулёзоклеточного рака отмечается отсутствие изменений p53, в сочетании с дезрегуляцией путей передачи сигналов Wnt (β-катенина) и PTEN [108].

Остаётся неясным, каким образом эпигенетические события вносят вклад в регуляцию механизмов развития рака яичников различных типов. Однако, некоторая ясность в эпигенетической регуляции была внесена Dellinger и др. [91], которые доказали, что (де-) регуляция сигнального пути Wnt (β-catenin) при эпителиальном раке контролировалась определёнными эпигенетическими событиями.

Вовлечение эпигенетических изменений может произойти на раннем этапе канцерогенеза и даже может опосредовать трансформацию. Известно, что гиперметилирование CpG играет важную роль в развитии рака, и поэтому его выявление было предложено в качестве эпигенетического маркёра [70].

Friel и др. [111] предположили, что экспрессия CD133 эпигенетически регулируется в клетках из первичной опухоли эндометрия. Это было позже поддержано Мином и др. [172]. Эти авторы использовали линии раковых клеток яичника (IGROV-1 и OVCAR-8) и линию клеток рака эндометрия (Ishikawa), обработанные 5-aza-2’-deoxycytidine (DAC) или Trichostatin A (TSA), чтобы продемонстрировать, что экспрессия CD133 в первичных овариальных и эндометриальных клеточных линиях рака регулируется эпигенетическими событиями.

Аналитический обзор литетатурных данных позволил выявить ряд наиболее потенциальных генов и их продуктов (ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10) задействованых в механизмах формирования CSC.

ALDH1A1

Белок, кодируемый геном ALDH1 относится к семейству альдегиддегидрогеназы, которая задействована в основном пути метаболизма алкоголя. Есть две основных изоформы альдегиддегидрогеназы в печени: цитозольная и митохондриальная, которые кодируются различными генами, и их можно отличить по их электрофоретической подвижности, кинетическим свойствам и внутриклеточной локализации. Ген ALDH1A1 кодирует цитозольный изофермент, является одним из основных членов семьи ALDH1. Альдегиддегидрогеназа окисляет ретинол до ретиноевой кислоты на ранних стадиях дифференцировки стволовых клеток

[115, 165, 227]. Изменение метаболизма ретинола в ретиноловую кислоту, вероятно, играет важную роль в биологии стволовых клеток [115, 126, 187].

Рядом других исследователей ALDH1 была идентифицирована как маркёр для овариальных раковых стволовых клеток (OCSC) [154], но роль этого прогностического маркёра для рака яичников остается противоречивой. Chang и др. [82] подтвердили, что избыточная экспрессия этого маркёра коррелирует с хорошим прогнозом. Wang и др. [239] связали его с плохим прогнозом. Ассоциация ALDH1 (или CD133) с CD44 является плохим прогнозом развития болезни [211].

В имеющихся исследованиях показано, что рак-инициирующие-клетки, выделенные при множественной миеломе человека, остром миелобластном лейкозе, раке головного мозга, лёгкого, молочной железы и яичников, имеют высокое выражение ALDH; предполагается, что активность ALDH может быть общим маркёром популяции обычных и злокачественных стволовых клеток [118, 139, 160, 187, 211, 249].

Активация ALDH1A1 была обнаружена в популяции стволовых клеток при множественной миеломе и остром миелоидном лейкозе [187].

Ginestier и соавторы [118] показали, что ALDH1A1 был маркёром нормальных и злокачественных стволовых клеток в молочной железе человека и предиктором плохого клинического исхода у больных раком молочной железы. Недавно было показано, что раковые клетки лёгких положительные по ALDH1A1 могут генерировать различные виды карцином лёгких [139]. Кроме того, повышенная экспрессия ALDH1A1 коррелирует со стадией и степенью злокачественности опухолей лёгких и связана с плохим прогнозом для пациентов [139]. Также ALDH1A1 может быть маркёром стволовых клеток мочевого пузыря и потенциальным прогностическим фактором для злокачественной прогрессии рака мочевого пузыря [249]. ALDH1A1 является маркёром злокачественных стволовых клеток простаты и прогностическим маркёром исхода при раке простаты [160].

По мнению многих авторов, ALDH1 является прекрасным кандидатом в качестве маркёра рак-инициирующих клеток при эндометриоидной аденокарциноме [192].

Oct4

Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4) - белковый транскрипционный фактор необходимый для поддержания плюрипотентности стволовых клеток [5], его активность выявляется даже в ооците, и отмечается повышенная экспрессия вплоть до имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Сверхвыражение данного белка характерна для не- и малодифференцированных клеток и опухолями [165, 199].

Иннактивация гена, кодирующего Oct4, приводит к дифференцировке клеток и демонстрирует роль этого белка в самообновлении эмбриональных СК человека [57, 199]. Во взрослом организме этот ген практически неактивен, за исключением некоторых стволовых популяций и опухолевых клеток.

Повышенная экспрессия Oct4 способна приводить к дисплазии эпителиальных тканей. Активируя транскрипцию β-катенина, она приводит к остановке дифференциации слеток вызывать тем самым дисплазию в кишечнике [132].

В другом исследовании было доказано, что сверхэкспрессия Oct4 способствует прогрессии гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудка и пищевода, её уровень коррелирует со степенью патологического процесса, размерами опухоли и частотой рецидивов. Данные свидетельствуют о том, что Oct4 является надежным биомаркёром для прогнозирования исходов у больных с гепатоцеллюлярным раком и может быть целью для таргетной молекулярно-селективной терапии гепатоцеллюлярной карциномы [245, 254].

Результаты показывают, что экспрессия Oct4 и SOX2 белков повышается в предраковых и злокачественных опухолях шейки матки по сравнению с нормальной шейкой [144]. Интересно, что выражение Oct4 связано с плохой выживаемостью без корреляции с известными прогностическими факторами и выживаемостью даже без признаков заболевания.

Аномальная активность стволовых клеток в эндометрии недавно была связана с развитием эндометриоза [31, 183]. Исследователи сообщают о повышенной экспрессию маркёров стволовости в эктопических очагах эндометрия, в том числе Oct4 [120, 183]. Тем не менее, роль Oct4 в развитии эндометриоза остается неясной.

Oct4 бывает вовлечён в развитие опухоли из CSC взрослых организмов [132]. Выражение Oct4 в раковых стволовых клетках ассоциировано с самообновлением и онкогенезом посредством регуляции соответствующих генов-мишеней [240]. Было продемонстрировано, что выражение Oct4 коррелирует с плохой дифференцировкой опухоли, метастазированием, устойчивостью к противораковой терапии, а также плохим прогнозом рака толстой кишки, поджелудочной железы и лёгких [86, 169, 241]. Высокая экспрессия Oct4 представляет собой клинически значимый предиктор прогноза у пациентов при раке простаты и может быть новым биомаркёром, который обеспечит дополнительную прогностическую информацию при лечении рака предстательной железы [147].

CD117

CD117 (KIT) является цитокиновым рецептором, экспрессирующимся на поверхности гематопоэтических стволовых клеток, а также некоторых других клеток. Изменённые формы рецептора ассоциированы с некоторыми типами рака [107, 115]. CD117 является рецепторной

тирозинкиназой III типа, рецептором для стволового фактора роста, т.н. лиганда "c-kit" [5]. Связывание с этим лигандом приводит к быстрой димеризации рецептора и активации внутренней тирозинкиназы, что влечёт за собой активацию сигнального пути, играющего роль в дифференцировке клеток, их выживании и пролиферации.

Активировация KIT приводит к развитию каскада фосфорилирования, в конечном счёте, активирующим различные факторы транскрипции в различных типах клеток. Такая активация регулирует апоптоз, клеточную дифференцировку, пролиферацию, хемотаксис и адгезию клеток. KIT-зависимыми типами клеток являются: тучные клетки, некоторые кроветворные стволовые клетки, зародышевые клетки, меланоциты и интерстициальные клетки Кахаля желудочно-кишечного тракта, а новообразования из этих клеток являются примерами KIT-положительных опухолей. Кроме того, в последние годы обнаружена экспрессия данного белка и в зрелых гепатоцитах, а также канальцевых эпителиоцитах почек. Другие KIT-позитивные нормальные клетки включают в себя эпителиальные клетки придатков кожи, молочной железы, нейроны мозжечка. Были сообщения о KIT положительности в препаратах ангиосаркомы, саркомы Юинга, синовиальной саркоме, лейомиосаркоме и злокачественной фиброзной гистиоцитоме. Кроме того, KIT имеет выражение в мелкоклеточных карциномах в том числе лёгких, лимфоидном кистозном раке, карциномах почек, тимуса, некоторых видах карцином яичников и молочной железы. Дефицит KIT из-за наследственных мутаций приводит к нарушению KIT-зависимых функций, таких как: эритропоэз, пигментация кожи, репродукция и моторика ЖКТ. И наоборот, патологическая активация KIT обусловленная мутациями приводит к неоплазиям в KIT-зависимых и KIT-позитивных типах клеток по меньшей мере, в трёх различных системах: тучные/миелоидные клетки, зародышевые клетки и интерстициальные клетки Кахаля. Для лечения KIT-позитивных опухолей, таких как миелоидный лейкоз и мелкоклеточный рак лёгкого применяются KIT ингибиторы тирозин киназы, такие как иматиниб мезилат [171].

MUSASHI

Белок Musashi (гомолог 1), кодируемый соответственно геном MSI1, функционирует как РНК-связывающий и играет центральную роль в посттранскрипционной регуляции генов. Предполагается что он участвует в поддержании функционирования стволовых клеток при развитии организма и в ходе регенеративных процессов в качестве модулятора сигнального пути Notch-1 [119].

В эмбриональном эндометрии, Musashi1 - положительные эпителиальные клетки выявляются с 12-й недели, но число Musashi1 - положительных клеток уменьшается с увеличением срока беременности. В репродуктивном возрасте в нормальном эндометрии

выраженность Musashi1 представлена в виде диспергированных одиночных клеток и клеточных групп в строме, прилегающей к миометрию [164].

При иммуногистохимическом окрашивании нормального эндометрия белок Musashi1 имеет выражение в ядрах или цитоплазме клеток эндометриальных желёз и в отдельных клетках и клеточных группах в строме эндометрия. В пролиферативном эндометрии, доля Musashi1 - положительных клеток в базальном слое значительно возрастает: в 1,5 раза в строме, и в три раза в эндометриальных железах. Число Musashi1 экспрессирующих групп клеток увеличивается в четыре раза, в пролиферативную фазу, по сравнению с секреторным эндометрием [120].

HOXA10

Гомеобоксных белок Hox-A10 представляет собой белок, который у человека кодируется геном HOXA10. Экспрессия этих белков упорядочена по времени и топически во время эмбрионального развития. Этот ген является частью кластера A на хромосоме 7 и кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, который может регулировать экспрессию генов, морфогенез и дифференцировку. Наибольшее влияние он оказывает на обеспечение фертильности и жизнеспособности плода, а также регулировку формирования гематопоэтических линии костного мозга. Homeobox ген HOXA10 контролирует органогенез внутренних женских половых органов во время эмбрионального развития и функциональную дифференцировку эндометрия во взрослом состоянии. Например, гены HOX: HOXA9, HOXA10, HOXA11 и HOXA13 регулируют морфогенез маточных труб, тела матки, нижнего сегмента матки (шейки матки и верхней части влагалища) соответственно [95, 223]. Ген HOXA10, в частности, имеет своё выражение в области трубного угла и перешейка матки в эмбриональном периоде и во взрослом состоянии [223]. Он играет важную роль в дифференцировке эндометрия и его рецептивности [95, 223]. По неизвестным причинам, ген HOXA10 имеет аномальное выражение в различных типах эндометриоидных поражений, таких как эндометриоз яичников, перитонеальный эндометриоз, лёгочный эндометриоз и ретроцервикальный эндометриоз [74, 210]. Вполне возможно, что экспрессия HOXA10 необходима для развития участков эндометриоза de novo [74], но его роль в патогенезе глубокого ретроцервикального эндометриоза требует дальнейшей оценки.

Есть несколько известных регуляторов HOXA10 [252], их связывание с ядерными рецепторами активирует транскрипцию HOXA10. Изменение количества HOXA10 в различных тканях и органах человеческого организма, его метилирование и деметилирование связаны с развитием различных патологических процессов. К примеру, HOXA10 индуцирует пролиферацию клеточной линии PC-3 при раке предстательной железы [158]. При раке молочной железы его пониженная экспрессия может способствовать онкогенезу путём уменьшения

апоптоза и развития метастазов [175]. Также уменьшение экспрессии HOXA10 может ингибировать клеточную пролиферацию при раке полости рта [163].

В исследовании, проведённом Lane D.B. и соавт. проводилась оценка экспрессии HOXA10, рецепторов эстрогена, прогестерона и белка p53 в образцах ткани нормального, гиперплазированного эндометрия и аденокарциномы 1 и 2 класса по FIGO. Авторами сделан вывод, что нарушение регуляции экспрессии гена HOX приводит к патологической дифференцировке ткани эндометрия [155].

Однако следует признать, что патологические механизмы, лежащие в основе вовлечённости CSC в развитие эндометриальной карциномы, остаются недостаточно исследованными.

Таким образом, детальный анализ отечественных и международных работ по проблеме патологических процессов эндометрия позволяет утверждать, что современное состояние изучения проблемы ГПЭ не отражает наличия научно обоснованных дифференцированных тактик ведения больных с учётом выявления различных степеней выраженности онкологического риска, в то время как, использование новейших патогенетических маркёров канцерогенеза позволили бы внести существенный вклад в онкопрофилактику [5].

ГЛАВА II

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Дизайн исследования и общая клиническая характеристика больных

Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, Ищенко А.И.).

Для решения поставленной цели в исследование были включены 191 женщина пременопаузального возраста (от 42 до 54 лет), обратившихся за медицинской помощью в учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины Сеченовского университета.

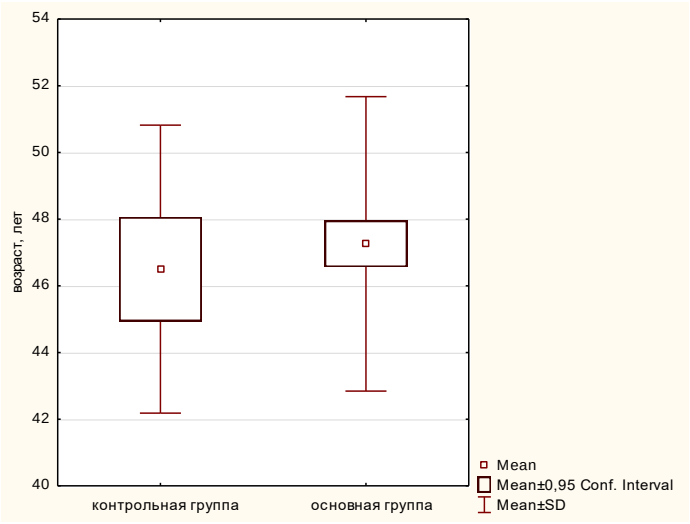
Из них 159 пациенток вошли в три основных группы и 32 женщины сопоставимых по возрасту с подтверждённым (гистологически) отсутствием изучаемых заболеваний включены в группу контроля (таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациенток по возрасту

Возраст	**Всего**	
	n	%
40 - 45	60	32%
45 - 50	56	29%
50 и старше	75	39%

Средний возраст составил в основных группах: 47,3 ± 4,4 лет, а в группе контроля 46,5 ± 4,3 лет, статистически значимых различий между группами не выявлено (p=0,375).

График 1 - Распределение пациенток по возрасту в контрольной и основной группах



Ретроспективно пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от выявленного морфологического типа патологии эндометрия.

1 группу составили 32 женщины без морфологических признаков гиперпластического и опухолевого процессов эндометрия – контрольная группа;

2 группа – пациентки с гиперплазией эндометрия без атипии (81);

3 группа – женщины с гиперплазией эндометрия с атипией (55);

4 группа – пациентки с диагностированной высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия (23).

График 2 - Группы обследованных пациенток

Причинами обращения в амбулаторно-поликлиническую службу или гинекологический стационар являлись: гиперменорея; мено-, метроррагии, миома и/или аденомиоз; патологический процесс эндометрия (по данным УЗИ); болевой синдром; заболевания шейки матки; функциональные кисты яичников; диагноз гиперплазии эндометрия, поставленный в другом медицинском учреждении и др.

Критерии включения в исследование - пременопаузальный возраст, морфологически верифицированные случаи патологического процесса эндометрия: гиперплазия эндометрия без атипии, гиперплазия эндометрия с атипией и рак эндометрия, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения - невозможность получения полной информации о пациентке в связи с утерей анкеты, протокола осмотра, данных лабораторных исследований и/или истории болезни. Отказ пациентки от участия в исследовании после подписания формы информированного согласия.

Критерии не включения - применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ); тяжёлая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболеваний, тяжёлый сахарный диабет, почечная и печёночная недостаточность, острый тромбофлебит), верифицированные злокачественные процессы (кроме рака эндометрия), полип эндометрия и/или эндоцервикса, патологические образования яичников.

Оценку репрезентативности сформированных групп проводили с помощью формул оценки репрезентативности для качественных и количественных показателей при неодинаковом количестве наблюдений в группах.

Выявлены клинико-анамнестические и диагностические характеристики патологических процессов эндометрия у пациенток, прошедших обследование амбулаторно и в условиях стационара.

В ходе исследования мы выявили повышение частоты детских инфекционных заболеваний у обследованных женщин, что может свидетельствовать о высоком инфекционном индексе характерном для данных пациенток (таблица 2).

Таблица 2 - Частота детских инфекционных заболеваний

Заболевание	**%**	**n**
Грипп	96,0%	183
ОРВИ 2 и более раза в год	60,2%	115
ОРВИ 1 раз в год	44,5%	85
Ветряная оспа	44,5%	85

Заболевание	%	n
Краснуха	31,9%	61
Эпидемический паротит	14,1%	27
Гепатит А	14,1%	27
Скарлатина	6,8%	13
Коклюш	3,2%	6

Анализ семейного анамнеза (наследственности) выявил у 52 женщин (27,2%) наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников. В том числе поражение репродуктивных органов было выявлено в 40 случаях (20,9%) и раки других локализаций в 12 случаях (6,3%) (таблица 3).

Таблица 3 - Наследственная отягощённость пациенток онкологическими заболеваниями (у ближайших родственников)

Заболевание	n	%
Рак органов репродуктивный системы:	40	20,9%
Рак тела матки	15	7,9%
Рак молочной железы	15	7,9%
Рак шейки матки	8	4,2%
Рак яичников	2	1%
Другие онкологические заболевания:	12	6,3%
Рак толстой кишки	8	4,2%
Рак желудка	1	0,5%
Меланома	1	0,5%
Лимфогранулематоз	1	0,5%
Рак легкого	1	0,5%
Итого наследственная отягощенность онкологическими заболеваниями	52	27,2%

При исследовании частоты экстрагенитальных заболеваний было выявлено, что наиболее часто у обследованных женщин выявлялись: гипертоническая болезнь (45,5%), варикозное расширение вен нижних конечностей (52,4%) и заболевания органов дыхания (49,2%) (таблица 4).

Таблица 4 - Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток

Заболевание	n	%
ВРВ нижних конечностей	100	52,4%
Заболевания органов дыхания	94	49,2%
Гипертоническая болезнь	87	45,5%
Заболевания ЖКТ	79	41,4%
Заболевания щитовидной железы	54	28,3%
ИБС	46	24%
Заболевания мочевыделительной системы	31	16,2%
Сахарный диабет 2 типа	30	15,7%
Сахарный диабет 1 типа	2	1%
Заболевания нервной системы	1	0,5%

При анализе клинической картины зачастую у пациенток имело место наличие двух и более симптомов, данные по их распространённости среди обследованных женщин и процентное отражение каждого симптома приведены в таблице №5.

Таблица 5 - Основные жалобы пациенток

Жалобы	n	%
Психоэмоциональные нарушения	73	38,2%
Общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности	55	28,8%
Болезненные менструации	14	7,3%
Обильные, продолжительные менструации	60	31,4%
Пре-, постменструальные мажущие кровяные выделения	18	9,4%
Тазовые боли не связанные с м/циклом	21	11%
Нарушения мочеиспускания	49	25,7%

Данные о возрасте наступления первой менструации представлены в таблице №6, они соответствуют средним популяционным показателям.

Таблица 6 - Возраст первой менструации

Менархе	Всего	
	n=191	
	n	%
12 лет	58	30,4
11 лет	54	28,3
13 лет	40	20,9
10 лет	22	11,5
14 лет	11	5,76
15 лет	6	3,14

При анализе репродуктивного анамнеза обращает на себя внимание высокий процент искусственных абортов (47%), в том числе множественных (11%) и высокий процент бесплодия (17,8%) (таблица 7).

Таблица 7 - Особенности репродуктивного анамнеза у обследованных пациенток

Данные анамнеза	n	%
Бесплодие первичное	12	6,3%
Бесплодие вторичное	22	11,5%
Бесплодие первичное + вторичное (суммарно)	34	17,8%
Невынашивание беременности	17	8,9%
Аборт в анамнезе	90	47%
3 и более аборта	21	11%
1 роды	74	38,7%
2 родов	68	35,6%
3 и более родов	29	15,2%

В процессе анализа частоты и структуры гинекологических заболеваний у исследуемых больных была выявлена высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза (50,8%). Также стоить отметить, что у 42% пациенток имелась миома матки или аденомиоз, либо сочетание этих двух патологий (таблица 8).

Таблица 8 - Основные гинекологические заболевания у пациенток (сопутствующие и перенесённые)

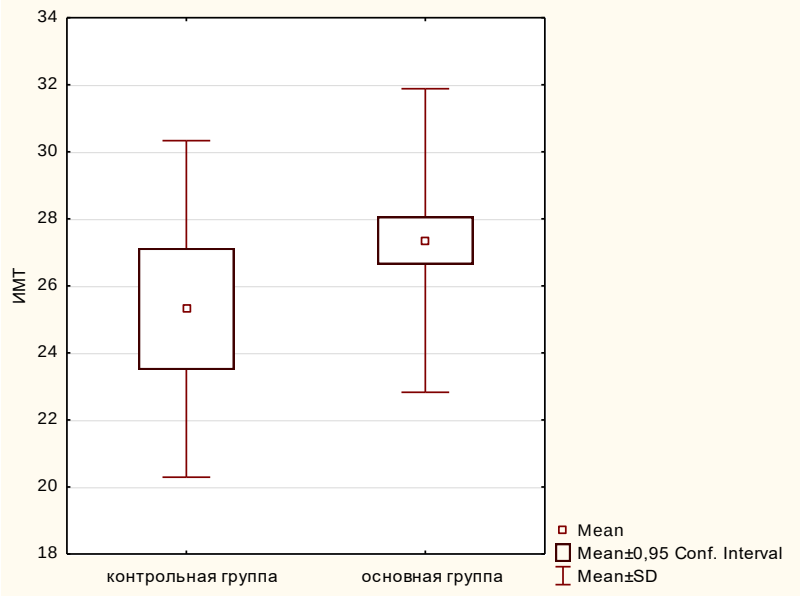
Заболевание	**n**	**%**
ВЗОМТ	97	50,8%
Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз	90	47,1%
ИППП	88	46%
Миома матки и/или аденомиоз	80	41,9%
Нарушения менструального цикла	75	39,3%
Хронический сальпингоофорит	46	24%
Доброкачественные заболевания шейки матки	36	18,8%
Гиперплазия эндометрия	26	13,6%
СПКЯ	25	13%
Кисты яичников	20	10,5%
Наружный генитальный эндометриоз	14	7,3%
Внематочная беременность	9	4,7%

При исследовании индекса массы тела обнаружено, что избыточная масса тела или ожирение имелось у половины женщин 108 (56,5%), в том числе ИМТ больше 30 – у каждой третьей пациентки 65 (34%) (таблица 9).

Таблица 9 - Индекс массы тела

ИМТ	Всего	
	n=191	
	n	%
16,5–18,49	6	3,1%
18,5–24,99	77	40,3%
25–29,99 (избыточная масса)	43	22,5%
30–34,99 (1-я степень ожирения)	25	13,1%
35–39,99 (2-я степень ожирения)	23	12%
40 и более (3-я степень ожирения)	17	8,9%
30 и более - всего	65	34%

График 3 - Индекс массы тела в контрольной и основной группах



ИМТ в среднем в основной группе составил 27,4±4,6 кг/см^2, а в контрольной группе 25,3±5,0 кг/см^2.

В итоге мы можем отметить высокую встречаемость артериальной гипертензии, воспалительных заболеваний органов малого таза, внутриматочных вмешательств и бесплодия в анамнезе, наличие избыточной массы тела и ожирения, и сопутствующих миомы матки и/или

аденомиоза. Обнаруженные клинические факторы необходимо проанализировать в сопоставлении со стадией развития патологического процесса эндометрия с применением статистических методик.

2.2 Методы и объём исследований

Для каждой обследованной женщины заполнялась личная карточка данные из которой переносились в электронную базу данных, давая возможность фиксировать и затем, анализировать жалобы, антропометрические показатели, возраст, данные семейного анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний, индивидуальные особенности функции репродуктивных органов, наличие, характер течения и продолжительность заболеваний женских половых органов, варианты перенесённого консервативного или оперативного лечения, результаты лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических, а также молекулярногенетических исследований, данные касающиеся характера и эффективности проводимой терапии.

В случае необходимости госпитализации пациенткам проводилось полное клинико-лабораторное обследование, которое включало в себя: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, гемостазиограмму, определение группы крови и резус-фактора, результаты анализов на реакцию Вассермана, маркёры вирусных гепатитов и ВИЧ, рентгенографию (-скопию) грудной клетки.

В случае необходимости оперативного лечения дополнительно проводили электрокардиографию (ЭКГ), УЗИ органов брюшной полости, осмотр терапевтом. Перед всеми хирургическими вмешательствами больных осматривал анестезиолог.

По показаниям – обследовали органы желудочно-кишечного тракта (рентгенологически и/или эндоскопически) и осуществлялся осмотр узкими специалистами.

При анализе семейного анамнеза акцентировали внимание на гиперпластические процессы, опухоли различной локализации, в частности органов репродукции, у ближайших родственников, а также заболеваний спутников метаболического синдрома (сахарного диабета, гипертонической болезни, ожирения и др.).

Прицельно собирали анамнез на предмет перенесённых или имеющихся заболеваний – входящих в метаболический синдром, воспалительных процессов любой локализации, патологии органов пищеварительной, эндокринной и нервной систем. Проводили оценку состояние психоэмоционального состояния.

Анализировали особенности репродуктивной функции, регулярность и характер менструаций, специфику сексуальной жизни, количество беременностей, характер течения родов и послеродового периода, особенности лактации.

Для оценки наличия и стипени нарушения жирового обмена вычисляли индекс массы тела с помощью формулы: ИМТ = масса (кг) / рост ($м^2$), дополнительно измеряли окружность талии, окружность бёдер, и вычисляли их (ОТ/ОБ) соотношение.

Индекс массы тела от 19,5 до 25 $кг/м^2$ свидетельствовал о нормальной массе тела, 25,1 – 29,9 $кг/м^2$ – о избыточной массе, 30 $кг/м^2$ и более – о развитии ожирения. Увеличение окружности талии более 80 см. и/или индекса ОТ/ОБ свыше 0,83 классифицировали как абдоминальное ожирение.

Общее гинекологическое обследование включало в себя: осмотр наружных половых органов, исследование влагалища и шейки матки при помощи зеркал, бимануальное исследование, с определением размеров, формы, чувствительности и подвижность матки, её консистенции, размеров придатков матки, оценку связочного аппарата, параметриев, а также характера выделений.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования проводились всем женщинам по стандартной методике с заполнением бланка анализа и последующим внесением результатов в карту.

При наличии анемии её тяжесть оценивали по критериям ВОЗ (классификация 1983 года): 1 степень – гемоглобин снижен до 91 г/л, 2 степень – уровень гемоглобина от 81 до 90 г/л, 3 степень – уровень гемоглобина ниже 81 г/л.

Также в процессе обследования проводились:

- цитологическое исследование соскобов с шейки матки и цервикального канала, методом жидкостной цитологии;

- расширенную кольпоскопию, результаты которой регистрировались соглавно международной классификации кольпоскопических терминов, принятой в 2011 году на 14 конгрессе IFCPC.

Также после проведения бимануального исследования, прибегали к инструментальным методикам оценки ВПО. УЗ исследование проводили при первом обращении и в дальнейшем в среднем 4-5 раз в процессе наблюдения.

Эхографическое исследование проводили при помощи аппаратов Toshiba Aplio, использующим систему контактного сканирования в масштабе реального времени. Применялись трансвагинальные конвексные датчики с диапозоном частот от 4 до 11 МГц.

На *1 этапе* УЗ исследования определяли анатомические особенности внутренних половых органов, измеряли общие размеры матки, оценивали структуру миометрия, определяли наличие, локализацию и размеры миоматозных узлов, а также аденомиоза. Отдельное внимание было сосредоточено на измерении срединного М-эхо (маточного эхо): описывали структуру эндометрия, контуры полости и наличие её деформаций. Дополнительно изучали «пограничную»

область – стык базального слоя эндометрия с миометрием. При исследовании яичников, регистрировали их общие размеры, признаки функциональной активности (жёлтое тело, фолликуллы), отмечали признаки спаечного процесса и наличие аномальных структур, описывали структуру и размеры шейки матки, патологию цервикального канала [35, 216].

Полученные данные сравнивали со стандартными нормативными показателями.

На *2-ом этапе* УЗ исследования использовали цветовое допплеровское картирование, с оценкой качественных и количественных показателей кровотока. Анализ качественного показателя проводился посредством цветового окна, определяли особенности кровотока в области интереса, количество сигналов от сосудов и цветовую равномерность перфузии, с этой целью зону цветового окна фиксировали на изучаемом участке, применяли максимальное увеличение в режиме «серой шкалы», размеры окна устанавливали соответственно тому, насколько мелкий сосуд нужно было визуализировать [35]. Показатель яркости выводили на максимальный уровень, при котором помехи ещё не возникали. Синий цвет отображал движение от датчика, а красный – к датчику, уровень яркости цвета был сопоставим со скоростью движения крови в сосуде, тоесть при снижении скорости, яркость сигнала снижается.

Интенсивность кровотока в области интереса оценивалась на основании подсчёта регистрируемых в «окне» сигналов, исходящих от сосудов: 1-5 сосудов - минимальный кровоток; 6-10 сосудов - умеренный кровоток; более 10 - выраженный кровоток [35, 216].

На *3-ем этапе* проводили импульсную допплерометрию (ИД) для оценки параметров кровотока в артериях.

В зависимости от диаметра исследуемых сосудов выставляли переключатель скорости кровотока на 20-50 см/сек - для маточных артерий и на 1-10 см/сек для более мелких соудов.

Проводили последовательное доплерометрическое исследование маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий, и сосудов в выявленных патологических участках (гиперплазированный эндометрий, узлы миомы, участки аденомиоза и др.).

Для записи полученных данных использовались показатели кривых скоростей сосудистого кровотока: VA max – артериальный кровоток (максимальная скорость); VV max – венозный кровоток (максимальная скорость); IR med – индекс резистентности (увреднённый); PI - пульсационный индекс [35].

В сомнительных случаях с целью выявления патологических процессов эндометрия возможно применение методики цветовой допплеровской гидросонографии (ГСГ). Методика данного исследования заключается в создании «акустического окна» в полости матки посредством введения туда жидкостной среды и проведении на этом фоне трансвагинального и трансабдоминального УЗ исследования. Данная методика противопоказана при наличие

воспалительных заболеваний органов малого таза (острого или обострение хронического процесса).

Обязательным этапом обследования является обследование молочных желёз. Проводится осмотр, пальпация молочных желёз и регионарных лимфоузлов в положении стоя и лёжа. Затем показано проведение либо эхографическое исследование с применением высокочастотных датчиков 7,5 и/или 10 МГц., либо рентгенографическое исследование на маммографе фирмы «Philips», а также ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей.

Для морфологической верификации патологического состояния эндометрия проводили забор материала из полости матки при помощи аспирационной кюретки Pipelle («Laboratoire C.C.D.», Франция), далее полученный биоптат направляли в лабораторию для гистологического исследования. У менструирующих женщин аспират из полости матки брали на 25–26-й день менструального цикла; у женщин с нарушенным циклом - в любое время.

А также по показаниям производили и визуальную оценку состояния эндометрия, дополняемую прицельной биопсией с помощью офисного гистероскопа («Karl Storz») на амбулаторном или стационарном этапе. При сохранённом менструальном цикле исследование проводили в начале фазы пролиферации [38].

Эффективным методом исследования для визуальной оценки полости матки, наличия патологии эндометрия и других заболеваний ЖПО является гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) эндоцервикса и эндометрия. Данное исследование выполняется под общей анестезией (внутривенной) при момощи жёсткого гистероскопа «Karl Storz» (Германия) по стандартной методике. Для расширения полости матки использовали 0,9% раствор хлорида натрия, подача жидкости, поддержание давления (на уровне 100 мм.рт.ст.) и скорости потока осуществлялась аппаратом HAMEUO ENDOMAT («Karl Storz»). Источником света служил гибкий световод от аппарата «Karl Storz» с ксеноновой лампой. После проведённого РДВ обязательно проводилась контрольная гистероскопия.

Морфологическое, иммуногистохимическое исследования препаратов проводили на кафедре патологической анатомии института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ под руководством зав. кафедрой – д.м.н. профессора Коган Е.А.

Изучали биопсийный или операционный материал.

Морфологический тип ГЭ определяли, используя классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пересмотренную в 2014 году, согласно которой выделяют гиперплазию эндометрия без атипии, с атипией и рак [8].

Гистологическое исследование проводили после фиксации тканей и/или органов в 10% фосфатном нейтральном формалине, обрабатывали их в аппарате гистологической проводки фирмы «Pool Scientific Instruments» (Швейцария) и фиксировали в парафине. Время,

затрачиваемое на фиксацию, проводку и заливку тканей составляло не более 24 часов. Делали ступенчатые срезы из каждого блока (не менее 20) с толщиной 3-4 мкм. и последующей их фиксацией на предметные полилизиновые стёкла, покрытые адгезивом (APES-ацетон). По три препарата из каждой группы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону (окраска на коллагеновые волокна) и орсеином (окраска на эластические волокна). Гистологическое исследование окрашенных препаратов проводили на биологическом микроскопе Leica DM2500 под увеличением от 100 до 400.

Неокрашенные препараты после депарафинизации подвергались иммуногистохимическим реакциям.

Проводились стандартные иммуногистохимические реакции с тепловой демаскировкой антигенов в цитратном буфере (pH=6,0). Блокирование эндогенной пероксидазы проводилось 3% пероксидом водорода.

В качестве первичных антител использовались антитела к Aldhl A1 - rabbit monoclonal antibody (clone EP1933Y, 1:400, GeneTex.0; Musashi 1 - rabbit monoclonal antibody (clone EP1302, 1:200, GeneTex); OCT4 - monoclonal mouse antibody (clone MRQ-10, 1:100, Cell Marque); CD117 - rabbit monoclonal antibody (clone YR145, 1:50, Cell Marque); HOXA 10 - rabbit polyclonal antibody (1:100, GenWay), к Ki-67, Claudin 3 и PTEN (Dako). Как вторичное антитело и визуализирующую систему использовался стрептавидиновый комплекс (LSAB KIT; Dako). Ставили позитивный и негативный контроли.

Ниже приведён протокол иммуногистохимического исследования.

День	Протокол
1	1. Депарафинация: стёкла помещают на 5 минут в ксилол 1, затем на 5 минут в ксилол 2, затем на 5 минут в ксилол 3; 2. Регидратация: помещают стёкла на 5 минут в ряд спиртов 100%, 96%, 90%, 80%, 70%; далее - 5 минут в дистиллированной воде; 3. Блокирование эндогенной пероксидазой: инкубация стёкол в 3% водном растворе перекиси водорода 20 минут в холодильнике; 4. Полоскание в дистиллированной воде 2 раза по 5 минут; 5. Помещение стёкол в цитратный буфер, далее в микроволновую печь на 20 минут (600 Вт); 6. Охлаждение стёкол 15 минут; 7. Полоскание в PBS-растворе, приготовленном из 14,4г. Na2HPO4*2H2O, 80г. NaCl, 2г. KH2PO4, с pH=7,4 - 5 минут; 8. Инкубация с 20% раствором альбумина 30 минут во влажной камере; 9. Удаление альбумина; 10. Инкубация первичным антителом, разведённым 1% альбумином (по 50 мл. на срез) 12 часов при температуре 4 С°;

2	11. Полоскание в холодном PBS-растворе 2 раза по 10 минут; 12. Инкубация вторичным антителом 1 час, разбавленном в 0,1% альбумине; 13. Полоскание в PBS-растворе 2 раза по 5 минут; 14. Инкубация стрептавидиновым комплексом LSAB KIT (DAKO); 15. Полоскание в PBS-растворе 2 раза по 10 минут. 16. DAB (Vector-kit); 17. Полоскание в дистиллированной воде; 18. Полоскание в водопроводной воде 5 минут; 19. Окраска 10% гематоксилином 7 минут; 20. Полоскание в водопроводной воде 5 минут; 21. Дегидратация: полоскание через батарею спиртов 70%, 80%, 90%, 96%, 100%. Затем в ксилоле 3,2,1 по 5 минут; 22. Покрыть закрепляющим раствором (Depex).

Проведя инкубацию срезов с первичными антителами во влажных камерах в течении 12 часов при температуре 4˚, их промывали фосфатным буфером и обрабатывали вторичными антителами, далее инкубировали во влажных камерах при комнатной температуре - 60 минут.

В качестве вторичных антител применялись биотинилированные антитела к мышиным иммуноглобулинам. С целью визуализации места связывания антитела с антигеном использовали фермент пероксидазу хрена в присутствии субстрата - пероксида водорода и колориметрического реактива с 3,3-диаминобензидином (LSAB, Dako Cytomation). В конечном результате образовывался нерастворимый в органических растворителях конечный продукт реакции, который визуализировался как коричневое окрашивание структур клеток. При докрашивании ядер в клетках использовали гематоксилин.

Проводили негативные контроли не используя добавление первичных антител, а также позитивные контроли с соответствующими тканями основываясь на рекомендациях производителя антител.

Наличие или отсутствие иммуно-гистохимической реакции (положительной) оценивалось в цитоплазме и ядрах стромальных и эпителиальных клеток, в зависимости от локализации антигенов, оценка проводилась полуколичественным методом в баллах либо исходя из процента окрашенных клеток.

Выявление Claudin 3 в иммуногистохимической реакции оценивалось полуколичественным методом в баллах (131А), исходя из процента окрашенных мембран клеток, согласно приведённой таблице (таблица 10).

Таблица 10 - Балльная оценка интенсивности иммуногистохимических реакции

Баллы	**0**	**2**	**4**	**6**
Обозначение	-	+	++	+++
Количество положительных клеток	0% клеток	До 20% клеток	40-20% клеток	>40% клеток

Оценка экспрессии PTEN, Ki-67, маркёров стволовых клеток Musashi1, HOXA10, Oct4, ALDH1A1, CD117 проводилась посредствам подсчёта процента окрашенных ядер на 3000 клеток.

Методики и объём проведённых исследований представлены в таблице №11.

Таблица 11 - Методики и объём проведённых исследований

Метод	Объём исследований	
	Количество наблюдений	Количество исследований
Общеклиническое обследование	191	178
Гинекологическое обследование		191
Пайпель-биопсия		329
Жидкостная цитология		34
УЗИ с ЦДК		191
Расширенная кольпоскопия		24
Гистероскопия		168
Рентгенография молочных желёз		191
Гистологический метод		449
Иммуногистохимический метод		191
Статистический анализ		191

Женщины, вошедшие в исследование, получили полную информацию о возможных вариантах обследования и методиках лечения, рисках при их проведении и возможных осложнениях, а также о последствиях – при отсутствии лечения. Все пациентки давали письменное информированное согласие на использование лечебно-диагностических методик, материалов и видов терапии, проводимых в рамках данного научного исследования.

2.3 Методы лечения и профилактики

Все пациентки проходили комплексное лечение, которое включало:

- изменение образа жизни: а) гипокаллорийная диета со сниженным содержанием легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, изменение привычного пищевого поведения; б) повышение физической активности; в) изменение режима труда/отдыха;
- компенсацию сопутствующих экстрагенитальных заболеваний;
- лекарственную терапию и/или оперативное лечение гиперпластического процесса эндометрия.

Препараты содержащие гормоны назначали только после гистологической верификации диагноза на срок 3-6-9-12 месяцев.

Контроль за эффективностью терапии проводили через три, шесть, двенадцать месяцев и сразу после окончания курса терапии посредствам амбулаторного обследования дополняемого УЗИ и морфологическим исследованием биопсийного материала из полости матки [19, 193].

Офисную гистероскопию и прицельную биопсию эндометрия (либо раздельное диагностическое выскабливание) с гистологическим исследованием проводили во всех случаях после завершения курса консервативного лечения атипической ГЭ.

При достижении неполного эффекта от гормональной терапии, лечение продолжали ещё 3-6 месяцев и ещё раз проводили гистероскопию, прицельную биопсию эндометрия (или РДВ) с морфологическим исследованием [193].

Если консервативная терапия не достигала ожидаемых результатов или была не эффективна ставился вопрос о хирургическом лечении патологического процесса эндометрия.

У женщин с рецидивирующей гиперплазией при отсутствии эффекта от проводимой терапии методом выбора – было проведение экстирпации матки, особенно у пациенток с сопутствующей патологией матки.

Предпочтение отдавали интрафасциальной гистерэктомии с придатками, основываясь на последних данных, приведённых в рекомендациях по ведению и лечению гиперплазии эндометрия изложенных в обзоре литературы.

Метод хирургического доступа (лапароскопия, лапаротомия, влагалищный) для проведения экстирпации матки был обусловлен наличием и видом предыдущих оперативных вмешательств, возможным спаечным процессом, размерами матки, имеющимся (или нет) пролапсом гениталий, наличием и степенью ожирения, а также наличием сопутствующих заболеваний и терапевтических противопоказаний.

Всем пациенткам проводили стандартную предоперационную подготовку.

Эндоскопические операции проводились методом классического лапароскопического доступа с использованием аппаратуры фирмы «Karl Storz» и «Rudolf». Лапароскопические операции выполняли в положении Тренделенбурга - 15-20˚.

Проведение абляции эндометрия (по показаниям) было возможно у женщин с противопоказаниями к проведению гормональной терапии или внутриполостной операции, при условии отсутствия: дисплазии шейки матки и выраженной деформации полости матки, а также при категорическом отказе пациентки от удаления органа.

Проведение абляции эндометрия невозможно при диагностированной аденокарциноме эндометрия, обострении воспалительных заболеваний любой локализации в предполагаемые сроки оперативного вмешательства, установленной ВМС, наличии беременности или желании выполнить репродуктивную функцию, глубине полости матки менее 6 или более 10 см., а баллонной термической абляции (Thermochoice, Jonson&Jonson) при состояниях истончения стенки матки вледствие проведённых ранее оперативных вмешательствах, таких как кесарево сечение, миомэктомия и др.

Операцию выполняли под комбинированным эндотрахеальным наркозом.

Послеоперационное ведение особенностей не имело. Эффективность проведённого лечения оценивалась не ранее чем через 6 месяцев, на основании УЗ исследования и данных офисной гистероскопии. При выявлении участков сохранённого эндометрия производилась прицельная биопсия всех очагов с гистологических исследованием.

Абляция эндометрия считается неуспешной при выявлении участков гиперплазии эндометрия в полости матки.

2.4 Статистическая обработка

Статистическая обработка данных выполнена на компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc.

Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики [1]. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных – частота (%).

Индекс массы тела пациенток рассчитывался по формуле A. Quetelet:

$I = \frac{\mathrm{m}}{\mathrm{h}^2}$, где m – масса тела в клограммах; h – рост в метрах.

При оценке индекса массы тела использовались рекомендации ВОЗ:

16,5–18,49 –недостаточная (дефицит) масса тела;

18,5–24,99 – норма;

25,0–29,99 – избыточная масса тела (предожирение);

30,0–34,99 – ожирение первой степени;

35,0–39,99 – ожирение второй степени;

40,0 и более – ожирение третьей степени (морбидное).

Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение с помощью метода Колмогорова-Смирнова) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп) и t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}},$$

где M_1, M_2 – средние арифметические; σ_1, σ_2 – стандартные отклонения; N_1, N_2 – размеры выборок.

Для сравнения непараметрических данных применяли методы Крускала–Уоллиса (для нескольких групп):

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \cdot \sum_i \frac{T_j^2}{n_j} - 3(N+1),$$

где N – общее количество испытуемых; T_j – сумма рангов в j-й строке; n_j – число испытуемых в j-й группе.

Попарное сравнение количественных показателей осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни (для 2 групп) для несвязанных совокупностей:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где n_1 – количество единиц в первой выборке; n_2 – количество единиц во второй выборке; T_x – большая из двух ранговых сумм, соответствующая выборке с n_x-единиц.

Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность:

$$\chi^2 = \frac{N \cdot (ad - bc - 0{,}5 \cdot N)^2}{(a+b) \cdot (c+d) \cdot (a+c) \cdot (b+d)},$$

Также применяли точный критерий Фишера для небольших выборок:

$$F = \frac{\sigma_x^2}{\sigma_y^2},$$

где σ_x^2, σ_y^2 – дисперсии первой и второй выборки соответственно.

Статистически значимыми считались отличия при $p<0{,}05$ (95% уровень значимости) и при $p<0{,}01$ (99% уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Формула расчёта коэффициента корреляции Пирсона системы случайных величин X и Y:

$r_{X,Y} = \frac{M[XY]-MX \cdot MY}{\sqrt{(M[X^2]-(MX^2))} \cdot \sqrt{(M[Y^2]-(MY^2))}}$,

где *M* – математическое ожидание.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена:

$$R = \frac{6\sum d^2}{n(n^2-1)}.$$

Каждому показателю X и Y присваивается ранг. На основе полученных рангов рассчитываются их разности *d* и вычисляется коэффициент R, *n* – число наблюдений.

Относительный риск (OP) заболеваемости вычисляли по методу Katz по формуле: OP= (a / (a+b)) / (c / (c+d)),

где *a* – количество больных, имеющих данный признак; *b* – количество больных, не имеющих данного признака; *c* – количество здоровых индивидуумов с данным признаком; *d* – количество здоровых индивидуумов, не имеющих данного признака.

В том случае, когда один из показателей был равен 0, относительный риск вычисляли по формуле, модифицированной Haldane для малых чисел:

[(2a+1)(2d+1)] / [(2b+1)(2c+1)].

Статистическую достоверность отличия OP от 1 (p) определяли по точному двустороннему критерию Фишера для четырёхполосных таблиц с поправкой на количество выявленных признаков (pc); 95% доверительный интервал (95% CI) вычисляли по формуле: 95% CI = lnOP ± 1,96*OP,

где *OP, a, b, c, d* – те же, что и в формуле для OP.

Для исследования влияния нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную использовался одномерный дискриминантный анализ - метод бинарной логистической регрессии [1].

Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

Вероятность наступления события для каждого случая рассчитывается с помощью формулы: $p = \frac{1}{1+e^{-z}}$,

где $z = b_1*X_1 + b_2xX_2 + ... + b_nxX_n + a$; = 2,718 (основание натурального логарифма); $X_1, \ldots X_n$ - значения независимых переменных; $b_1, \ldots b_n$ - коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии; *a* – некоторая константа.

Расчёт степеней вероятности развития события и формирование групп риска на основании бинарной логистической регрессии производился по 90 и 10 перцентилям.

Выше предложенные формулы в итоге позволяют определить вероятность наступления события: 0-0,49 - низкая вероятность; 0,5-1 – высокая вероятность.

Для оценки правильности прогноза, полученного с помощью многофакторного анализа, применяли cross-проверку с расчетом чувствительности, специфичности и точности модели, а также применяли оценку Бриера (Brier Score).

Чувствительность и специфичность математических моделей определялась по формулам:

- чувствительность (Se) = a/(a+c);
- специфичность (Sp) = d/(b+d);
- точность = (a +d) / (a+ b+c+d).

$$BS = \frac{1}{N}\sum_{t=1}^{N}(f_t - o_t)^2$$

f_t - вероятность, которая была предсказана;

o_t - фактический результат события, (0 - если событие не произойдет; 1 - если событие произойдет);

N - количество человек в прогнозировании.

В работе применялся ROC-анализ для выявления пороговых значений количественных показателей, свидетельствующих о повышенном риске развития рака.

Критерием качества проведённого ROC-анализа считали значение показателя – AUC (площадь под кривой). Точку "cut off" (пороговое значение, разделяющее пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом) определяли равной значению количественного показателя при максимальной чувствительности и специфичности. Используя полученное значение точки "cut off" проверяли риск развития рака выше (или ниже) полученного порогового значения и дальнейшим расчётом специфичности, чувствительности и точности проверяемого теста.

Качество полученной модели оценивали по известным критериям, основным на значения AUC (площадь под кривой)

0,9-1,0 – отличное

0,8-0,9 – очень хорошее

0,7-0,8 – хорошее

0,6-0,7 – среднее

до 0,6 – неудовлетворительное

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестические и диагностические особенности патологических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода

С целью выявления клинико-анамнестических и диагностических особенностей характерных для женщин, страдающих патологическими процессами эндометрия, мы провели сравниметльный анализ анамнестических, клинических данных и результатов, полученных при инструментальном обследовании женщин согласно сформированным группам [6].

191 пациентка были комплексно обследованы на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах.

Пациентки госпитализировались по показаниям: маточные кровотечения, атипическая гиперплазия эндометрия (по данным пайпель-биопсии), миома и/или аденомиоз, стеноз шейки матки, патология шейки матки, синехии в полости матки, патологический процесс эндометрия по данным УЗ исследования и др.

Основное количество пациенток (22,5%) госпитализировалось с диагнозом: «Аномальное маточное кровотечение». Женщины с гистологически верифицированной патологией эндометрия (18,3%) поступали с целью проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания эндоцервикса и энометрия или для оперативного лечения. Среди них у 4 женщин в дальнейшем был выявлен рак эндометрия.

У пациенток могло иметься несколько показаний для госпитализации, а в таблице каждая пациентка зарегистрирована только один раз, по манифестирующему параметру (таблица 12).

Таблица 12 - Показания для госпитализации пациенток

Показания	n	%
Аномальные маточные кровотечения	43	22,5%
Патология эндометрия по данным УЗИ	7	3,7%
Миома и/или аденомиоз	27	14%
Синехии в полости матки	2	1%
Патология шейки матки	4	2%
Атипическая гиперплазия эндометрия	35	18,3%
Стеноз шейки матки	2	1%

Возраст пациенток составил от 42 до 54 лет. Средний возраст составили 47,3±4,4 лет в основной группе, и 46,5±4,3 лет в контрольной группе (таблица 13).

Таблица 13 - Распределение пациенток по возрасту

Возраст	**1-я группа**		**2-я группа**		**3-я группа**		**4-я группа**		**Всего**	
	n=32		**n=81**		**n=55**		**n=23**		**n=191**	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-44	12	37,5%	28	34,6%	15	27,3%	5	21,7%	60	31,4
45-49	9	28%	23	28,4%	17	31%	7	30,4%	56	29,3
50 и старше	11	34,4%	30	37%	23	41,8%	11	47,8%	75	39,3
Среднее	46,5±4,3		46,9±4,5		47,4±4,3		48,3±4,2		47,6±4,3	

p>0,05 статистически значимых различий не выявлено (критерий Хи-квадрат, Круаскалла-Уоллиса).

Таблица № 14 - Сравнение возраста пациенток по группам

Descriptive Statistics							
	Level of - Factor	N	возраст - Mean	возраст - Std.Dev.	возраст - Std.Err	возраст - 95%	возраст - +95%
Total		191	47,130	4,3972	0,3181	46,503	47,758
Группа	1	32	46,500	4,3180	0,7633	44,943	48,056
Группа	2	81	46,876	4,5176	0,5019	45,877	47,875
Группа	3	55	47,363	4,3134	0,5816	46,197	48,529
Группа	4	23	48,347	4,2811	0,8926	46,496	50,199

Таблица № 15 - Сравнение возраста в группах методом ANOVA с поправкой Бонферрони

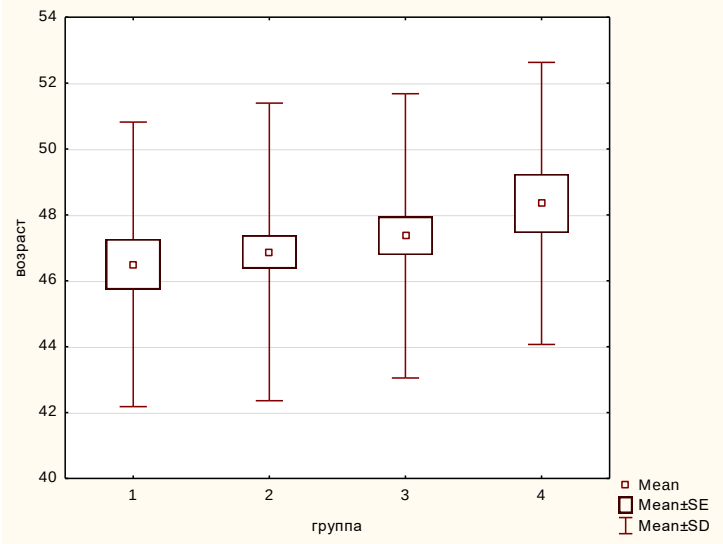
Bonferroni test; variable возраст Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = 19,351, df = 187,00					
	группа	{1} - 46,500	{2} - 46,877	{3} - 47,364	{4} - 48,348
1	1		1,000000	1,000000	0,756480
2	2	1,000000		1,000000	0,951397
3	3	1,000000	1,000000		1,000000
4	4	0,756480	0,951397	1,000000	

p>0,05 статистически значимых различий не выявлено

Мы выявили, что частота возникновения высокопролиферативных и неопластических процессов имеет тенденцию смещения к более старшим возрастным группам, следует отметить,

что частота патологических процессов эндометрия в возрастной группе «50 лет и старше» имеет тенденцию к возрастанию в ряду от 1 к 4 группе.

График 4 - Возраст в группах с разной степенью прогрессирования патологического процесса эндометрия



Также был рассчитан относительный риск (ОР) для различных возрастных диапазонов в сравниваемых группах (таблица 16).

Таблица 16 - Относительные риски возрастных факторов в прогрессировании патологического процесса эндометрия по отношению к группе 1 (ОР, 95% доверительный интервал)

Возраст	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	n=81	n=55	n=23
40-45	0,92 (0,54 - 1,58)	0,73 (0,39 - 1,35)	0,58 (0,24 - 1,42)
45-50	1,01 (0,53 - 1,94)	1,1 (0,56 - 2,17)	1,08 (0,47 – 2,48)
50 и старше	1,08 (0,62 - 1,88)	1,22 (0,69 - 2,15)	1,39 (0,73 – 2,64)

При проведении корреляционного анализа Пирсона нами была выявлена тенденция к увеличению частоты патологии эндометрия с увеличением возраста, но статистически значимых различий в среднем возрасте пациенток обнаружено не было.

Для уточнения роли анамнестических данных в развитии патологии эндометрия у обследованных женщин мы провели анализ наследственной предрасположенности, характера,

особенностей менструальной функций и репродуктивного анамнеза. Также было проанализировано наличие наличие и характер течения терапевтических и гинекологических заболеваний у обследованных жинщин.

В ходе исследования мы выявили повышение частоты детских инфекционных заболеваний у обследованных женщин, что может свидетельствовать о высоком инфекционном индексе характерном для данных пациенток. Однако, статистически значимых различий в частоте детских инфекционных заболеваний выявлено не было (таблица 17).

Таблица 17 - Частота детских инфекционных заболеваний

Заболевание	**1-я группа**		**2-я группа**		**3-я группа**		**4-я группа**	
	n=32		**n=81**		**n=55**		**n=23**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
ОРВИ 1 раз в год	15	46,9%	35	43,2%	26	47,3%	9	39,1%
ОРВИ 2 и более раза в год	20	62,5%	50	61,7%	33	60%	12	52,2%
Грипп	30	93,8%	80	99%	52	94,5%	21	91,3%
Краснуха	11	34,4%	21	25,9%	18	32,7%	11	47,8%
Скарлатина	2	6,3%	6	7,4%	3	5,5%	2	8,7%
Ветряная оспа	14	43,8%	35	43,2%	26	47,3%	10	43,5%
Гепатит А	4	12,5%	12	14,8%	8	14,5%	3	13%
Коклюш	1	6,3%	2	2,5%	2	3,6%	1	4,3%
Эпидемический паротит	4	12,5%	12	14,8%	8	14,5%	3	13%

$p>0,05$ статистически значимых различий не обнаружено

Расчёт относительного риска фактора перенесённых детских инфекционных заболеваний в риске прогрессировании патологии эндометрия значимого уровня не выявил, так как нижняя граница 95% доверительного интервала ниже единицы, что свидетельствует о статистической незначимости данного фактора (таблица 18).

Таблица 18 - Относительные риски развития рака эндометрия - фактор детские инфекционные заболевания

Заболевание	2 группа	3 группа	4 группа
ОРВИ 1 раз в год	0,92 (0,59-1,44)	1,01 (0,64-1,6)	0,83 (0,44-1,57)
ОРВИ 2 раза и более в год	0,99 (0,72-1,36)	0,96 (0,68-1,35)	0,83 (0,52-1,34)
Грипп	1,05 (0,96-1,16)	1,01 (0,9-1,13)	0,97 (0,83-1,14)
Краснуха	0,75 (0,41-1,38)	0,95 (0,52-1,75)	1,39 (0,73-2,64)
Скарлатина	1,19 (0,25-5,57)	0,87 (0,15-4,95)	1,39 (0,21-9,17)
Ветряная оспа	0,99 (0,62-1,57)	1,08 (0,67-1,75)	0,99 (0,54-1,83)
Гепатит А	1,19 (0,41-3,4)	1,16 (0,38-3,56)	1,04 (0,26-4,22)
Коклюш	0,79 (0,07-8,41)	1,16 (0,11-12,33)	1,39 (0,09-21,11)
Эпидемический паротит	1,19 (0,41-3,4)	1,16 (0,38-3,56)	1,04 (0,26-4,22)

Анализ наследственной отягощённости пациенток выявил повышение частоты встречаемости злокачественных заболеваний (преимущественно опухолей репродуктивной системы) у ближайших родственников по материнской линии, среди пациенток с АГЭ и РЭ по сравнению с женщинами с гиперплазией без атипии и контрольной группы. (таблица 19).

Таблица 19 - Наследственная отягощённость больных онкологическими заболеваниями (злокачественные заболевания у ближайших родственников)

Заболевание	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Рак молочной железы	2	6,3%	3	3,7%	5	9%	4	17,4%
Рак шейки матки	2	6,3%	1	1,2%	3	5,5%	3	13,0%
Рак яичников	-	-	-	-	1	1,8%	1	4,3%
Рак тела матки	1	3%	4	5%	6	11%	4	15,4%

Заболевание	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Рак толстой кишки	1	3,1%	2	2,5%	3	5,5%	2	8,7%
Рак желудка	-	-	-	-	1	1,8%	-	-
Лимфогранулематоз	-	-	-	-	1	1,8%	-	-
Меланома	-	-	-	-	-	-	1	4,3%
Рак лёгкого	-	-	1	1,2%	-	-	-	-
Итого	6	18,8%	11	13,6%	20	36,4%	15	65,2% */**/***

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
**p<0,05 статистически значимые различия по сравнению со 2 группой
***p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой

Для клинико-анамнестических факторов рассчитан показатель относительного риска развития рака эндометрия, который представляет собой отношение частоты рака эндометрия у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию фактора риска, и показывает силу связи между воздействием и заболеванием.

На основании данных таблицы 19 были рассчитаны показатели относительного риска для факторов наследственной отягощённости больных онкологическими заболеваниями (таблица 20).

Таблица 20 - Относительные риски факторов «наследственной отягощённости больных онкологическими заболеваниями» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)

Заболевание	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Рак молочной железы	0,59 (0,1 - 3,38)	1,45 (0,3 - 7,07)	2,78 (0,56 - 13,93)
Рак шейки матки	0,2 (0,02 - 2,1)	0,87 (0,15 - 4,95)	2,09 (0,38 – 11,52)
Рак яичников	-	-	-
Рак эндометрия	1,58 (0,18 - 13,6)	3,49 (0,44 - 27,71)	5,57 (0,66 - 46,59)

Заболевание	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Рак толстой кишки	0,79 (0,07 - 8,41)	1,75 (0,19 - 16,08)	2,78 (0,27 – 28,89)
Рак желудка	-	-	-
Лимфогранулематоз	-	-	-
Меланома	-	-	-
Рак лёгкого	-	-	-
Итого	0,72 (0,29 - 1,79)	1,94 (0,87 - 4,32)	3,48 (1,59 – 7,59)

Относительный риск рассчитывался как для каждого заболевания в отдельности, так и для общей отягощённости онкологическими заболевания со стороны ближайших родственников. Наибольший показатель ОР выявлен в группах рака эндометрия и рака толстой кишки, это видно из повышенного показателя ОР для 4 группы в сравнении с низкими цифрами ОР в первой группе - для этих заболеваний. Также был рассчитан ОР для показателя общей наследственной онкологической отягощённости пациенток, он составил 3,48 для женщин 4 группы и 0,72 во второй группе ($p<0,05$).

При этом с помощью корреляционного анализа Спирмена нами была выявлена зависимость между наличием отягощённой наследственности и степенью прогрессирования патологического процесса эндометрия ($R=0,339$ $p=0,0002$).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеванием были: варикозное расширение вен нижних конечностей, заболевания органов дыхания и гипертоническая болезнь. Причём выявлено возрастание частоты последней от первой (18,8%) к четвёртой (61%) группе ($p<0,05$). И достоверно выше в 3-й и 4-й группах (54,5 и 61% соответственно; $p<0,05$) по сравнению с 1 группой.

Встречаемость сахарного диабета второго типа также возрастает от 1-й (6,3%) к 4-й группе (30,4%), и статистически значимо выше в четвёртой группе ($p<0,05$).

Статистические различия в частоте других соматических заболеваний были недостоверны.

Таже было отмечено, что у большинства пациенток диагностировалось 2 и более различных заболеваний (таблица 21), в основном сочетались дисгормональные патологии, что совпадает с мнением большинства учёных об этипо-патогенезе развития патологии эндометрия и ракового перерождения.

Таблица 21 - Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных

Заболевание	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ВРВ нижних конечностей	17	53%	46	57%	25	45,5%	12	52%
Заболевания органов дыхания	12	37,5%	42	52%	28	51%	12	52%
Гипертоническая болезнь	6	19%	37	46%*	30	54,5%*	14	61%*
Заболевания ЖКТ	14	44%	29	35,8%	23	42%	13	56,5%
Заболевания щитовидной железы	9	28%	22	27%	17	31%	6	26%
ИБС	7	22%	21	26%	12	22%	6	26%
Заболевания мочевыделительной системы	14	44%	8	10%	6	11%	3	13%
Сахарный диабет 1 типа	1	3%	-	-	-	-	1	4%
Сахарный диабет 2 типа	2	6%	11	13,6%	10	18%	7	30,4%*
Заболевания нервной системы	-	-	-	-	-	-	1	4,3%

* $p<0,05$ по сравнению с 1 группой

Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток в качестве клинически значимых в развитии рака эндометрия выделены факторы с наиболее высоким уровнем относительного риска: гипертоническая болезнь; сахарный диабет 2 типа (таблица 22).

Таблица 22 - Относительные риски факторов «экстрагенитальных заболеваний» у обследованных больных в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)

Заболевание	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
ВРВ нижних конечностей	1,07 (0,73-1,56)	0,86 (0,55-1,32)	0,98 (0,59-1,63)
Заболевания органов дыхания	1,38 (0,84-2,27)	1,36 (0,81-2,28)	1,39 (0,77-2,52)
Гипертоническая болезнь	2,44 (1,14-5,21)	2,91 (1,36-6,22)	3,25 (1,47-7,17)
Заболевания ЖКТ	0,82 (0,5-1,33)	0,96 (0,58-1,58)	1,29 (0,76-2,2)
Заболевания щитовидной железы	0,97 (0,5-1,87)	1,1 (0,56-2,17)	0,93 (0,38-2,24)
ИБС	1,19 (0,56-2,51)	1 (0,44-2,27)	1,19 (0,46-3,08)
Заболевания мочевыделительной системы	0,23 (0,1-0,49)	0,25 (0,11-0,58)	0,3 (0,1-0,92)
Сахарный диабет 2 типа	2,17 (0,51-9,26)	2,91 (0,68-12,46)	4,87 (1,11-21,33)
Сахарный диабет 1 типа	-	-	1,39 (0,09-21,11)
Заболевания нервной системы	-	-	-

Проведя статистическую обработку данных, мы получили значимую статистическую зависимость между развитием патологии эндометрия и наличием у пациенток гипертонической болезни ($R=0,472$; $p<0,001$) и сахарного диабета 2 типа ($R=0,356$; $p<0,001$).

Анализ клинической симптоматики показал, что в большинстве случаев имело место наличие двух или более клинических симптомов у пациенток всех групп.

Исходя из данных таблицы 23 видно, что жалобы пациенток на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности имели место в 8 (34,8%) случаях в 4 группе и в 10 (31,3%) случаях в 1 группе. Психоэмоциональные нарушения выявлены у 10 пациенток в первой группе и у 8 женщин из четвёртой группы. Мено-метроррагия выявлена у 8 (34,8%) женщин из четвёртой группы, у 19 (34,5%) пациенток из 3 группы, у 24 (29,6%) – из второй группы, и у 9 (28,1%) – из первой группы.

Однако анализ клинической симптоматики не выявил строго специфической картины характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия (таблица 23).

Таблица 23 - Основные жалобы пациенток

Жалобы	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Психоэмоциональные нарушения	10	31,3%	32	39,5%	23	41,8%	8	34,8%
Общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности	10	31,3%	21	25,9%	16	29,1%	8	34,8%
Болезненные менструации	2	6,3%	6	7,4%	5	9,1%	1	4,3%
Обильные, продолжительные менструации	9	28,1%	24	29,6%	19	34,5%	8	34,8%
Пре-, постменструальные мажущие кровяные выделения	3	9,4%	8	9,9%	5	9,1%	2	8,7%
Тазовые боли не связанные с м/циклом	5	15,6%	8	9,9%	5	9,1%	3	13%
Нарушения мочеиспускания	9	28,1%	20	24,7%	14	25,5%	6	26,1%

$p>0,05$ статистически значимых различий между группами не обнаружено (критерий Хи-квадрат)

Оценка относительного риска фактора клинической симптоматики в прогрессировании патологии эндометрия не позволила выявить статистически значимого симптома (таблица 24).

Таблица 24 - Относительные риски факторов «клинической симптоматики» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)

Жалобы	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Психоэмоциональные нарушения	1,26 (0,71 - 2,26)	1,34 (0,73 - 2,44)	1,11 (0,52 - 2,38)
Общая слабость, повышенная утомляемость, снижение трудоспособности	0,83 (0,44 - 1,56)	0,93 (0,48 - 1,8)	1,11 (0,52 - 2,38)
Болезненные менструации	1,19 (0,25 - 5,57)	1,45 (0,3 - 7,07)	0,70 (0,07 – 7,22)
Обильные, продолжительные менструации	1,05 (0,55 - 2,01)	1,23 (0,63 - 2,38)	1,24 (0,56 - 2,72)
Пре-, постменструальные мажущие кровяные выделения	1,05 (0,3 - 3,72)	0,97 (0,25 - 3,79)	0,93 (0,17 - 5,11)

Жалобы	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Тазовые боли не связанные с м/циклом	0,63 (0,22 - 1,79)	0,58 (0,18 - 1,86)	0,83 (0,22 - 3,15)
Нарушения мочеиспускания	0,88 (0,45 - 1,72)	0,91 (0,44 - 1,85)	0,93 (0,38 - 2,24)

Проведённый анализ клинической симптоматики, выявляемой у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, показал, что в большинстве случаев клиническая картина у них обусловлена сочетанием заболеваний эндо- и миометрия, строго специфической картины характерной для гиперпластических процессов эндометрия нет.

Возраст наступления менархе у обследованных пациенток в группах статистически значимых отличий не имел, что подтвердилось также незначимым показателем относительного риска (p>0,05) (таблица 25).

Таблица 25 - Возраст наступления менархе

Возраст	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
10 лет	2	6,3%	9	11%	8	14,5%	3	13%
11 лет	7	21,9%	26	32%	16	29%	5	21,7%
12 лет	10	31,3%	20	24,7%	21	38%	7	30,4%
13 лет	9	28,1%	18	22%	7	12,7%	6	26%
14 лет	2	6,3%	6	7,4%	2	3,6%	1	4,3%
15 лет	2	6,3%	2	2,5%	1	1,8%	1	4,3%

p>0,05 статистически значимых различий между группами не обнаружено (критерий Хи-квадрат)

Относительный риск показателя возраста наступления первой менструации в прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия не достигал статистически значимого уровня, так как нижняя граница 95% доверительного интервала была ниже 1 (таблица 26).

Таблица 26 - Возраст наступления менархе в качестве фактора прогрессирования патологии эндометрия (относительный риск)

Возраст	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
10 лет	1,78 (0,41 - 7,78)	2,33 (0,53 - 10,3)	2,09 (0,38 - 11,51)
11 лет	1,47 (0,71 - 3,04)	1,33 (0,61 - 2,88)	0,99 (0,36 - 2,74)
12 лет	0,79 (0,42 - 1,5)	1,22 (0,66 - 2,26)	0,97 (0,44 - 2,18)
13 лет	0,79 (0,4 - 1,57)	0,45 (0,19 - 1,1)	0,93 (0,38 - 2,24)
14 лет	1,19 (0,25 - 5,57)	0,58 (0,09 - 3,93)	0,7 (0,07 - 7,22)
15 лет	0,4 (0,06 - 2,69)	0,29 (0,03 - 3,08)	0,7 (0,07 - 7,22)

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена статистически значимая высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с раком тела матки 11 (47,8%), $p<0,05$. Наличие абортов в группах статистически не различалось ($p>0,05$), однако число женщин с 3 и более абортами было достоверно больше в 4 группе $p<0,05$ (таблица 27).

Таблица 27 - Особенности репродуктивного анамнеза у обследованных пациенток

Данные анамнеза	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Бесплодие первичное	1	3,1%	5	6,2%	2	3,6%	4	17,4%
Бесплодие вторичное	2	6,3%	7	8,6%	6	11%	7	30,4% */**
Бесплодие первичное +вторичное (суммарно)	3	9,4%	12	14,8%	8	14,5%	11	47,8% */**/***
Невынашивание беременности	6	18,8%	4	12,5%	4	7,3%	3	13%
Аборт в анамнезе	14	43,8%	39	48%	24	43,6%	13	56,5%
3 и более аборта	3	9,4%	7	8,6%	5	9,1%	5	21,7% */**/***
1 роды	13	40,6%	27	33,3%	26	47,3%	8	34,8%
2 родов	17	53%	26	32,5%*	18	32,7%	7	30,4%
3 и более родов	5	15,6%	10	12,3%	11	20%	3	13%

* $p<0,05$ по сравнению с 1 группой

**p<0,05 по сравнению со 2 группой
***p<0,05 по сравнению с 3 группой

Расчёт показателя относительного риска позволил выделить наличие бесплодия как клинически значимый фактор риска развития рака эндометрия: показатель ОР в 4 группе – 5,1 ДИ 95% (1,6 - 16,25) (таблица 28). Важно отметить, что бесплодие в подавляющем большинстве случаев оказалось эндокринного генеза.

Три и более аборта – также неблагоприятный фактор - в 4 группе ОР = 2,32 ДИ 95% (0,61 - 8,74).

Таблица 28 - Относительные риски факторов «репродуктивных особенностей» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)

Данные анамнеза	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Бесплодие первичное	1,98 (0,24-16,26)	1,16 (0,11-12,33)	5,57 (0,66-46,59)
Бесплодие вторичное	1,38 (0,3-6,3)	1,75 (0,37-8,14)	4,87 (1,11-21,33)
Бесплодие первичное + вторичное	1,58 (0,48-5,23)	1,55 (0,44-5,43)	5,1 (1,6-16,25)
Невынашивание беременности	0,26 (0,08-0,87)	0,39 (0,12-1,27)	0,7 (0,19-2,5)
Аборт	1,1 (0,7-1,73)	1 (0,61-1,64)	1,29 (0,76-2,2)
3 и более аборта	0,92 (0,25-3,35)	0,97 (0,25-3,79)	2,32 (0,61-8,74)
1 роды	0,82 (0,49-1,38)	1,16 (0,7-1,92)	0,86 (0,43-1,72)
2 родов	0,6 (0,38-0,95)	0,62 (0,37-1,02)	0,57 (0,28-1,15)
3 и более родов	0,79 (0,29-2,13)	1,28 (0,49-3,35)	0,83 (0,22-3,15)

Мы также провели детальный анализ частоты сопутствующих и перенесенных гинекологических заболеваний у исследуемых больных (таблица 29).

Частота миомы матки и/или аденомиоза у обследованных пациенток возрастала в ряду от 1-й к 4-й группе, чаще они выявлялись в группах атипической гиперплазии 30 (54,5%) и рака эндометрия 14 (61%), что скорее всего обусловлено взаимостимулирующим воздействием патологических процессов эндо- и миометрия, опосредованных механизмами межклеточных взаимодействий через общие факторы роста.

Симптомы синдрома поликистозных яичников чаще наблюдались у пациенток с патологическими процессами эндометрия (13,6% - 16,4% - 21,4%) по сравнению с пациентками контрольной группы - 0%.

Воспалительные заболевания органов малого таза чаще встречались в 1-й группе (78%), в сравнении с 2, 3 и 4 группами (49,4%, 40% и 43,5% соответственно). Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), встречались в анамнезе примерно в равном проценте случаев во всех исследуемых группах. Достоверных различий по этому показателю выявлено не было, но ВЗОМТ выявлялись чаще, чем в среднем в популяции.

Доброкачественные заболевания шейки матки были отмечены примерно в равном проценте случаев.

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз наблюдалась несколько чаще при раке эндометрия (56,5%), однако статистические различия оказались недостоверны ($p>0,05$).

Частота внематочной беременности у женщин в анамнезе не имела достоверного статистического различия между группами ($p>0,05$).

Заболеваемость наружным генитальным эндометриозом не различалась между группами ($p>0,05$).

Таблица 29 - Основные гинекологические заболевания у пациенток (сопутствующие и перенесённые)

Заболевание	**1 группа**		**2 группа**		**3 группа**		**4 группа**	
	n=32		**n=81**		**n=55**		**n=23**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Миома матки и/или аденомиоз	5	15,6%	31	38,3% *	30	54,5% *	14	60,9%*
Кисты яичников	1	3,1%	8	9,9%	6	11%	2	8,7%
СПКЯ	-	-	11	13,6%*	9	16,4%*	5	21,4%*
ВЗОМТ	25	78%	40	49,4%*	22	40%*	10	43,5%*
ИППП	11	34,4%	32	39,5%	19	34,5%	7	30,4%
Доброкачественные заболевания шейки матки	5	15,6%	15	18,5%	11	20%	4	17,4%
Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз	14	43,8%	36	44,4%	27	49%	13	56,5%
Хронический сальпингоофорит	24	75%	12	14,8%*	6	11%*	4	17,4%*

Заболевание	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Внематочная беременность	2	6,3%	4	4,9%	2	3,6%	1	4,3%
Наружный генитальный эндометриоз	3	9,4%	7	8,6%	4	7,3%	3	13%

* p<0,05 по сравнению с 1 группой

Наибольшие показатели относительного риска имели место у больных с миомой матки и/или аденомиозом (ОР-3,9), СПКЯ (ОР-7,22), что позволило отнести данные заболевания к клинически значимым факторам риска развития рака эндометрия (таблица 30).

Таблица 30 - Относительные риски развития рака эндометрия - фактор гинекологических заболеваний в анамнезе

Заболевание	2 группа	3 группа	4 группа
Миома матки и/или аденомиоз	2,45 (1,05-5,74)	3,49 (1,51-8,09)	3,9 (1,63-9,29)
Кисты яичников	3,16 (0,41-24,26)	3,49 (0,44-27,71)	2,78 (0,27-28,89)
СПКЯ	4,35 (0,58-32,3)	5,24 (0,69-39,46)	7,22 (1,01-43,35)
ВЗОМТ	0,63 (0,47-0,84)	0,51 (0,35-0,74)	0,56 (0,34-0,92)
ИППП	1,15 (0,66-1,99)	1 (0,55-1,83)	0,89 (0,41-1,93)
Нарушения менструального цикла	1,26 (0,71-2,26)	1,11 (0,59-2,07)	1,95 (1,06-3,58)
Доброкачественные заболевания шейки матки	1,19 (0,47-2,99)	1,28 (0,49-3,35)	1,39 (0,45-4,25)
Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз	1,02 (0,64-1,61)	1,12 (0,7-1,81)	1,29 (0,76-2,2)
Хронический сальпингоофорит	0,2 (0,11-0,35)	0,15 (0,07-0,32)	0,23 (0,09-0,58)
Внематочная беременность	0,79 (0,15-4,1)	0,58 (0,09-3,93)	0,7 (0,07-7,22)
Наружный генитальный эндометриоз	0,76 (0,55-1,73)	0,88 (0,42-1,91)	1,17 (0,68-1,89)

Частота рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе была достоверно выше в 4-й группе (1-2 рецидива - 26%, 3-4 - 13%), что, вероятно, свидетельствует о

высоком пролиферативном потенциале и резистентности к проводимой терапии у данной категории пациенток (таблица 31).

Таблица 31 - Частота рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у обследованных больных в анамнезе

Частота рецидивирования	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
до 2 случаев	-	-	4	5%	7	12,7%	6	26%*/**
более 3 случаев	-	-	2	2,5%	4	7,3%	3	13%
Рецидивирование всего	-	-	6	7,4%	11	20%*/**	9	39%*/**

* p<0,05 по сравнению с 1 группой
**p<0,05 по сравнению со 2 группой

Суммарно рецидивирование в анамнезе наиболее часто отмечалось у больных 4 группы - у 9 (39%) женщин, а относительный риск составил 12,52 (таблица 32).

Таблица 32 - Относительные риски развития рака эндометрия - фактор рецидивирования ГПЭ

Частота рецидивирования	2 группа	3 группа	4 группа
1-2 случая	1,58 (0,18-13,6)	4,07 (0,52-31,62)	8,35 (1,08-64,72)
3 и более случая	0,79 (0,07-8,41)	2,33 (0,27-19,93)	4,17 (0,46-37,63)
Рецидивирование всего	2,37 (0,3-18,92)	6,4 (0,87-47,3)	12,52 (1,7-92,09)

При исследовании индекса массы тела отмечена стойкая связь между наличием ожирения и развитием заболеваний эндометрия (таблица 33).

Таблица 33 - Индекс массы тела

ИМТ	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	n=32		n=81		n=55		n=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%
16,5–18,49	2	6,3%	2	2,5%	1	1,8%	-	-
18,5–24,99	17	53%	32	39,5%	19	34,5%*	4	17,4%*
25–29,99 (избыточная масса)	8	25%	17	21%	14	25,5%	4	17,4%
30–34,99 (1-я степень ожирения)	3	9,4%	11	13,6%	8	14,5%	8	34,8%*
35–39,99 (2-я степень ожирения)	1	3%	12	14,8%*	7	12,7%	4	17,4%*
40 и более (3-я степень ожирения)	1	3%	7	8,6%	6	10,9%	3	13%
30 и более - общее	5	15,6%	30	37%*	21	38,2%*	15	65,2%*
ИМТ в среднем	25,3±5,0		26,1±3,6		28,4±4,3 */**		29,1±4,5 */**/***	

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой

График 5 - Корреляционная зависимость между ИМТ и выраженностью патологического процесса эндометрия

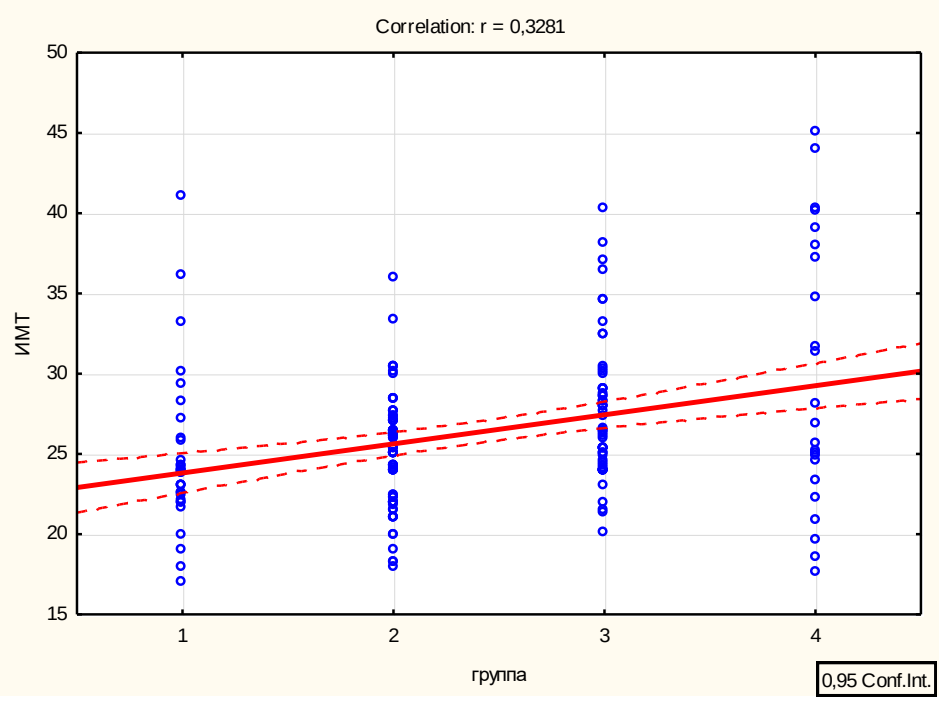
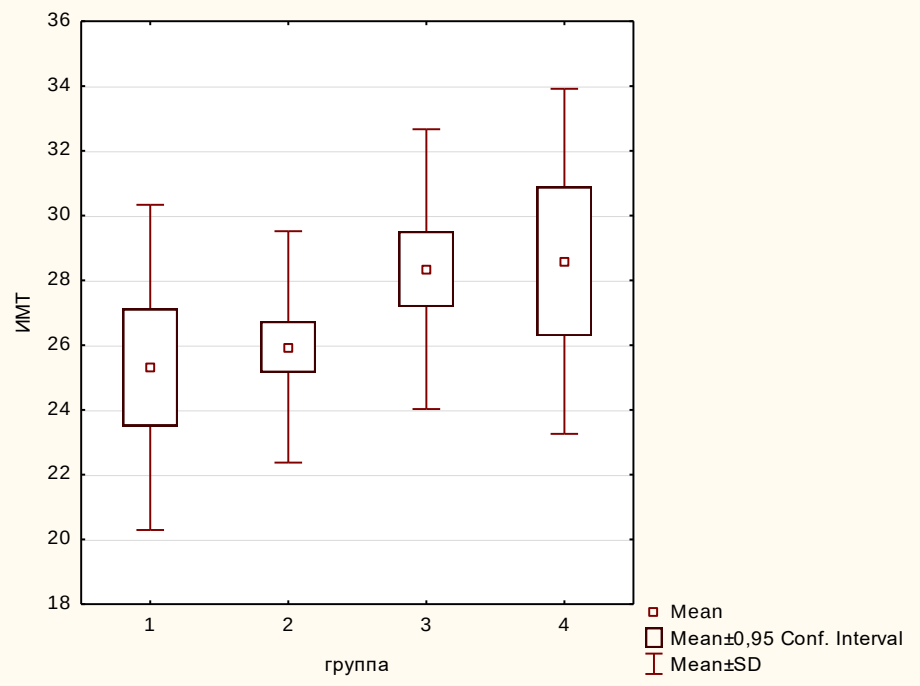


График 6 - ИМТ в группах с разной степенью прогрессирования патологического процесса эндометрия



Найдены статистически значимые различия p<0,001 (критерий Круаскела-Уоллиса).

При анализе показателей индекса массы тела у обследованных женщин обращает на себя внимание увеличение частоты развития гиперпластических процессов и рака эндометрия при наличии у пациенток избыточной массы тела и ожирения (таблица 34).

Таблица 34 - Относительные риски фактора «индекса массы тела» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)

ИМТ	2-я группа	3-я группа	4-я группа
16,5–18,49	0,4 (0,06-2,69)	0,29 (0,03-3,08)	0,7 (0,07-7,22)
18,5–24,99	0,74 (0,49-1,13)	0,65 (0,4-1,06)	0,33 (0,13-0,85)
25–29,99 (избыточная масса)	0,84 (0,4-1,75)	1,02 (0,48-2,16)	0,7 (0,24-2,04)
30–34,99 (1-я степень)	1,45 (0,43-4,85)	1,55 (0,44-5,43)	3,71 (1,1-12,49)
35–39,99 (2-я степень)	4,74 (0,64-34,98)	4,07 (0,52-31,62)	5,57 (0,66-46,59)
40 и более (3-я степень)	2,77 (0,35-21,59)	3,49 (0,44-27,71)	4,17 (0,46-37,63)
30 и более - общее	2,37 (1,01-5,57)	2,44 (1,02-5,85)	4,17 (1,77-9,85)

Так как нижняя граница 95% доверительного интервала выше 1, это свидетельствует о статистической значимости наличия ожирения в развитии патологии и рака эндометрия.

В проведённой работе после сбора анамнестических данных, регистрации клинических симптомов, ректовагинального исследования осуществляли первый этап инструментальной диагностики патологии эндометрия. На этом этапе использовали ультразвуковое исследование с применением ЦДК у всех обследованных пациенток, причём неоднократно (от 2 до 5 раз).

Скорость кровотока при проведении допплерометрического исследования при доброкачественных заболеваниях эндометрия статистически не различалась. А при злокачественном процессе выявлено резкое повышение скорости сосудистого кровотока в аркуатных артериях (V макс. = 0,35±0,07 м/сек, V мин. = 0,17±0,1м/сек). Также выявлено постепенное снижение показателя пульсового индекса при доброкачественных заболеваниях (1,12±0,02 - первая группа, 0,59±0,31 - четвёртая группа). Индекс резистентности статистические отличия имел только у пациенток со злокачественными процессами (0,3±0,04) по сравнению с аналогичным показателем у пациенток первой группы (0,57±0,44) (таблица 35).

Таблица 35 - Результаты ЦДК и допплерометрии сосудов матки

Показатель	**1 группа**		**2 группа**		**3 группа**		**4 группа**	
	n=32		**n=81**		**n=55**		**n=23**	
Vmax (м/сек)	0,05±0,01		0,06±0,01		0,06±0,01		0,35±0,07 */**/***	
Vmin (м/сек)	0,045±0,01		0,041±0,01		0,037±0,01		0,17±0,1 */**/***	
PI med	1,12±0,02		0,92±0,001		0,79±0,007		0,59±0,31 */**	
IR med	0,57±0,44		0,52±0,03		0,5±0,04		0,3±0,04 */**/***	
Vmax (м/сек) >0,1	2	6,3%	2	2,5%	3	5,5%	17	73,9% */**/***
Vmin (м/сек) >0,1	2	6,3%	3	3,7%	7	12,7%	20	87% */**/***
PI med <1	3	9,4%	7	8,6%	8	14,5%	16	69,6% */**/***
IR med <0,4	4	12,5%	11	13,6%	13	23,6%	18	78,3% */**/***
Минимальный кровоток	16	50%	31	38,3%	3	5,5% */**	0	0 */**
Умеренный кровоток	13	40,6%	38	47,5%	20	36,4%	3	13% */**
Выраженный кровоток	3	9,4%	12	14,8%	32	58,2% */**	20	87% */**/***
Низкий индекс резистентности + выраженный кровоток	3	9,4%	11	13,6%	30	54,5% */**	20	87% */**/***

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой

При изучении показателей интенсивности кровотока мы получили статистически значимое сочетание низкого индекса резистентности с выраженным кровотоком при злокачественных поражениях матки - у 20 (87%) больных 4 группы, что подтвердилось высоким показателем ОР - 9,28 (3,12-27,56) (таблица 36).

Таблица 36 - Относительные риски развития рака эндометрия - фактор УЗИ с ЦДК

Показатель	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=81	**n=55**	**n=23**
Vmax (м/сек) >0,1	0,4 (0,06-2,69)	0,87 (0,15-4,95)	11,83 (3,02-46,25)
Vmin (м/сек) >0,1	0,59 (0,1-3,38)	2,04 (0,45-9,22)	13,91 (3,6-53,73)
PI med <1	0,92 (0,25-3,35)	1,55 (0,44-5,43)	7,42 (2,44-22,53)
IR med <0,4	1,09 (0,37-3,16)	1,89 (0,67-5,31)	6,26 (2,44-16,05)
Минимальный кровоток	0,77 (0,49-1,19)	0,11 (0,03-0,35)	0,09 (0,01-0,61)
Умеренный кровоток	1,15 (0,72-1,86)	0,9 (0,52-1,54)	0,32 (0,1-1)
Выраженный кровоток	1,58 (0,48-5,23)	6,21 (2,07-18,65)	9,28 (3,12-27,56)
Низкий индекс резистентности + выраженный кровоток	1,45 (0,43-4,85)	5,82 (1,93-17,55)	9,28 (3,12-27,56)

На основании анализа таблиц нами выделены наиболее значимые факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые отвечали критериям: высокий показатель относительного риска (больше 1) при 95% доверительным интервале (p<0,05). Выявленные факторы риска: наследственная отягощённость больных онкологическими заболеваниями (по материнской линии); гипертоническая болезнь; рецидивирование ГПЭ; сахарный диабет 2 типа; СПКЯ; ожирение (ИМТ 30 и более); сочетанная патология матки (миома матки и/или аденомиоз); бесплодие (первичное и вторичное); УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток).

После выявления основных клинико-анамнестических факторов риска проведён корреляционный анализ Спирмена, определен уровень зависимости развития рака тела матки (от 0 до 1) от факторов риска (ОР по группам) (таблицы 37 и 38).

Таблица 37 - Наиболее значимые относительные риски развития рака эндометрия - итоговые клинико-анамнестические критерии

Данные	2 группа	3 группа	4 группа
	n=81	n=55	n=23
Ожирение (ИМТ 30 и более)	2,37 (1,01-5,57)	2,44 (1,02-5,85)	4,17 (1,77-9,85)
Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	0,72 (0,29-1,79)	1,94 (0,87-4,32)	3,48 (1,59-7,59)
СПКЯ	4,35 (0,58-32,3)	5,24 (0,69-39,46)	7,22 (1,01-43,35)
Рецидивирование ГПЭ	2,37 (0,3-18,92)	6,4 (0,87-47,3)	12,52 (1,7-92,09)
Бесплодие (первичное и вторичное)	1,58 (0,48-5,23)	1,55 (0,44-5,43)	5,1 (1,6-16,25)
УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток)	1,45 (0,43-4,85)	5,82 (1,93-17,55)	9,28 (3,12-27,56)
Гипертоническая болезнь	2,44 (1,14-5,21)	2,91 (1,36-6,22)	3,25 (1,47-7,17)
Сахарный диабет 2 типа	2,17 (0,51-9,26)	2,91 (0,68-12,46)	4,87 (1,11-21,33)
Сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз)	2,45 (1,05-5,74)	3,49 (1,51-8,09)	3,9 (1,63-9,29)

Таблица 38 - Корреляция основных показателей с риском развития рака тела матки

Фактор	Коэффициент корреляции (Спирмен, Пирсон)	p	Зависимость
Ожирение (ИМТ 30 и более)	R=0,502	p<0,001	Умеренная
Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	R=0,339	p<0,001	Умеренная
СПКЯ	R=0,304	p<0,001	Умеренная
Рецидивирование ГПЭ	R=0,713	p<0,001	Высокая
Бесплодие (первичное и вторичное)	R=0,341	p<0,001	Умеренная
Сахарный диабет 2 типа	R=0,356	p<0,001	умеренная
УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток)	R=0,443	p<0,001	Умеренная

Фактор	Коэффициент корреляции (Спирмен, Пирсон)	p	Зависимость
Гипертоническая болезнь	R=0,472	p<0,001	Умеренная
Сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз)	R=0,317	p<0,001	Умеренная

Принимая во внимание наличие умеренной или сильной корреляции риска с выявленными факторами, а также наличие различных комбинаций факторов риска позволяет использовать данные клинико-анамнестические показатели для прогнозирования развития онкопатологии эндометрия.

Рассчитаны коэффициенты для построения достоверной математической модели, которая позволяет прогнозировать риск развития рака эндометрия (таблица 39).

Таблица 39 - Клинические коэффициенты для прогностической модели и их значимость

Показатель	Коэффициент уравнения	p	Значимость фактора, %
Свободный коэффициент	-5,917	0,009	-
Ожирение (ИМТ 30 и более)	0,622	0,046	10,4%
Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	1,137	0,036	18,9%
СПКЯ	0,521	0,042	8,7%
Рецидивирование ГПЭ	1,114	<0,001	18,5%
Бесплодие (первичное и вторичное)	0,156	0,007	2,6%
Сахарный диабет 2 типа	2,387	0,031	6,4%
УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток)	1,39	<0,001	23,1%
Гипертоническая болезнь	0,174	0,006	2,9%
Сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз)	0,508	0,037	8,5%

В результате проведённого нами многофакторного анализа используя метод бинарной логистической регрессии была получена достоверная статистическая модель, включающая все значимые клинические факторы риска. С помощью которой возможно произвести расчёт вероятности развития рака эндометрия у пациентки на основании клинико-анамнестических показателей [7].

Рассчёт производится с помощью формулы:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Где: e = 2,718 (основание натурального логарифма)

Z = -5,917+ 0,622*X1 + 0,521 *X2 + 2,387*X3 + 1,137*X4 + 0,156*X5 +0,174*X6+ 1,390*X7+ 1,114*X8 + 0,508*X9

X1 – Ожирение;

X2 – СПКЯ;

X3 - Сахарный диабет 2 типа;

X4 - Наследственная отягощённость;

X5 – Бесплодие;

X6 - Гипертоническая болезнь;

X7 - УЗИ с ЦДК;

X8 - Рецидивирование ГПЭ;

X9 - Сочетанная патология матки.

Нами была использована компьютерная программа в среде Exel. В которую показатели вводятся в соответствии с выявленными факторами риска (0 - отсутствии фактора, 1 – его наличии). В результате получаем риск развития рака тела матки для конкретной пациентки (низкий или высокий).

При кросс-проверке результатов бинарного логистического регрессионного анализа нами получены достаточно высокие результаты прогноза.

		%		%		**ОР (RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	18	**%**	35	%	P			
4 группа	16	88,9	5	14,3	**<0,0001**	**6,22**	**2,72**	14,24
1 группа	2	11,1	30	85,7				

Показатель Brier Score BS= 0,193, что свидетельствует о хорошем качестве полученной модели.

		Метод Вилсона для 95% ДИ	
		от	до
Чувствительность	88,89%	67,2%	96,9%
Специфичность	85,71%	70,62%	93,74%
Положительное прогностическое значение	76,19%	54,91%	89,37%
Отрицательное прогностическое значение	93,75%	79,85%	98,27%
Точность	86,79%	74,14%	93,77%

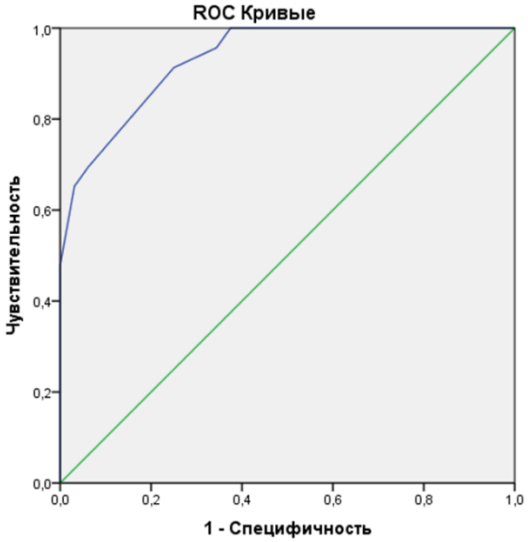
Согласно нашим клиническим наблюдениям на основании полученных результатов регрессионного анализа нами были округлены до целого числа полученные коэффициенты для упрощения расчёта прогноза развития рака.

Показатель	**БАЛЛ**
Сахарный диабет 2 типа	3
УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток)	2
Рецидивирование ГПЭ	2
Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	2
Сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз)	2
СПКЯ	1
Ожирение (ИМТ 30 и более)	1
Бесплодие (первичное и вторичное)	1
Гипертоническая болезнь	1

Максимально возможный балл = 15.

После применения ROC анализа к полученным расчётным баллам для каждой пациентки, нами было вычислено значение суммарного балла равного 5, начиная с которого увеличивается риск неблагоприятного развития процесса.

Рисунок 7 - график проведённого ROC-анализа



Нами получена отличная модель, площадь под кривой составила AUC=0,933±0,031, вычислена точка «cut off» (максимальная чувствительность и специфичность) показателя суммарном наборе равная 4,5.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: сумма баллов 1				
Область	Стандартная ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,933	,031	,000	,873	,993

Таким образом, при сумме баллов 5 и более риск повышения частоты рака возрастает в 6,7 раз ОР=6,65, ДИ 95% (1,78-24,89) (нижняя граница 95% доверительного интервала 1,78 БОЛЕЕ 1, что свидетельствует о достоверном прогнозе).

		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23	**%**	17	%	P			
>4,5	18	78,3	2	11,8	**<0,0001**	**6,65**	**1,78**	24,89
<4,5	5	21,7	15	88,2				

Чувствительность составила 78,26%, ДИ 95% (58,1%-90,34%), специфичность - 88,24%, ДИ 95% (65,66%-96,71%), точность - 82,5%, ДИ 95% (66,38%-91,84%).

		Метод Вилсона для 95% ДИ	
		от	**до**
Чувствительность	78,26%	58,1%	90,34%
Специфичность	88,24%	65,66%	96,71%
Положительное прогностическое значение	90%	69,9%	97,21%
Отрицательное прогностическое значение	75%	53,13%	88,81%
Точность	82,5%	66,38%	91,84%

Таким образом мы получили подтверждение того, что выявленные нами клинические и диагностические факторы риска являются статистически значимыми и могут быть использованы для оценки вероятности развития рака эндометрия.

Однако мы предположили, что модель прогнозирования, основанная только на клинико-анамнестических факторах, может оказаться гораздо более чувствительной при дополнение её другими методиками исследования, основанными на последних достижениях современной науки.

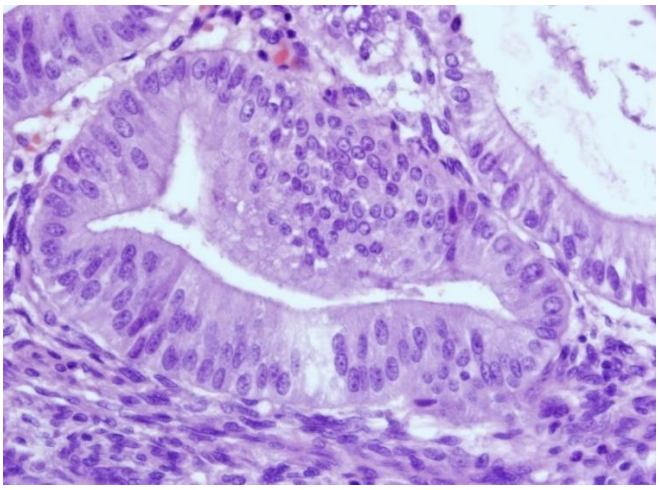
В связи с этим, мы продолжили исследование с целью выявления дополнительных, молекулярнобиологических показателей, вовлечённых в патогенез рака тела матки, и проанализировали их в сопоставлении с риском развития рака эндометрия.

3.2. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические критерии прогнозирования и определения тактики терапии при гиперпластических процессах эндометрия у женщин пременопаузального возраста

Морфологическая верификация гиперпластических процессов эндометрия, как правило, заключительный и наиболее значимый этап в выявлении заболевания [1, 6].

При простой гиперплазии эндометрия без атипии выявляется увеличение количества как стромальных, так и железистых клеток с регистрацией в них процесса митоза, что говорит об активной пролиферации. Форма желёз как правило округлая они различаются по величине, выстланы внутри высокопризматическим эпителием ядря расположены в несколько рядов, имеют овальную или вытянутую форму, колбасообразные, насыщенные хроматином. Цитоплазма базофильна.

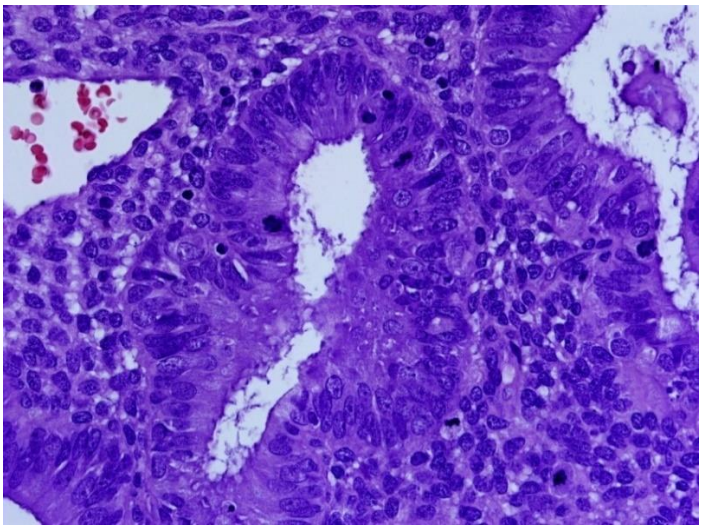
Фото 1 - Морфологическая картина простой гиперплазии эндометрия без атипии, увеличение х400, окраска гематоксилин-эозином



Для комплексной гиперплазии эндометрия без атипии характерны тесно расположенные желёзы с высокой сложностью структуры. Отмечается выраженная многорядность эпителия. Ядра схожи по размерам и форме, число митозов варьирует. Из-за увеличения железистого компонента и его давления на стромальные клетки форма ядер становится веретенообразной.

Гиперплазия эндометрия с атипией характеризуется выраженной пролиферацией эпителия при наличии явлений атипии как на тканевом, так и на клеточном уровнях, но нет инвазии в базальную мембрану. В эпителиальном компоненте выявляется крайне тесное расположение желёз с очень маленькими прослойками стромы между ними, желёзы имеют неровный внутренний контур, выстилка стратифицирована с петерей полярности, характерны внутрижелезистые выросты – напоминующие подушки и участки вида «железа в железе».

Фото 2 - Морфологическая картина комплексной гиперплазии с атипией, увеличение х400, окраска гематоксилин-эозином



При разделении атипической и неатипической гиперплазии мы использовали следующие критерии: утрата полярности ядер; необычная форма ядер (чаще округлая форма); полиморфность ядер, изрезанная ядерная мембрана, плотный хроматин.

Ввиду того, что в некоторых случах бывает крайне сложно чётко разделить переход гиперпластического процесса в рак [20, 48], для постановки морфологического диагноза используется понятие: эндометриальная интраэпителиальная гиперплазия. Для отнесения образца ткани к этому классу является наличие 5 диагностических критериев [15, 48], которые морфолог должен выявить одновременно (в одном образце):

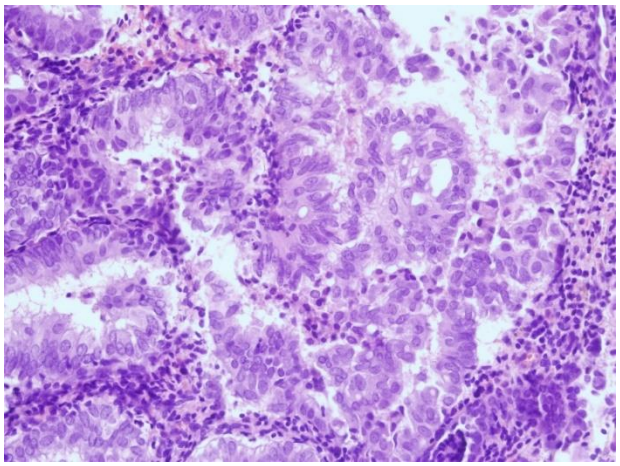
- Архитектоника: площадь желёз в образце больше площади стромы (железы/строма>1). Присутствуют отдельные ветвящиеся железы, имеющие вариабельную форму;
- Размер: наибольший линейный размер выявленного патологического участка превышает 1 мм;
- Цитология: в аномальных и неизменённых железах имеются чёткие отличия ядерных и (или) цитоплазматических характеристик – ядерный полиморфизм, нарушение полярности ядер, нарушенная цитоплазматическая дифференцировка. В случае отсутствия не изменённых желёз – критерием является выявление выраженных цитоплазматических изменений;
- Исключение доброкачественных мимикрантов: необходимо исключить доброкачественные состояния, которым могут быть присущи отдельные виды изменений (базальный эндометрий, неупорядоченная пролиферация эндометрия, эндометриальные полипы, реактивные изменения, секреторный эндометрий и др.);
- Исключение злокачественных процессов: при аденокарциноме - лабиринтоподобные желёзы, выраженная крибриформность или наличие солидных участков.

Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия микроскопически состоит из множества железистых структур различной величины и формы с характерными признаками пролиферации и атипии ядер. Строма между железами практически отсутствует, в отличие от атипической гиперплазии имеются ряд определённых дифференциальных признаков [21]:

1. инфильтрация желёз неравномерна, сочетается с десмопластической реакцией или имеющимися повреждениями стромы фибробластов;
2. сложный папиллярный рисунок;
3. выраженная агрегация желёз, образование решётчатого рисунка вместо стромы;
4. строма замещается большим количеством слущенного эпителия;

- чтобы определить инвазию 2-й, 3-й, 4-й признаки должны составлять как минимум половину поля зрения светового микроскопа при малом увеличении.

Фото 3 - Морфологическая картина рака эндометрия, увеличение х200, окраска гематоксилин-эозином



Основой своевременной диагностики патологических процессов эндометрия является морфологическое исследование. Стоит отметить, что несмотря на предпринятые попытки стандартизации и унификации гистологические критерии дифференциальной диагностики гиперплазии эндометрия с атипией от высокодифференцированной аденокарциномы во многом субъективны и не обладают 100% чувствительностью [7].

Принимая во внимание, что наши группы пациенток были сформированы согласно классификации ВОЗ 2014 года [149] все ИГХ данные по пациенткам, вошедшим в исследование были сведены в таблицы «по группам пациенток», для удобства оценки и статистической обработки.

С внедрением в клиническую медицину "новых технологий" появилась необходимость в уточнении и пересмотре ряда концептуальных аспектов, касающихся проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики патологических процессов эндометрия [5].

В предыдущих работах, посвящённых изучению патологии эндометрия было продемонстрировано, что определение уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN, маркёра плотных межклеточных контактов Claudin 3 и маркёра пролиферации Ki-67 в ткани эндометрии значительно повышает точность гистологической диагностики этих заболеваний.

Поэтому нами было проведено собственное исследование по оценке иммуногистохимических показателей экспрессии этих маркёров в препаратах ткани: неатипической гиперплазии эндометрия, атипической гиперплазии, высокодифференцированной аденокарциноме и в контрольном нормальном эндометрии - с целью снижения количества расхождений морфологических диагнозов и для повышения чувствительности математической модели прогнозирования онкопатологии эндометрия [7].

График 8 - Уровень экспрессии Claudin 3 (цитоплазма) по группам пациенток

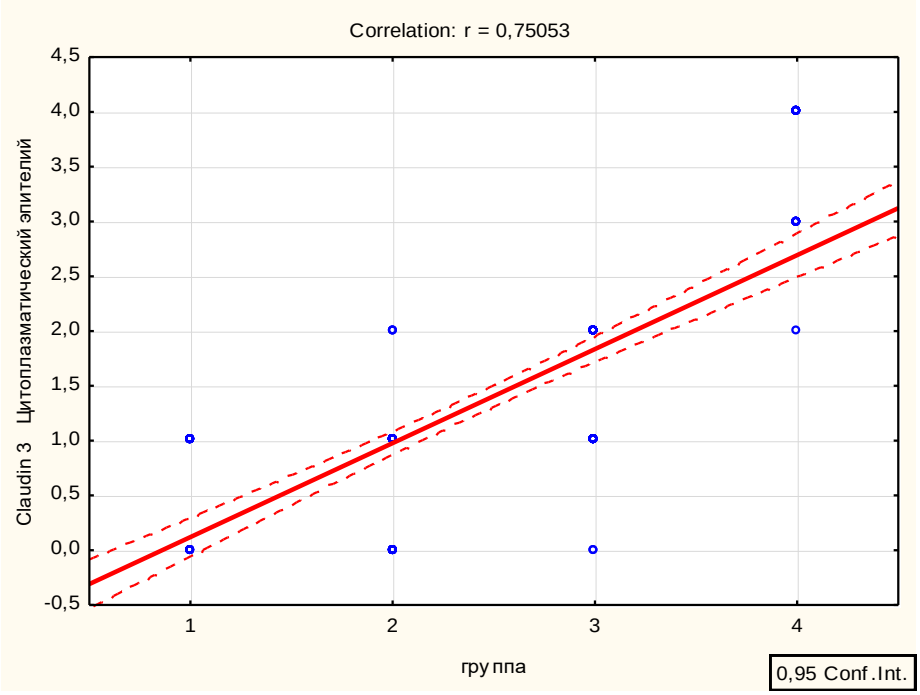
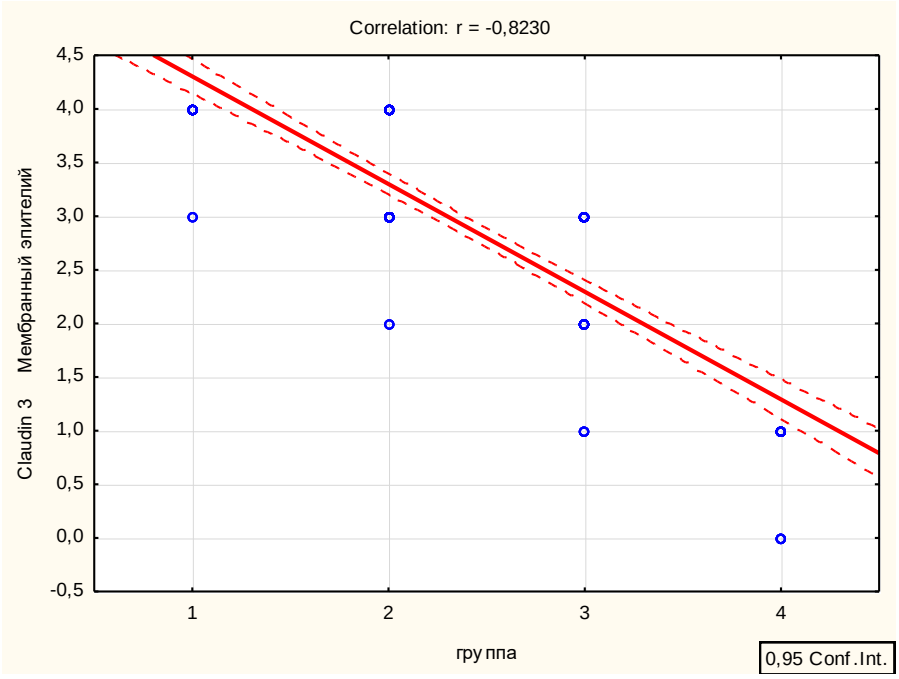


График 9 - Уровень экспрессии Claudin 3 (строма) в группах



Показатель уровеня экспрессии маркёра плотных межклеточных контактов Claudin 3 на мембранах эпителия составил 4±0,2, а в цитоплазме 0,7±0,1 - в контрольной группе. У пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии показатель экспрессии Claudin 3 составил 3,5±0,6 и 0,8±0,4 соответственно в мембранах и цитоплазме эпителия. В группе атипической гиперплазии эндометрия экспрессия Claudin 3 составила 2,5±0,7 на мембранах и 1,5±0,6 в цитоплазме

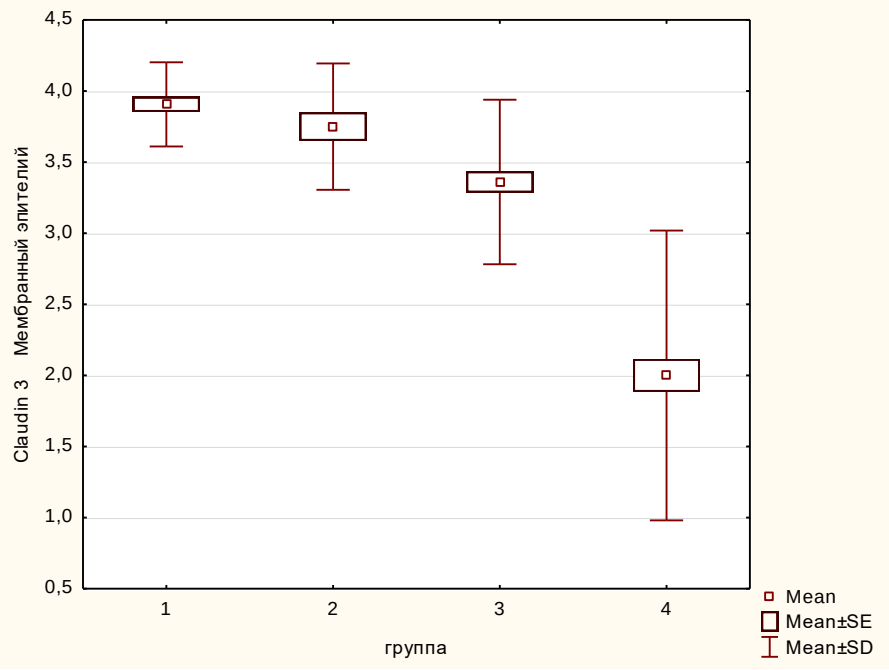
эпителия. Наименьший показатель экспрессии оказался на мембранах эпителия (0,7±0,1) у больных с аденокарциномой эндометрия, а наибольший его уровень (3,5±0,8) имел место в цитоплазме эпителия пациенток той же группы (таблица 40).

Таблица 40 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Claudin 3 по группам обследованных пациенток

Claudin 3 (в баллах)	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Мембранная локализация	4,0±0,2 #/***	3,5±0,6 #	2,5±0,7 */**/#	0,7±0,1 */**/***
Цитоплазматическая локализация	0,7±0,1 #/***	0,8±0,4 #/***	1,5±0,6 */**/#	3,5±0,8 */**/***

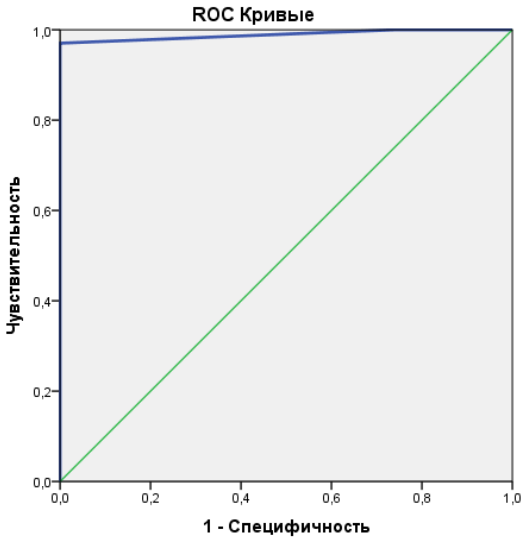
* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

График 10 - Значения Claudin 3 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



Для показателя Claudin 3 – Мембранной и Цитоплазматической локализации был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 11 - ROC-кривая для показателя Claudin 3 - Мембранная локализация



Нами получена отличная модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,989±0,006, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равная 1,5. У 2 (8,7%) пациенток 4 группы показатель превысил это пороговое значение, у 5 (3,0%) пациенток из 1-3 групп показатель оказался менее 1,5, причём все 4 пациентки - из 3 группы.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Claudin 3 Мембранная локализация				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,989	,006	,000	,977	1,000

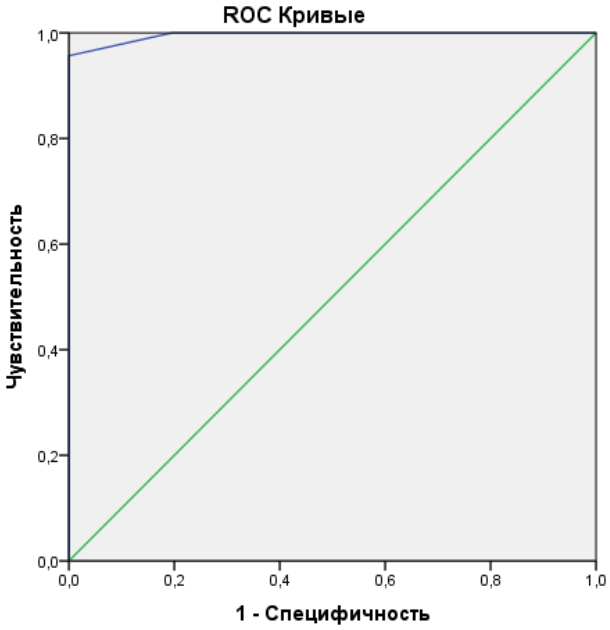
Относительный риск выявления рака при снижении порогового значения, равного 1,5 составил ОР=30,68, ДИ 95% (12,82-73,41).

		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
<1,5	21	91,3	5	3	**<0,0001**	**30,68**	**12,82**	73,41
>1,5	2	8,7	163	97				

Чувствительность составила 91,3%, ДИ 95% (73,20%-97,58%), специфичность – 97,02%, ДИ 95% (93,22%-98,72%), точность - 96,34%, ДИ 95% (92,54%-98,24%).

		ДИ 95%	
		от	**до**
Специфичность	97,02%	93,22%	98,72%
Чувствительность	91,3%	73,2%	97,58%
Положительное прогностическое значение	80,77%	62,12%	91,49%
Отрицательное прогностическое значение	98,79%	95,69%	99,67%
Точность	96,34%	92,54%	98,24%

График 12 - ROC-кривая для показателя Claudin 3 - Цитоплазматическая локализация



Нами получена отличная модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,996±0,005, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равная 2,5. У 2 (8,7%) пациенток 4 группы показатель был ниже этого порогового значения (ложноположительный), а у 4 (2,4%) пациенток из 1-3 групп показатель оказался более 2,5 (ложно-отрицат), причём все 4 пациентки - из 3 группы.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Claudin 3 Цитоплазматическая локализация				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,996	,005	,000	,986	1,000

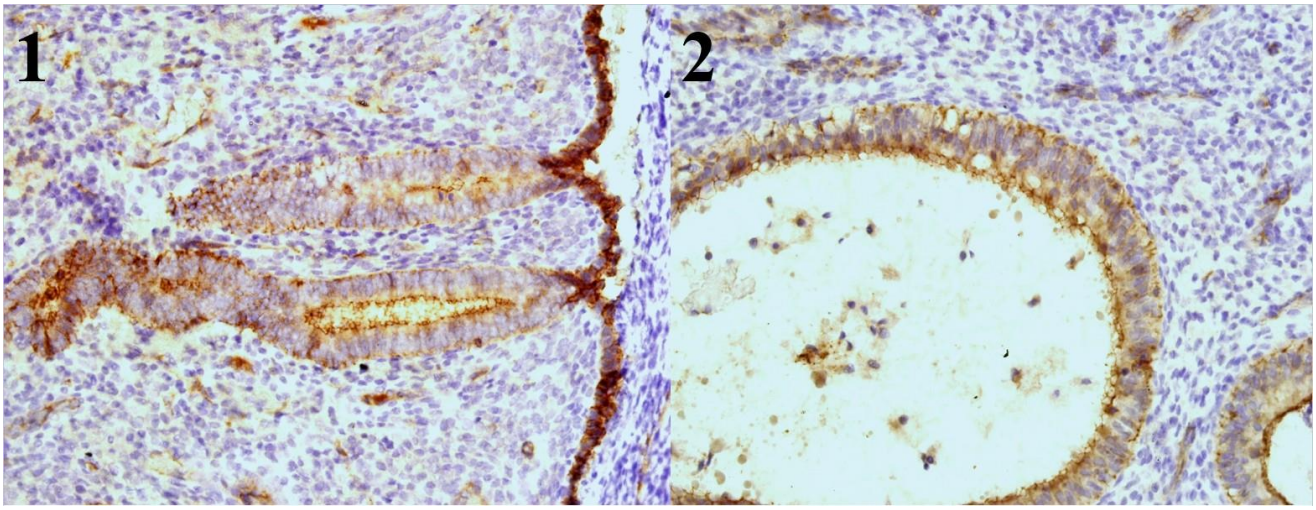
Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 2,5 составил ОР=38,35, ДИ 95% (14,44-101,81).

		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
>2,5	21	91,3	4	2,4	**<0,0001**	**38,35**	**14,44**	101,81
<2,5	2	8,7	164	97,6				

Чувствительность составила 91,3%, ДИ 95% (73,2%-97,58%), специфичность – 97,62%, ДИ 95% (94,04%-99,07%), точность - 96,86%, ДИ 95% (93,24% - 98,57%).

		ДИ 95%	
		от	**до**
Специфичность	97,62%	94,04%	99,07%
Чувствительность	91,3%	73,2%	97,58%
Положительное прогностическое значение	84%	65,35%	93,6%
Отрицательное прогностическое значение	98,8%	95,71%	99,67%
Точность	96,86%	93,24%	98,57%

Фото 4 - Иммуногистохимическая реакция выявления Claudin 3, увеличение х200



1 - простая неатипическая гиперплазия эндометрия;

2 - комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия.

График 13 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии Claudin 3 при патологических процессах эндометрия

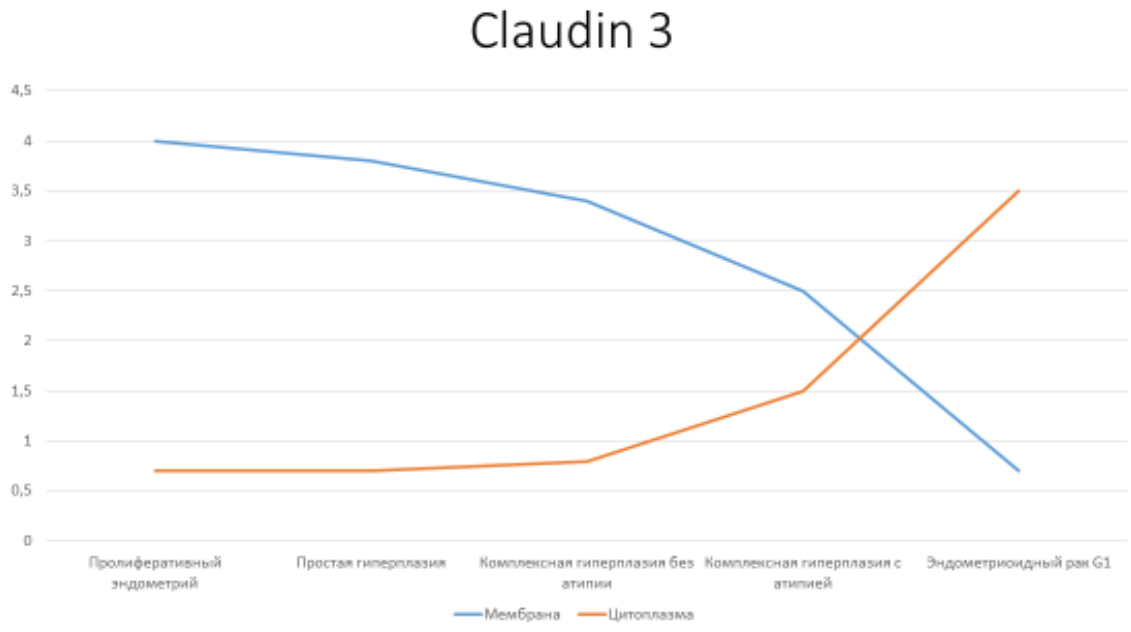
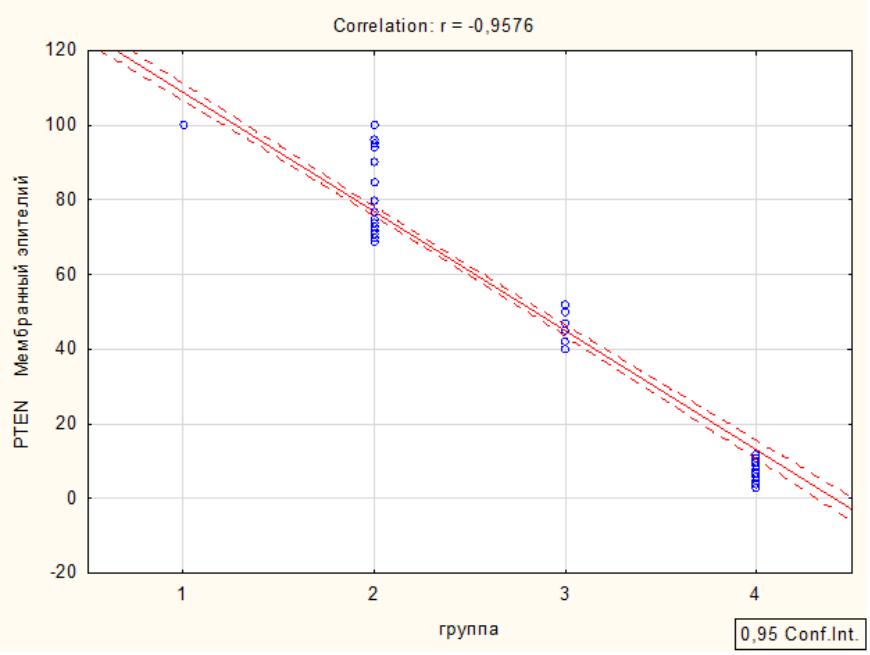


График 13 - Уровень экспрессии PTEN (мембраны) по группам пациенток



Уровень экспрессии PTEN в контрольной группе имел крайне высокое выражение (близокое к 100%) и в ядрах стромы, и в ядрах паренхимы. В группе пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия уровень этого маркёра составил 82,7%±9,2 в ядрах стромы и 82,2%±10,1 в ядрах паренхимы. При атипической гиперплазии экспрессия PTEN составила в среднем 46%±2,8 в строме и 45%±2,4 в паренхиме. Наименьшее значение эспресии PTEN было выявлено в образцах аденокарциномы: 10%±3,2 в строме и 7%±2,1 в паренхиме (таблица 41).

Таблица 41 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии PTEN по группам обследованных пациенток

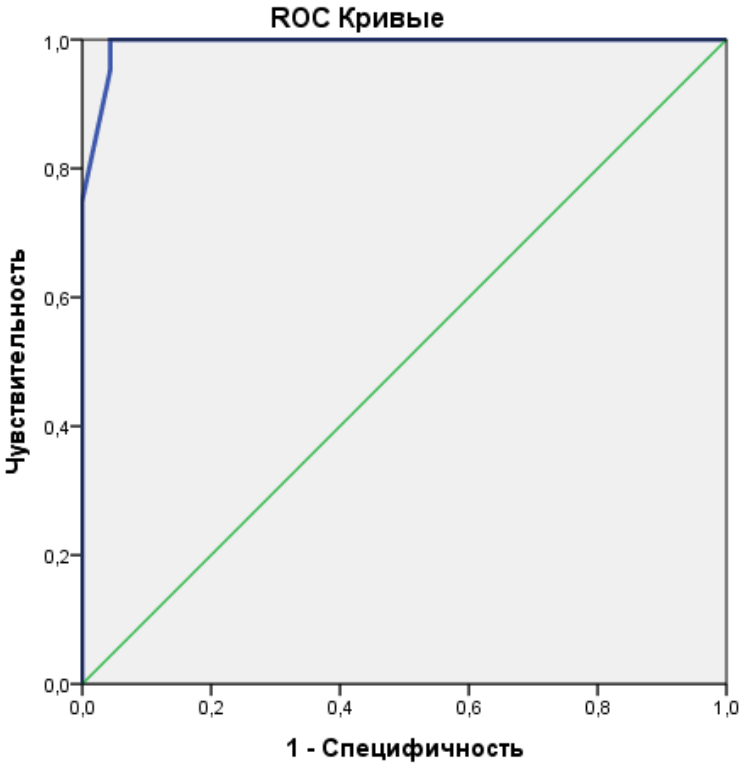
PTEN %	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Паренхима	100%***/#	82,2%±10,1***/#	45%±2,4*/**/#	7%±2,1*/**/***
Строма	98,9%±1,2***/#	82,7%±9,2***/#	46%±2,8*/**/#	10%±3,2*/**/***

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

С целью прогнозирования вероятности развития рака эндометрия нами использовался ИГХ показатель экспрессии этого маркёра в паренхиме.

Для показателя PTEN - Паренхима был проведён ROC - анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 14 - ROC-кривая для показателя PTEN - Паренхима



Нами получена отличная модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,994±0,007, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равная 26. Ни одна пациентка 4 группы не превысила этого порогового значения, у 2 (1,2%) пациенток из 1-3 групп показатель оказался менее 26, причём все две пациентки - из 3 группы.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: PTEN Паренхима				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,994	,007	,000	,980	1,000

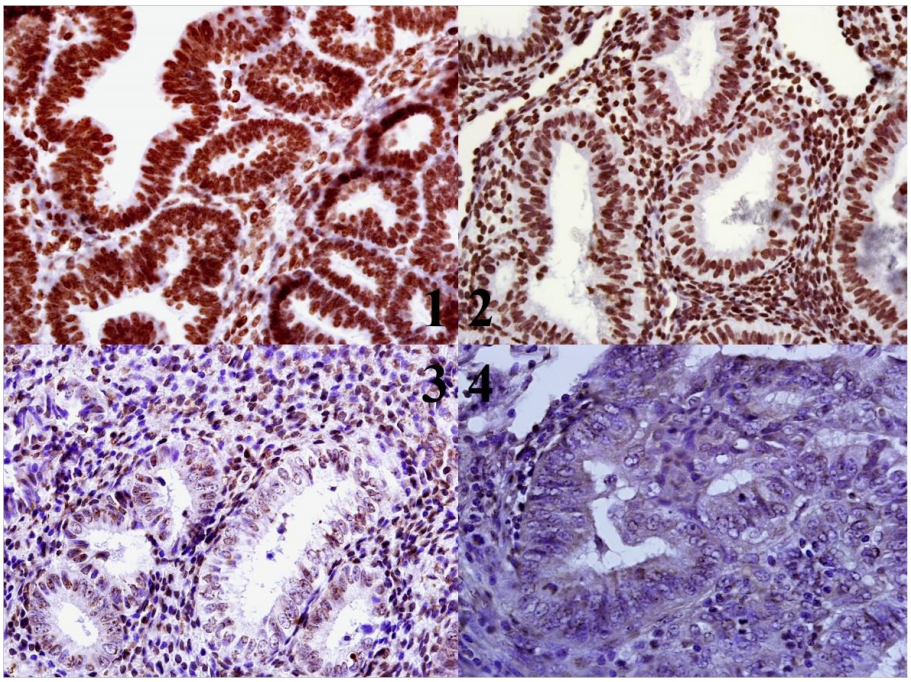
Относительный риск выявления рака при снижении порогового значения, равного 26 составил ОР=161 (22,72-1136,39).

		%		%		OP(RR)	от	до
	подтвержден		не подтвержден				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
<26	23	100	2	1,2	**<0,0001**	**160,70**	**22,72**	1136,39
>26	0	0	166	98,8				

Чувствительность составила 100%, ДИ 95% (85,69%-100%), специфичность - 98,81%, ДИ 95% (95,76%-99,67%), точность - 98,95%, ДИ 95% (96,24%-99,71%).

		ДИ 95%	
		от	до
Специфичность	98,81%	95,76%	99,67%
Чувствительность	100%	85,69%	100%
Положительное прогностическое значение	92%	75,03%	97,78%
Отрицательное прогностическое значение	100%	97,74%	100%
Точность	98,95%	96,24%	99,71%

Фото 5 - Иммуногистохимическая реакция выявления PTEN увеличение x200



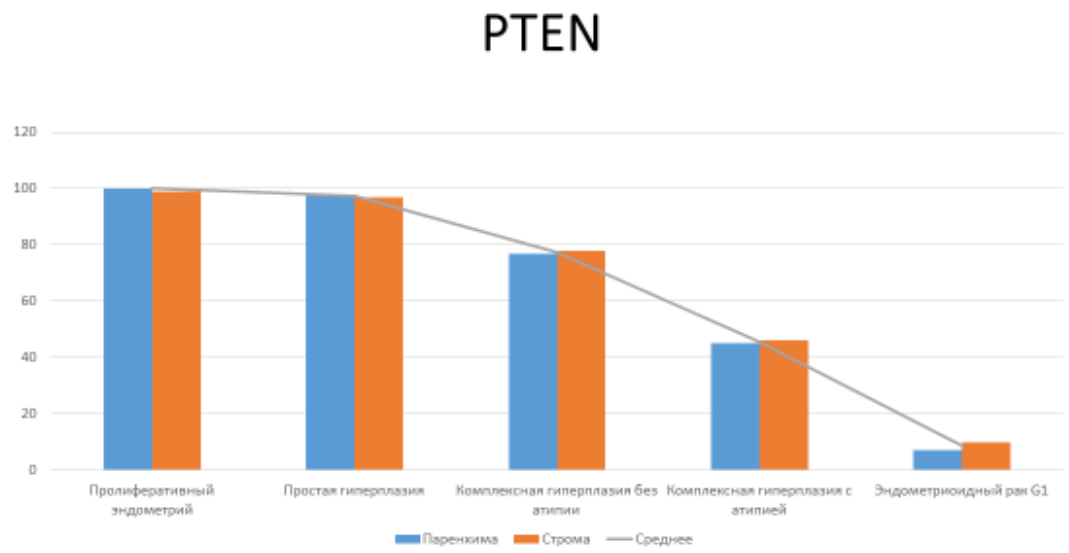
1 - простая неатипическая гиперплазия эндометрия;

2 - комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия;

3 - комплексная атипическая гиперплазия эндометрия;

3 - высокодифференцированная аденокарцинома.

График 15 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии PTEN при патологических процессах эндометрия



Продукт ИГХ реакции на Ki-67 выявляется в ядрах железистых, стромальных и эпителиальных клеток эндометрия, макрофагов и фибробластов. Уровень экспрессии Ki-67 в контрольной группе составил 52,3%±6,4 в паренхиме, в строме - 42,2%±2,6, в группе неатипической гиперлпазией его экспрессия составляла 34,9%±5,5 в паренхиме, в строме - 21,3%±3,4, образцы ткани атипической гиперплазии эндометрия доменстрировали уровень экспрессии: 55%±4,3 в паренхиме и 45,1%±3,7 в строме. Максимальное накопление продукта реакции было выявлено при высокодифференцированной аденокарциноме: в пранхиме - 88,1%±4,9, в строме эндометрия - 47,2%±4,1 (таблица 42).

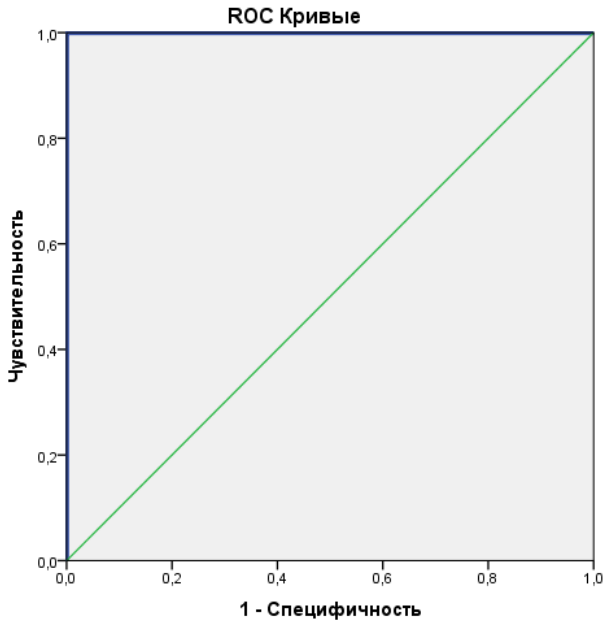
Таблица 42 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Ki-67 по группам обследованных пациенток

Ki-67 %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	n=32	n=81	n=55	n=23
Паренхима	52,3%±6,4**/#	34,9%±5,5*	55%±4,3**/#	88,1%±4,9*/**/***
Строма	42,2%±2,6**	21,3%±3,4*	45,1%±3,7**	47,2%±4,1**

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

Для показателя Ki-67 Паренхима был проведён ROC - анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 16 - ROC-кривая для показателя Ki-67 - Паренхима



Нами получена отличная модель, так как площадь под кривой составила AUC=1,00, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равная 74,5. Ни у кого из пациенток 4 группы показатель не был ниже 74,5, а у 1 (0,6%) пациентки из 1-3 групп показатель оказался более 74,5, причём эта пациентка - из 3-ей группы.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Ki-67 Паренхима				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
1,000	,000	,000	1,000	1,000

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 74,5 составил ОР=163 ДИ 95% (23,1-1150,24).

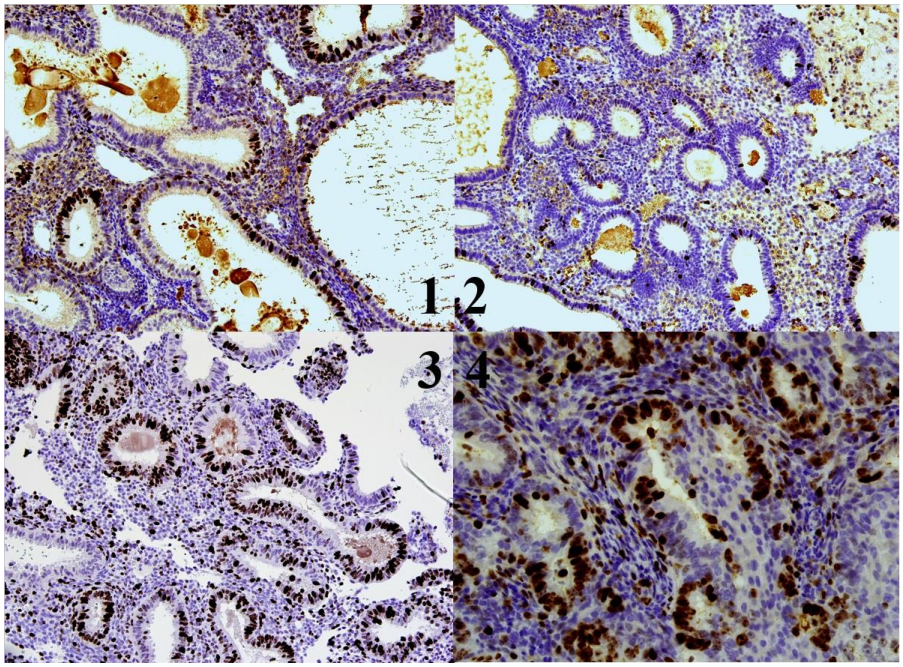
		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
>74,5	23	100	1	0,6	**<0,0001**	**163,00**	**23,1**	1150,24
<74,5	0	0	162	99,4				

Чувствительность составила 100%, ДИ 95% (85,69%-100%), специфичность - 99,39%, ДИ 95% (96,61%-99,89%), точность - 99,46%, ДИ 95% (97,01% - 99,91%).

		ДИ 95%	
		от	**до**
Специфичность	99,39%	96,61%	99,89%
Чувствительность	100%	85,69%	100%
Положительное прогностическое значение	95,83%	79,76%	99,26%
Отрицательное прогностическое значение	100%	97,68%	100%
Точность	99,46%	97,01%	99,91%

Результаты оценки показателя экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при раке эндометрия, наибольшую информативность при оценке ИГХ препаратов этот показатель имеет в паренхиме.

Фото 6 - Иммуногистохимическая реакция выявления Ki-67 увеличение х200



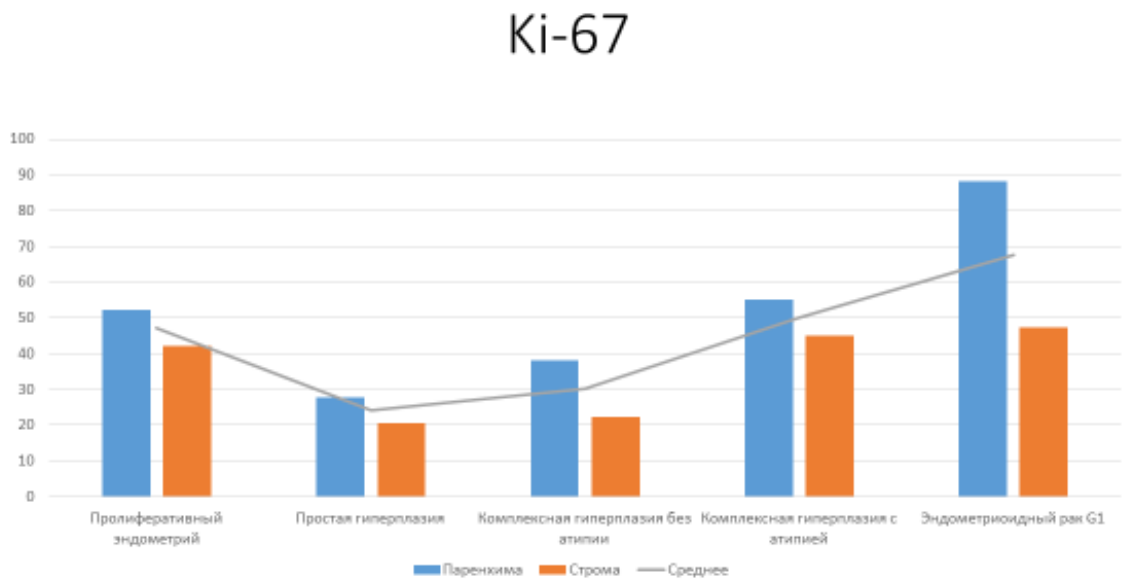
1 - простая неатипическая гиперплазия эндометрия;

2 - комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия;

3 - комплексная атипическая гиперплазия эндометрия;

3 - высокодифференцированная аденокарцинома.

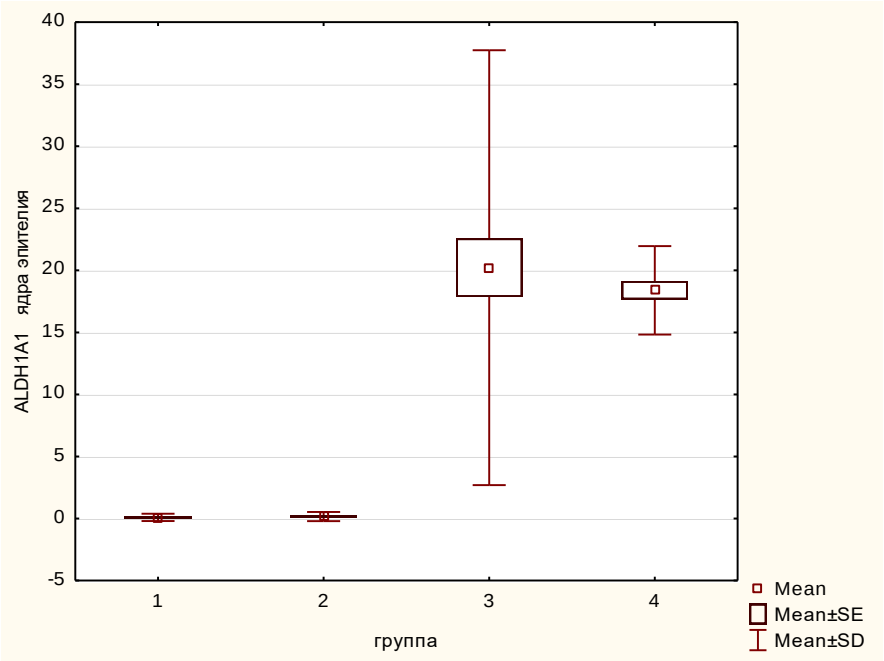
График 17 - Иммуногистохимические показатели уровня экспрессии Ki-67 при патологических процессах эндометрия



Проведя оценку уровней экспрессии маркёров: PTEN, Claudin 3 и Ki-67 в основных групах пациенток и в контрольной группе мы можем судить о том, что при различных патологических заболеваниях эндометрия имеются определённый молекулярнобиологические закономерности, указывающие, прежде всего, на возрастание пролиферативной активности в ряду от гиперплазии эндометрия без атипии до атипии и рака эндометрия.

Для повышения эффективности оценки пролиферативного, неопластического и злокачественного потенциалов патологических процессов эндометрия, были проведены ИГХ исследования по выявлению уровней экспрессии генов ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 ввиду их возможной вовлечённости в генез опухолевых стволовых клеток.

График 18 - Значения ALDH1A1 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



При гиперплазии эндометрия без атипии и в пролиферативном эндометрии процент окрашенных ядер составил менее 0,5%, а по мере прогрессирования клеточной и тканевой атипии этот процент увеличился до 20 (в группе атипической гиперплазии), при раке эндометрия он составляет 18,4. В тоже время в цитоплазме эпителия уровень окрашивания был близок к 0 во всех 4 группах. В строме и в сосудах уровень окрашивания также имел тенденцию к возрастанию от 1 к 4 группе, но она не была столь выражена и статистически значима как в ядрах эпителия (таблица 43).

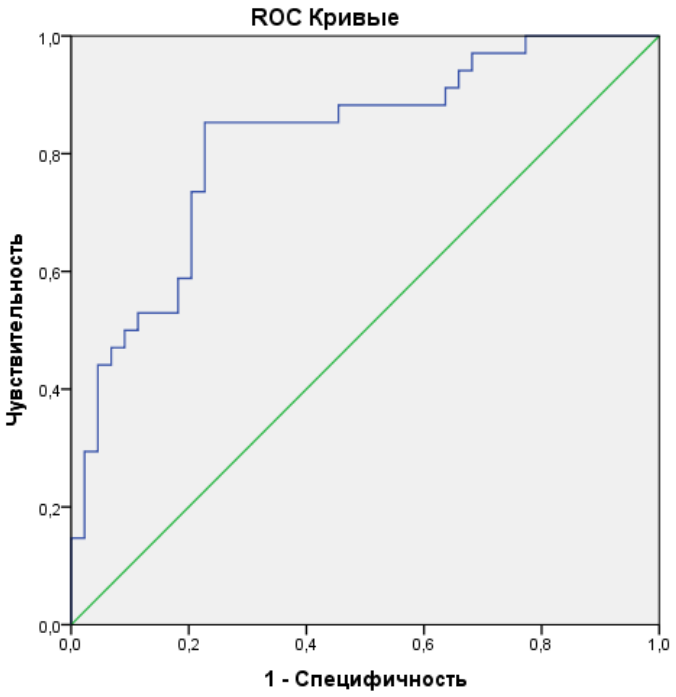
Таблица 43 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии ALDH1A1 по группам обследованных пациенток

ALDH1A1 %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	n=32	n=81	n=55	n=23
Ядра эпителия	0,1%±0,3***/#	0,2%±0,4***/#	20,2%±17,5*/**	18,4%±3,67*/**
Строма	1%±0,7***/#	2%±1,1#	2%±1,1***/#	4.1%±1,2*/**/***
Сосуды	1%±0,8#	1%±0,4#	1,1%±0,7#	2,5%±1,3*/**/***

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

Для показателя ALDH1A1 – Ядра эпителия был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 19 - ROC-кривая для показателя ALDH1A1 - Ядра эпителия



Нами получена очень хорошая модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,833±0,029, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равное 8,0.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: ALDH1A1 Ядра эпителия				
Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,833	,029	,000	,776	,890

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 8,0 составил ОР=6,0, ДИ 95% (4,28-8,41).

	подтверждён		**не подтверждён**		P	**ОР(RR)**	ДИ 95%	
всего	23	**%**	168	%			**от**	**до**
> 8,0	23	100,0	28	16,7	**<0,0001**	6,00	4,28	8,41
< 8,0	0	0,0	140	83,3				

Чувствительность составила 100%, специфичность - 83,33%, точность - 86,91%, ДИ 95% (80,94%-91,22%).

		ДИ 95%	
		от	**до**
Специфичность	83,33%	83,33%	83,33%
Чувствительность	100,00%	100,00%	100,00%
Положительное прогностическое значение	45,10%	45,10%	45,10%
Отрицательное прогностическое значение	100,00%	100,00%	100,00%
Точность	85,34%	85,34%	85,34%

Фото 7 - Иммуногистохимическая реакция выявления ALDH1A1 при простой гиперплазии эндометрия без атипии, увеличение х400

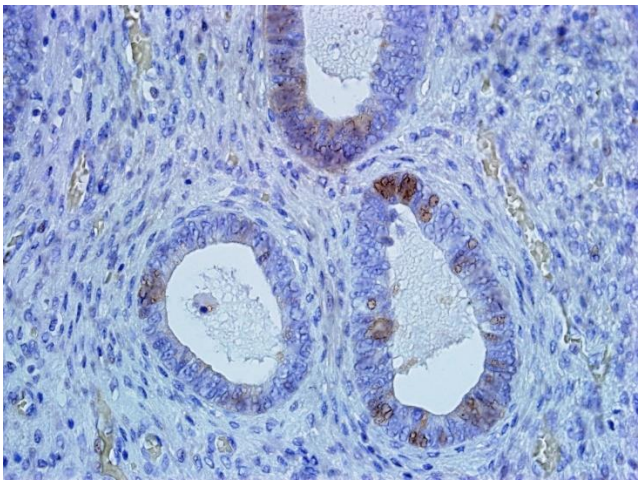


График 20 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии ALDH1A1 при патологических процессах эндометрия

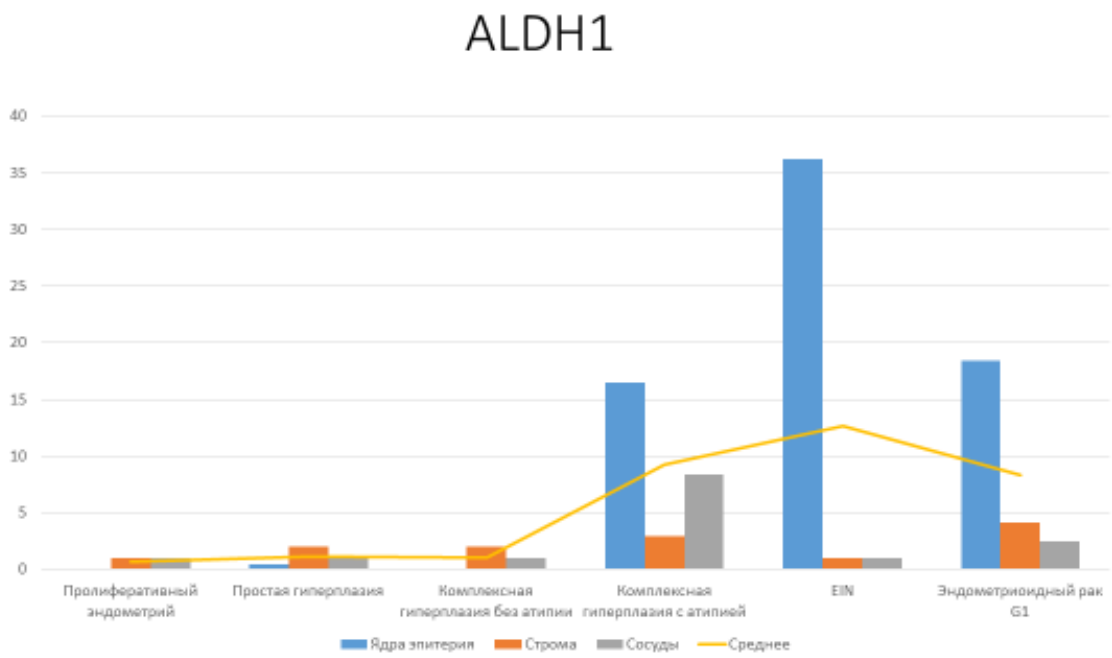
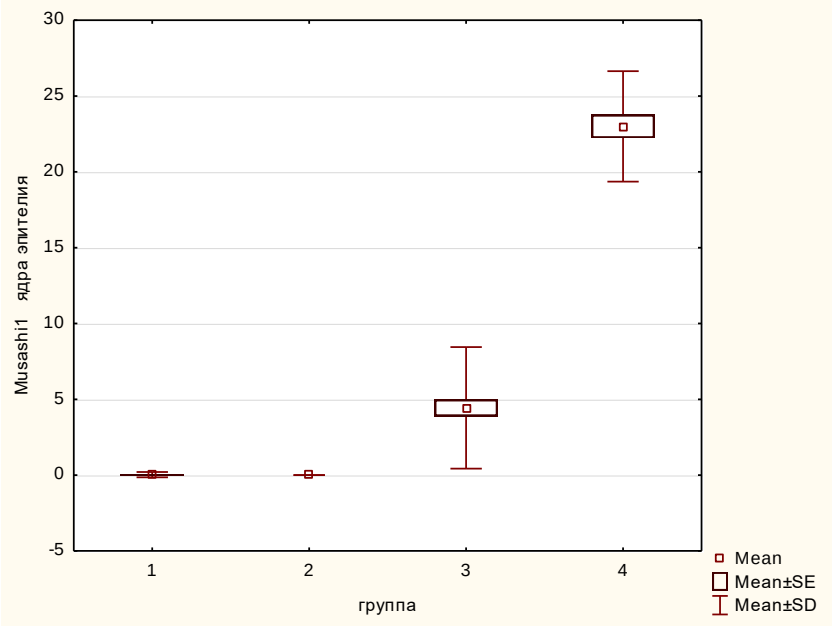


График 21 - Значения Musashi1 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



В исследованных препаратах ткани эндометрия % экспрессии маркёра Musashi1 (выявляемого на поверхности ядерной мембраны) стабильно возрастал при появлении клеточной (вместе с тканевой) атипии, так в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипии его уровень был близок к 0, в группе атипической гиперплазии эндометрия он в среднем равнялся 4,3%, и резко возрастал при раке эндометрия, составлял в среднем – 23%. В цитоплазме эпителия уровень экспрессии Musashi1 различий не имел и был стабильно высоким во всех 4 группах (близок к 100%), а в строме и сосудах окрашивание выявлялось примерно в 1% клеток независимо от гистологической группы (таблица 44).

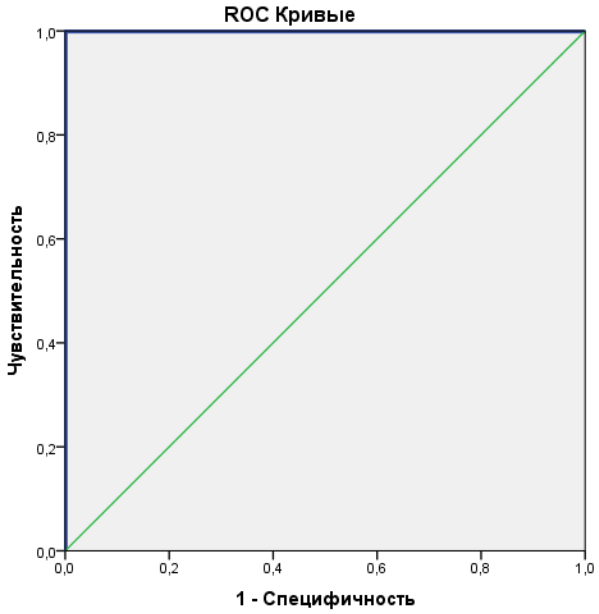
Таблица 44. Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Musashi1 по группам обследованных пациенток

Musashi1 %	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Ядра эпителия	0,03%±0,18 ***/#	0,1%±0,3 ***/#	4,3%±4 */**/#	23%±3,67 */**/***
Цитоплазма эпителия	98,7%±0,4	98,7%±0,6	98,2%±0,7	98,6%±0,6
Строма	0,97%±0,18	1%±0,3	0,96%±0,5	0,98%±0,2
Сосуды	1%±0,25	1,01%±0,31	1%±0,2	1%±0,3

* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой/
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

Для показателя Musashi1 – Ядра эпителия был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 22 - ROC-кривая для показателя Musashi1 – Ядра эпителия



Нами получена очень хорошая модель, так как площадь под кривой составила AUC=1, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равное 14.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Musashi1 - Ядра эпителия				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
1,000	,000	,000	1,000	1,000

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 14 составил ОР=168, ДИ 95% (23,8-1185,74).

		%		%		ОР(RR)	от	до
	подтверждён		не подтверждён				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
>14	23	100	1	0,6	**<0,0001**	**168**	**23,8**	1185,74
<14	0	0	167	99,4				

Чувствительность составила 100%, ДИ 95% (85,69%-100%), специфичность - 99,4%, ДИ 95% (96,71%-99,89%), точность - 99,48%, ДИ 95% (97,08%-99,91%).

		ДИ 95%	
		от	до
Специфичность	99,4%	96,71%	99,89%
Чувствительность	100%	85,69%	100%
Положительное прогностическое значение	95,83%	79,76%	99,26%
Отрицательное прогностическое значение	100%	97,75%	100%
Точность	99,48%	97,08%	99,91%

Фото 8 - Иммуногистохимическая реакция выявления Musashi1 при атипической гиперплазии эндометрия, увеличение 400

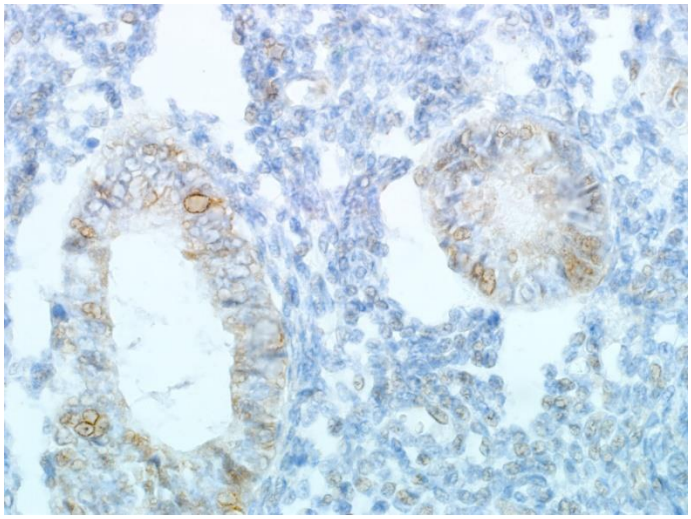
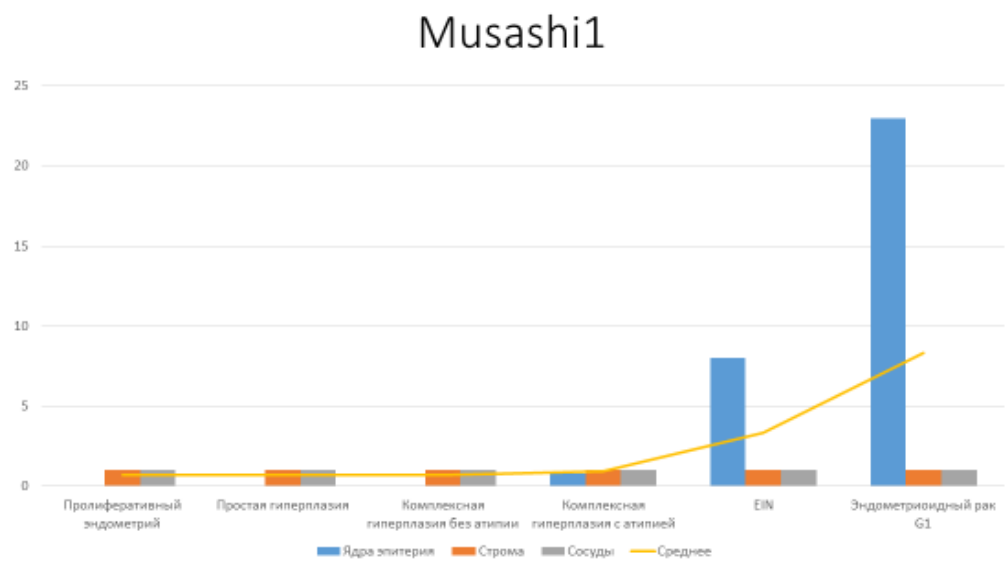


График 23 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии Musashi1 при патологических процессах эндометрия



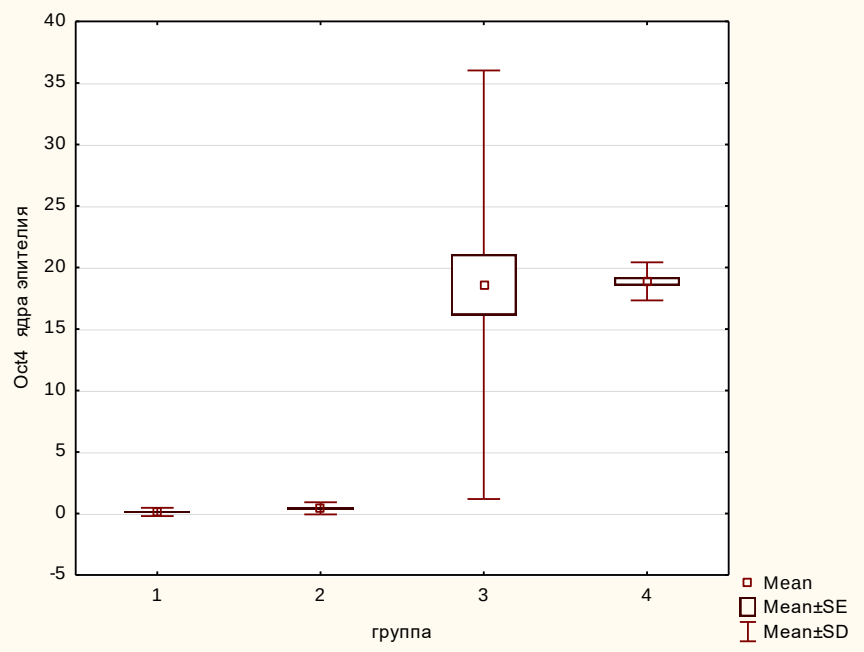
Иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия всех пациенток выявило стабильное увеличение уровня экспрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель составил 0,13%, в группе гиперпластического процесса эндометрия без атипии он был приближен к 1%, в группе атипической гиперплазии отмечено его резкое возрастание до 18%, а при раке эндометрия процент окрашенных клеток составил в среднем 17,5. Также было выявлено возрастание уровня экспрессии этого маркёра в клетках стромы и сосудах ткани эндометрия по мере прогрессирования патологического процесса эндометрия. В цитоплазме эпителия окраска не выявлялась и была приближена к 0 во всех 4 группах (таблица 45).

Таблица 45 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Oct4 по группам обследованных пациенток

Oct4 %	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Ядра эпителия	0,13%±0,3***/#	0,42%±0,5***/#	18%±17,4*/**	17,5%±0,24*/**
Цитоплазма эпителия	0,1%±0,3	0,12%±0,3	0,15%±0,35	0,1%±0,2
Строма	1%±0,6	2%±0,26	2,5%±0,6	2,5%±0,4
Сосуды	1%±0,4	0,98%±0,2	1,2%±0,3	2,5%±0,7

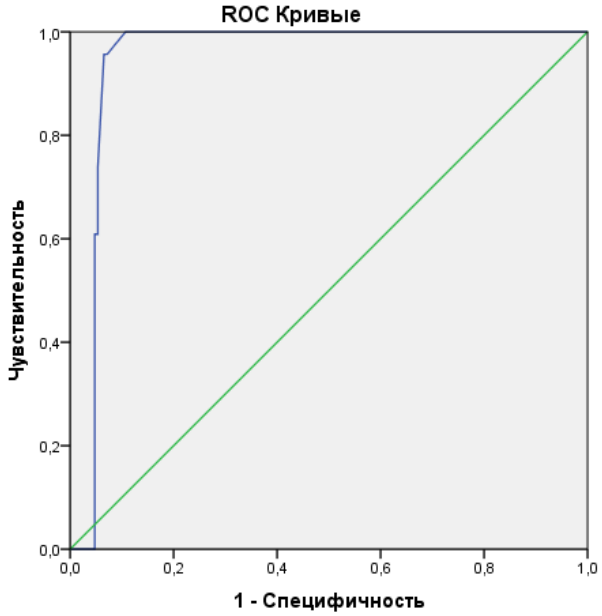
* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой /подгруппой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой /подгруппой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

График 24 - Значения Oct4 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



Для показателя Oct4 - Ядра эпителия был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 25 - ROC-кривая для показателя Oct4 - Ядра эпителия



Нами получена отличная модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,947±0,017, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равное 16,5.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: Oct4 - Ядра эпителия				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,947	,017	,000	,914	,980

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 16,5 составил ОР=14,61, ДИ 95% (8,2-26,04).

		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
>16,5	22	95,7	11	6,5	**<0,0001**	**14,61**	**8,2**	26,04
<16,5	1	4,3	157	93,5				

Чувствительность составила 95,65%, ДИ 95% (79,01%-99,23%), специфичность – 93,45%, ДИ 95% (88,66%-96,3%), точность - 93,72%, ДИ 95% (89,16%-96,43%).

		ДИ 95%	
		от	**до**
Специфичность	93,45%	88,66%	96,3%
Чувствительность	95,65%	79,01%	99,23%
Положительное прогностическое значение	66,67%	49,61%	80,25%
Отрицательное прогностическое значение	99,37%	96,5%	99,89%
Точность	93,72%	89,16%	96,43%

Фото 9 - Иммуногистохимическая реакция выявления Oct4 при эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии, увеличение х400

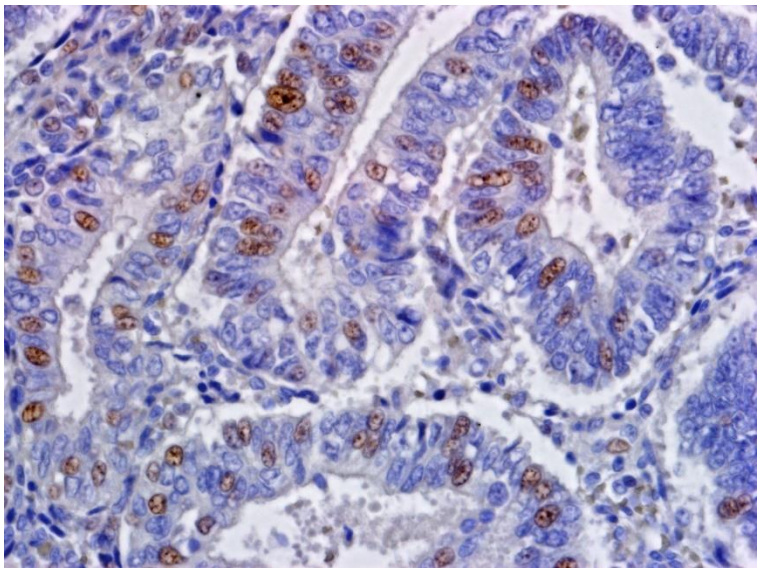
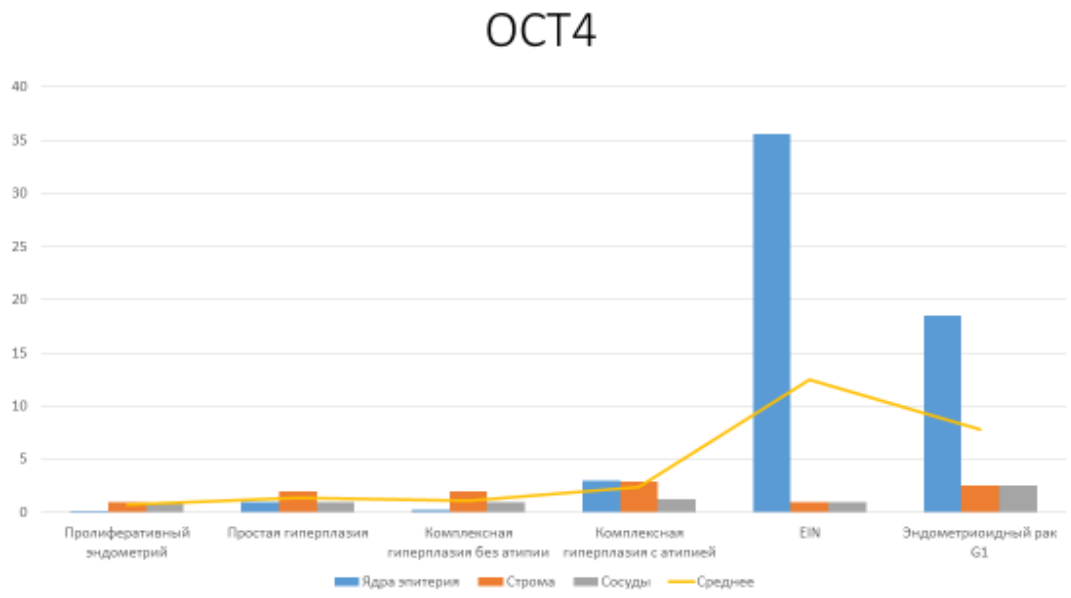


График 26 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии Oct4 при патологических процессах эндометрия



При проведении окрашивания препаратов эндометрия антителами к CD117 было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии этого маркёра в ряду от пролиферативного эндометрия до рака, фокусы окрашивания присутствовали и в строме, и в сосудах исследованной ткани, но наибольшее и статистически значимое возрастание его уровня отмечено в ядрах

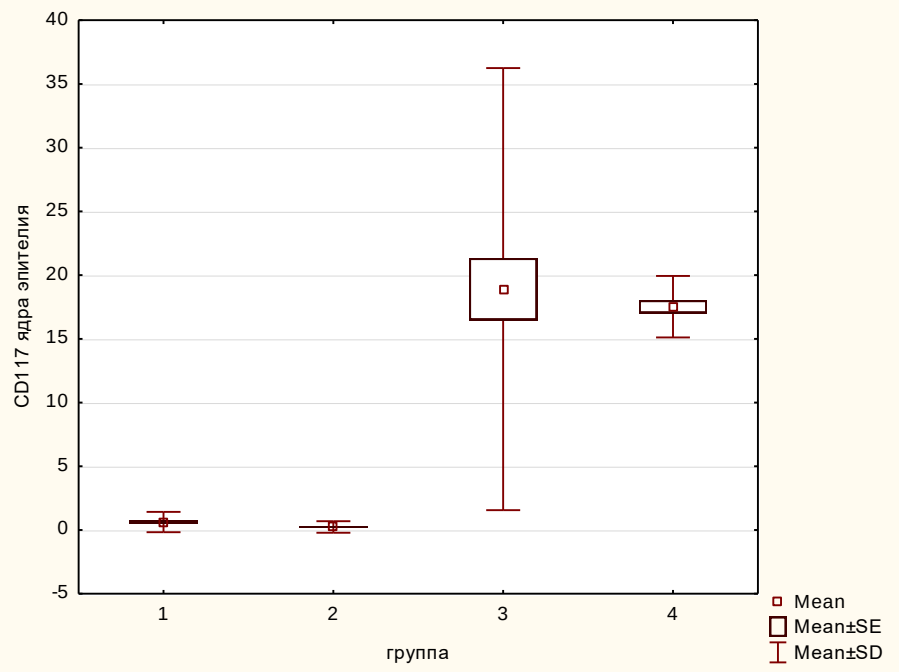
эпителия (0,67%±0,7, 0,23%±0,45, 18,3%±17,3, 17,6%±2,4 в 1-4 группах соответственно), в то время как в цитоплазме эпителия уровень окраски был близок к 0 (таблица 46).

Таблица 46 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии CD117 по группам обследованных пациенток

CD117 %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	n=32	n=81	n=55	n=23
Ядра эпителия	0,67%±0,7 ***/#	0,23%±0,45 ***/#	18,3%±17,3 */**	17,6%±2,4 */**
Цитоплазма эпителия	0,1%±0,3	0,2%±0,3	0,15%±0,2	0,3%±0,2
Строма	1,01%±0,2 ***/#	2,06%±0,6 ***/#	27,2%±2,2 ***/#	11,3%±2,6 */**/***
Сосуды	1%±0,3 ***/#	0,99%±0,5 ***/#	7,5%±1,3 ***/#	11,5%±2,9 */**/***

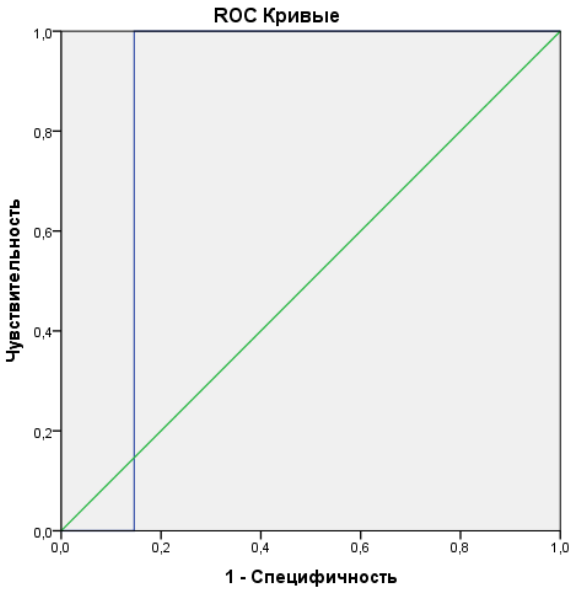
* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

График 27 - Значения CD117 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



Для показателя CD117 - Ядра эпителия был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 28 - ROC - кривая для показателя CD117 - Ядра эпителия



Нами получена очень хорошая модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,854±0,028, вычислена точка «cut off» показателя равное 8,5.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: CD117 - Ядра эпителия				
Область	Стандартная Ошибка[a]	Асимптотическая знч.[b]	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,854	,028	,000	,800	,908

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 8,5 составил ОР=6,62, ДИ 95% (4,52-9,68).

		%		%		**ОР(RR)**	**от**	**до**
	подтверждён		**не подтверждён**				ДИ 95%	
всего	23		168		P			
>8,5	22	95,7	24	14,5	**<0,0001**	**6,62**	**4,52**	9,68
<8,5	1	4,3	142	85,5				

Чувствительность составила 95,65%, ДИ 95% (79,01%-99,23%), специфичность – 85,54%, ДИ 95% (79,39%-90,09%), точность - 86,77%, ДИ 95% (80,74%-91,12%).

		ДИ 95%	
		от	до
Специфичность	85,54%	79,39%	90,09%
Чувствительность	95,65%	79,01%	99,23%
Положительное прогностическое значение	47,83%	34,12%	61,86%
Отрицательное прогностическое значение	99,3%	96,15%	99,88%
Точность	86,77%	80,74%	91,12%

Фото 10 - Иммуногистохимическая реакция выявления CD117 при эндометриоидном раке, увеличение х400

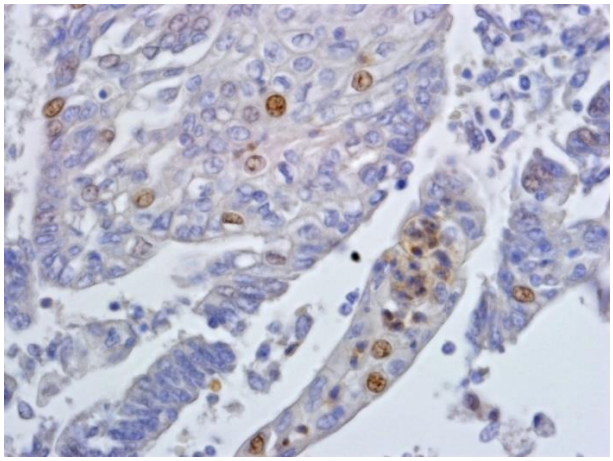
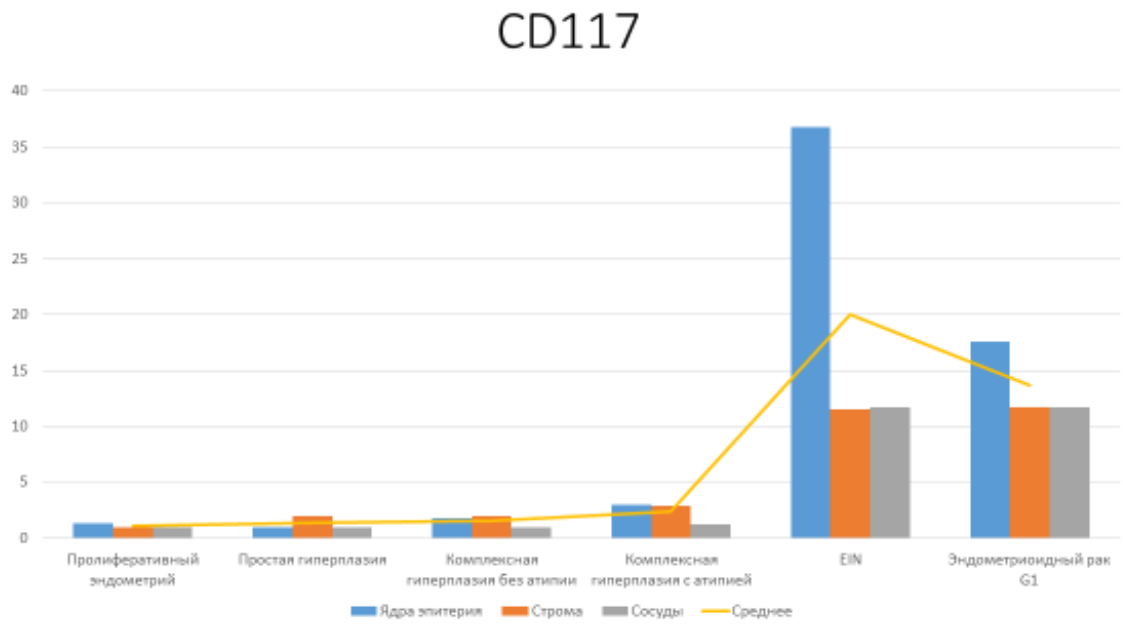


График 29 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии CD117 при патологических процессах эндометрия



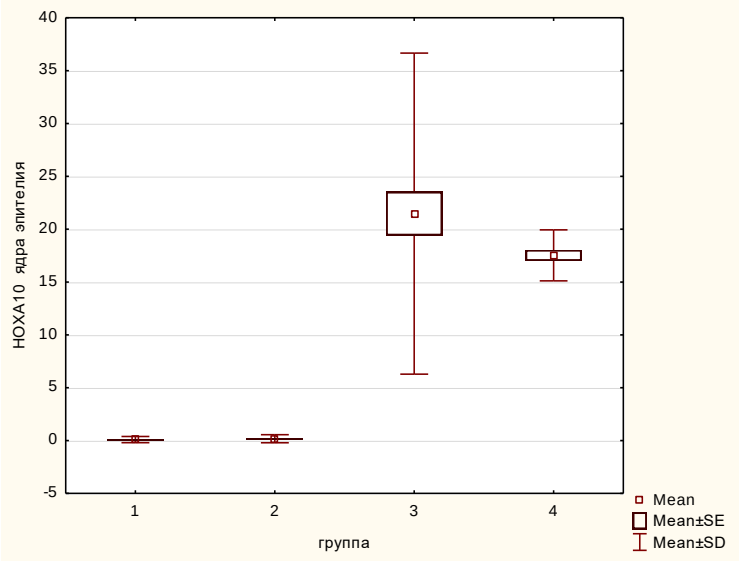
Экспрессия HOXA10 в тканях эндометрия была подвержена следующей тенденции: её уровень постепенно возрастал в ряду от пролиферативного эндометрия к атипической гиперплазии, несколько снижаясь при раке. В цитоплазме эпителия, строме и сосудах эти изменения были незначительными, а наиболее выраженные различия в уровне экспрессии этого белка были выявлены в ядрах эпителия. В группе сравнения и при гиперплазии без атипии экспрессия HOXA10 была близка к нулю, резко возрастая при атипической гиперплазии (20,9%±15,3), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток оставался сопоставим с 3 группой и имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем 18,5 (таблица 47).

Таблица 47 - Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии HOXA10 по группам обследованных пациенток

HOXA10 %	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Ядра эпителия	0,09%±0,3 ***/#	0,21%±0,38 ***/#	20,9%±15,3 */**/#	18,5%±7 */**/***
Цитоплазма эпителия	93%±2,6	92,5%±1,7	90,2%±1,8	92%±1,8
Строма	1%±0,2 ***	1%±0,5 ***/#	3,7%±1,5 ***	1,05%±0,6 ***
Сосуды	1,1%±0,3 ***	1,1%±0,4 ***	3,3%±0,3 ***	1,1%±0,7 ***

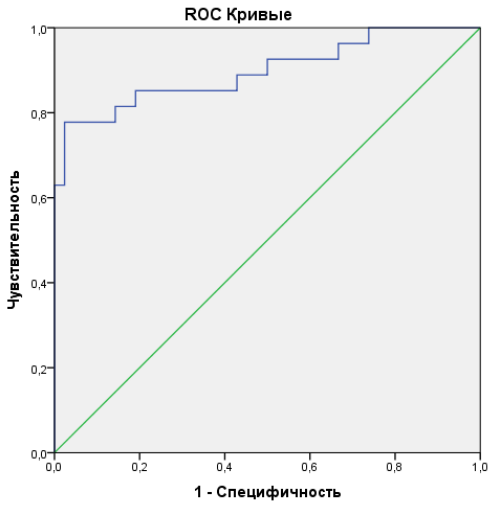
* p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 1 группой
** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 2 группой
*** p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 3 группой
# p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с 4 группой

График 30 - Значения HOXA10 в группах разной выраженности патологического процесса эндометрия



Для показателя HOXA10 - Ядра эпителия был проведён ROC- анализ с целью подтверждения показателя в роли прогностического фактора рака и вычисления пороговой точки «cut off».

График 31 - ROC-кривая для показателя HOXA10 - Ядра эпителия



Нами получена очень хорошая модель, так как площадь под кривой составила AUC=0,898±0,043, вычислена точка «cut off» (значение, соответствующее максимальной чувствительности и специфичности) показателя равное 12.

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: HOXA10 - Ядра эпителия				
Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,898	,043	,000	,813	,982

Относительный риск выявления рака при превышении порогового значения, равного 12 составил ОР=6,46, ДИ 95% (4,54-9,20).

	подтверждён		**не подтверждён**		P	**OP(RR)**	ДИ 95%	
всего	23	**%**	168	%			**от**	**до**
> 12,0	23	100,0	26	15,5	**<0,0001**	6,46	4,54	9,20
< 12,0	0	0,0	142	84,5				

Чувствительность составила 100%, специфичность – 100%, точность - 100%, ДИ 95%.

		ДИ 95%	
		от	до
Специфичность	100,00%	100,00%	100,00%
Чувствительность	100,00%	100,00%	100,00%
Положительное прогностическое значение	84,52%	84,52%	84,52%
Отрицательное прогностическое значение	46,94%	46,94%	46,94%
Точность	100,00%	100,00%	100,00%

Фото 11 - Иммуногистохимическая реакция выявления HOXA10 при атипической гиперплазии эндометрия, увеличение х400

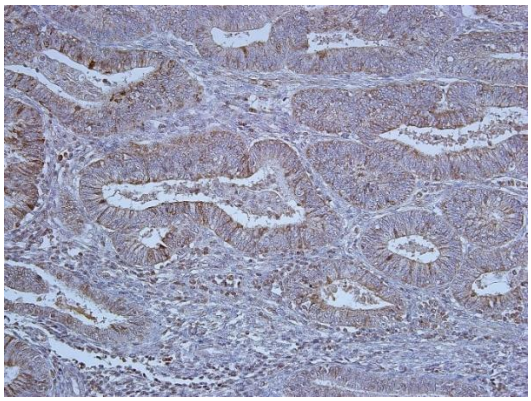
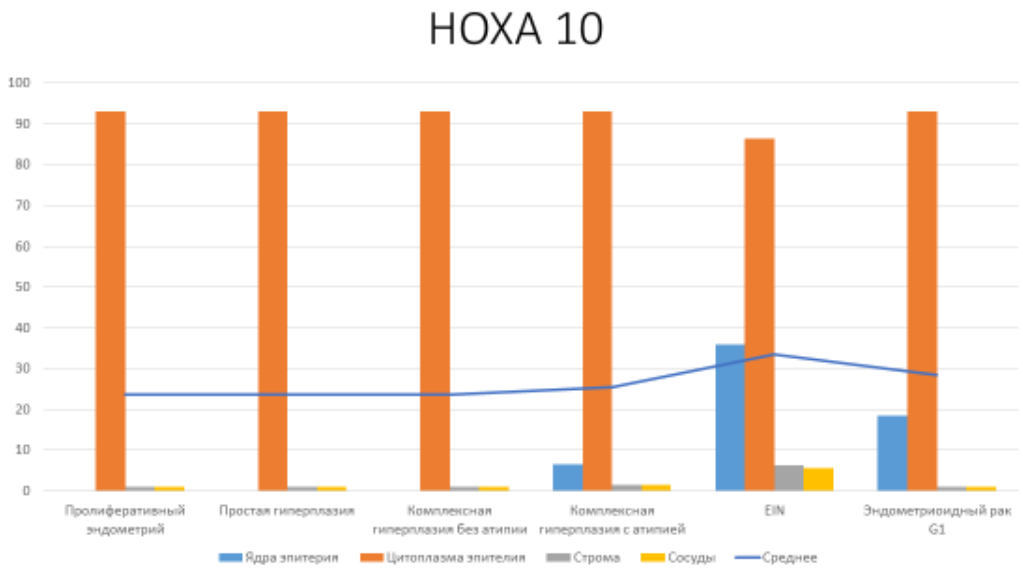


График 32 - Иммуногистохимичские показатели уровня экспрессии HOXA10 при патологических процессах эндометрия



Молекулярно-биологические показатели риска малигнизации патологических процессов эндометрия были выбраны согласно следующим критериям: значимое отличие от показателя 1-2 групп ($p<0,05$) (таблица 48).

Таблица 48 - Наиболее значимые количественные показатели иммуногистохимического исследования при развитии рака эндометрия

Маркёр	**1 группа**	**2 группа**	**3 группа**	**4 группа**
	n=32	**n=81**	**n=55**	**n=23**
Claudin 3 (мембранная локализация)	4,0±0,2 #	3,5±0,6 #	2,5±0,7 */**	0,7±0,1 */**/***/#
Claudin 3 (цитоплазматическая локализация)	0,7±0,1 #/***	0,8±0,4 #/***	1,5±0,6 */**/***	3,5±0,8 */**
PTEN (паренхима)	100% ***/#	82,2%±10,1 ***/#	45%±2,4 */**/#	7%±2,1 */**/***
Ki-67 (паренхима)	52,3%±6,4 **/#	34,9%±5,5 *	55%±4,3 **/#	88,1%±4,9 */**/***
ALDH1A1 (ядра)	0,1%±0,3 ***/#	0,2%±0,4 ***/#	20,2%±17,5 */**	18,4%±3,6 */**
Musashi1 (ядра)	0,03%±0,18 ***/#	0,1%±0,3 ***/#	4,3%±4 */**/#	23%±3,67 */**/***
Oct4 (ядра)	0,13%±0,3 ***/#	0,42%±0,5 ***/#	18%±17,4 */**	17,5%±0,24 */**
CD117 (ядра)	0,67%±0,7 ***/#	0,23%±0,45 ***/##	18,3%±17,3 */**	17,6%±2,4 */**
HOXA10 (ядра)	0,09%±0,3 ***/#	0,21%±0,38 ***/#	20,9%±15,3 */**/#	18,5%±7 */**/***

После определения молекулярных факторов риска проведён корреляционный анализ Спирмена и/или Пирсона, определена степень зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от факторов риска (таблица 49).

Таблица 49 - Корреляция основных молекулярных показателей с риском развития рака эндометрия

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p	Зависимость
Claudin 3 (мембранная локализация)	-0,8229	<0,001	сильная
Claudin 3 (цитоплазматическая локализация)	0,774	<0,001	сильная
PTEN (паренхима)	-0,9601	<0,001	сильная
Ki-67 (паренхима)	0,6008	<0,05	умеренная
ALDH1A1 (ядра)	0,6045	<0,001	умеренная
Musashi1 (ядра)	0,7749	<0,001	сильная
Oct4 (ядра)	0,6154	<0,001	умеренная
CD117 (ядра)	0,5905	<0,001	умеренная
HOXA10 (ядра)	0,637	<0,001	умеренная

С помощью бинарного логистического регрессионного анализа были рассчитаны коэффициенты молекулярных показателей для создания прогностической модели (таблица 50).

Таблица 50 - Молекулярные коэффициенты для прогностической модели и их значимость

Показатель	Критерий	Коэффициент уравнения b	p	Значимость фактора, %
Свободный коэффициент		-2,72	0,0331	-
Claudin 3 (мембранная локализация)	менее 1,5-1 более 1,5-0	1,443	<0,001	20,4
Claudin 3 (цитоплазматическая локализация)	более 2,5-1 менее 2,5-0	1,062	0,0227	15
PTEN (паренхима)	менее 26-1 более 26-0	0,95	0,0231	13,4
Ki-67 (паренхима)	74,5 и более-1	0,578	0,0408	8,2
ALDH1A1 (ядра)	более 2-1	0,488	0,0461	6,9
Musashi1 (ядра)	14 и более-1	0,483	0,0502	6,8
Oct4 (ядра)	16,5 и более-1	0,664	0,0512	9,4
CD117 (ядра)	8,5 и более-1	0,837	0,0084	11,8
HOXA10 (ядра)	11 и более-1	0,572	0,0504	8,1

Ранее в главе 3.1 нами уже были проанализированы имеющиеся клинико-анамнестические показатели риска развития рака эндометрия. С целью повышения эффективности метода прогнозирования результаты расчётов будут использованы в окончательной модели.

Далее нами был проведён многофакторный анализ с учётом полученных клинико-диагностических и ИГХ показателей с целью оценки риска прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия и развития злокачественной трансформации (переход в атипию и рак эндометрия), для чего была построена значимая модель (Хи-квадрат=140,22; p<0,00001) [3].

Для клинико-морфологических показателей, имеющих прогностическое значение в развитии рака эндометрия, были рассчитаны коэффициенты для построения модели бинарной логистической регрессии, которые представлены в таблице №51.

Таблица 51 - Коэффициенты уравнения регрессионной модели

	Показатель		**Коэффициенты уравнения**	**Значимость коэффициента в регрессионной модели**
	Константа		-37,250	0,047
0	Морфотип	0 - гиперплазия без атипии 1 - гиперплазия с атипией	0,924	0,022
1	Ожирение (ИМТ 30 и более)	1 – да 0 - нет	0,363	0,054
2	СПКЯ	1 – да 0 - нет	0,417	0,052
3	Рецидивирование ГПЭ	1 – да 0 - нет	0,384	0,057
4	Наследственная отягощённость онкологическими заболеваниями	1 – да 0 - нет	1,120	0,009
5	Бесплодие (первичное и вторичное)	1 - да 0 - нет	0,156	0,029
6	УЗИ с ЦДК (низкий IR + выраженный кровоток)	1 - да 0 - нет	1,390	0,007
7	Гипертоническая болезнь	1 – да 0 - нет	0,114	0,063
8	Сахарный диабет 2 типа	1 - да 0 - нет	0,629	0,025

9	Сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз)	1 - да 0 - нет	0,508	0,039
10	Claudin 3 (мембранная локализация)	менее 1,5 - 1 более 1,5 - 0	2,543	0,003
11	Claudin 3 (цитоплазматическая локализация)	более2,5 - 1 менее 2,5 - 0	1,073	0,006
12	PTEN (паренхима)	менее 26 - 1 более 26 - 0	1,750	0,008
13	Ki-67 (паренхима)	70 и более	0,573	0,047
14	ALDH1A1 (ядра)	более 1,5 - 1 менее 1,5 - 0	0,105	0,048
15	Musashi1 (ядра)	более 14 - 1 менее 14 - 0	2,092	0,014
16	Oct4 (ядра)	более 16,5 - 1 менее 16,5 - 0	1,164	0,006
17	CD117 (ядра)	более 8,5 - 1 менее 8,5 - 0	0,637	0,051
18	HOXA10 (ядра)	более 11 - 1 менее 11 - 0	0,473	0,046

Используя формулу бинарной логистической регрессии, произсодится рассчёт вероятности развития рака эндометрия у пациенток основываясь на полученных клинико-диагностических и молекулярно-биологических данных:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Где: e = 2,718 (основание натурального логарифма)

z = -37,25 + 0,924*X1 + 0,363*X2 + 0,384*X3 + 1,120*X4 + 0,156*X5 + 1,390*X6 + 0,114*X7 + 0,629*X8 + 0,508*X9 +2,543*X10 + 1,073*X11 + 1,750*X12 + 0,573*X13 + 0,105*X14 + 2,092*X15+ 1,164*X16 + 0,637*X17+ 0,473*X18

(* - умножение)

X0 – Морфотип; X1 – Ожирение; X2 – СПКЯ; X3 - Рецидивирование ГПЭ; X4 – Бесплодие; X5 - УЗИ с ЦДК; X6 - Гипертоническая болезнь; X7 - Сахарный диабет 2 типа; X8 - Миома и/или аденомиоз; X9 - Наследственная отягощённость; X10 - Claudin 3 (Мембранная локализация); X11 - Claudin 3 (Цитоплазматическая локализация); X12 – PTEN; X13 - Ki-67; X14 - ALDH1A1; X15 - Musashi1; X16 - Oct4; X17 - CD117; X18 - HOXA10.

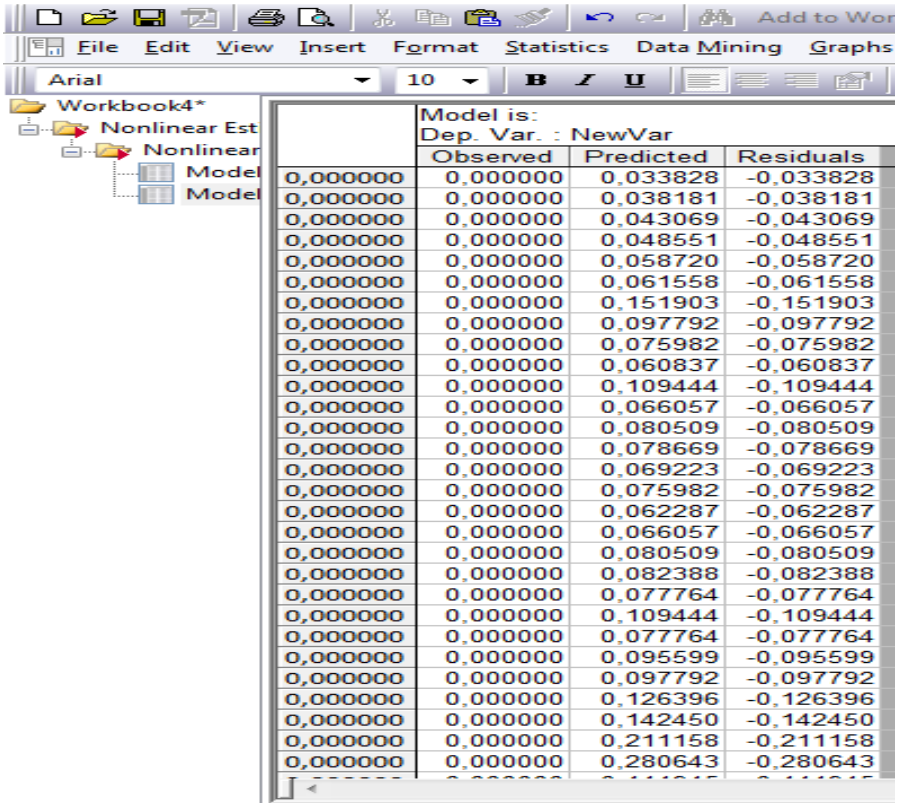
Формула была дополнена показателем - морфотим (0 - гиперплазия без атипии, 1 - гиперплазия с атипией), коэффициент для этого показателя был рассчитан на основании данных

соответствующего мета-анализа [126] о частоте злокачественной трансформации эндометрия при неатипической и атипической гиперплазии.

После создания прогностической модели развития рака эндометрия, её рабоспособность была проверена на всех пациентках, вошедших в исследование.

Ниже приведён фрагмент расчёта, где observed - наблюдаемые пациентки, у которых нам известна степень заболевания - значение, равное 1, означает наличие злокачественной трансформации; значение, равное 0, означает отсутствие злокачественной трансформации, а predicted - OP; расчётный прогноз вероятности - значение более 0,5 означает высокую вероятность злокачественной трансформации, а значение менее 0,49 означает низкую вероятность злокачественной трансформации.

Фото 12 - Скриншот фрагмента расчёта вероятности прогрессирования и злокачественной трансформации



Model is:
Dep. Var.: NewVar

	Observed	Predicted	Residuals
0,000000	0,000000	0,033828	-0,033828
0,000000	0,000000	0,038181	-0,038181
0,000000	0,000000	0,043069	-0,043069
0,000000	0,000000	0,048551	-0,048551
0,000000	0,000000	0,058720	-0,058720
0,000000	0,000000	0,061558	-0,061558
0,000000	0,000000	0,151903	-0,151903
0,000000	0,000000	0,097792	-0,097792
0,000000	0,000000	0,075982	-0,075982
0,000000	0,000000	0,060837	-0,060837
0,000000	0,000000	0,109444	-0,109444
0,000000	0,000000	0,066057	-0,066057
0,000000	0,000000	0,080509	-0,080509
0,000000	0,000000	0,078669	-0,078669
0,000000	0,000000	0,069223	-0,069223
0,000000	0,000000	0,075982	-0,075982
0,000000	0,000000	0,062287	-0,062287
0,000000	0,000000	0,066057	-0,066057
0,000000	0,000000	0,080509	-0,080509
0,000000	0,000000	0,082388	-0,082388
0,000000	0,000000	0,077764	-0,077764
0,000000	0,000000	0,109444	-0,109444
0,000000	0,000000	0,077764	-0,077764
0,000000	0,000000	0,095599	-0,095599
0,000000	0,000000	0,097792	-0,097792
0,000000	0,000000	0,126396	-0,126396
0,000000	0,000000	0,142450	-0,142450
0,000000	0,000000	0,211158	-0,211158
0,000000	0,000000	0,280643	-0,280643

При проверке полученной модели на пациентах 1 и 4 групп, были получены 100% верные результаты (32 (100%) пациентки отнесены к группе без рака, и 23 (100%) - к группе с раком).

При проверке полученной модели прогнозирования злокачественной трансформации эндометрия на пациентах всех групп были получены такие результаты: 23 (100%) - к группе с раком; 159 из 168 женщин (94,6%) отнесены к группе без рака, 9 (5,4%) пациентки ошибочно

отнесены к группе с раком. Таким образом, верно, был установлен диагноз у - 95,3%, т.е. правильно оценён риск у 182 женщин из 191 (таблица 52).

Таблица 52 - Точность вероятности наступления события

Показатель	%	95% ДИ	
		от	до
Специфичность = d/(b+d)	94,64%	90,13%	97,16%
Чувствительность = a/(a+c)	95,3%	85,69%	100%
Отрицательное прогностическое значение (вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста) = d/(c+b)	100%	97,64%	100%
Положительное прогностическое значение (вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста) = a/(a+b)	71,88%	54,63%	84,44%
Точность	95,29%	91,16%	97,54%

В результате оценки модели прогнозирования злокачественной трансформации эндометрия нами были получены следующие результаты: специфичность составила - 94,64%, чувствительность - 95,3%, Отрицательное прогностическое значение (вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста) - 100%. Положительное прогностическое значение (вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста) - 71,9%.

Показатель Brier Score BS=0,154, что свидетельствует о хорошем качестве полученной модели.

Таким образом, выделенные нами клинико-диагностические и генно-молекулярные показатели задействованные в прогрессировании патологичеких процессов эндометрия, позволяют с большой эффективностью проводить оценку риска прогрессирования и злокачественной трансформации у пациентак с различным набором факторов риска и стадией гиперплазии эндометрия, что несомненно расширяет возможности дифференциального подхода к ведению пациенток с ГЭ в пременопаузальном возрасте.

3.3 Ретроспективный анализ проведённой стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия

В настоящем исследовании было проведено ретроспективное сопоставление степени риска злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия, проведённого лечения и исходов у обследованных пациенток [5].

На основании тщательного анализа данных анамнеза, наследственной отягощённости онкологическими заболеваниями, клинических, гистологических и иммуногистохимических показателей у каждой из пациенток был рассчитан индивидуальный риск. При значениях р = 0,0-0,49 пациентка относилась в группу низкого риска, а при получении в результате расчёта «р» результата = 0,5-1,0 пациентка определялась в группу высокого риска.

В результате прогностической оценки удалось выявить, что низкая степень риска развития рака эндометрия имела место у 30 пациенток 1 группы, у 65 женщин 2 группы, низкий риск онкотрансформации был определён в 3 группе у 4 пациенток. Высокая степень риска развития рака эндометрия имела место у 2 пациенток из 1 группы, 16 женщин из 2 группы, и у 51 больной 3 группы (таблица 53).

Таблица 53 - Степени риска развития рака эндометрия у обследованных больных по группам

Степень риска	1 группа		2 группа		3 группа		Всего n=168
	n=32		n=81		n=55		
	n	%	n	%	n	%	%
Низкая степень риска	30	94%	65	80%	4	7%	59%
Высокая степень риска	2	6%	16	20%	51	93%	41%

В группу гиперпластического процесса без атипии с низким риском злокачественной трансформации вошли 65 женщин. У 64 из них консервативная терапия гиперпластического процесса эндометрия оказалась эффективной и не было отмечено рецидивов за всё время наблюдения и у 1 женщины удалось достичь атрофии эндометрия при длительности лечения свыше 12 месяцев (отсутствие рецидивов).

16 пациенток было включено в группу ГПЭ без атипии с высокой степенью риска злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия. В результате

проведённого консервативного лечения у 2 пациенток удалось достичь регресса патологического процесса эндометрия, а у 14 терапия оказалась неэффективной, вследствие чего им было предложено оперативное лечение, однако 4 пациентки от него отказались.

В группе атипической гиперплазии эндометрия выявлено всего 4 случая низкого риска онкотрасформации процесса. Проанализированные данные показали, что у 2 из этих женщин проводилась консервативная терапия ввиду их отказа от радикального лечения, которая оказалась эффективной, а 2 пациенткам было произведено радикальное оперативное лечение.

У 51 женщины из группы атипической гиперплазии был выявлен высокий риск злокачественной трансформации. Несмотря на то, что в этой группе было много первоначальных отказов от радикального оперативного лечения: в итоге 46 пациенткам оно было проведено, а 5 женщин отказались от проведения операции даже при не успешности консервативной терапии.

Тактика лечения пациенток в нашем исследовании определялась на основании: приказа МЗ РФ (МЗ РФ) N 572н - "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», стандарта Специализированной медицинской помощи - женщинам «При аномальных кровотечениях» МЗ РФ, клинических рекомендаций по ведению больных «Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки», клинических рекомендации МЗ РФ «Рак тела матки», а также данных международных клинических рекомендации по тактике ведения гиперплазии эндометрия [18, 19, 127, 131, 193, 196]

При необходимости проведения гистерэктомии вопрос об удалении яичников каждый раз решали индивидуально, что определялось состоянием яичников, а также, выраженностью экстрагенитальной патологии, отношением пациентки к их удалению и рядом других факторов. Так как овариоэктомия может приводить к развитию тяжёлого посткастрационного синдрома и как следствие усугублению заболеваний сердечно-сосудистой системы и эндокринно-обменных заболеваний у женщин пременопаузального возраста [185].

К применению абляции эндометрия относились настороженно, так как многочисленными исследователями доказана возможность асимптомного существования остаточных участков эндометрия и вероятность их последующей малигнизации [97, 246].

Операций в объёме надвлагалищной ампутации матки у исследуемых женщин не проводилось.

Пациентки с диагнозом аденокарцинома эндометрия, были направлены для дальнейшего обследования и лечения в специализированные учреждения.

В таблице №54 представлены данные о вариантах проведённого лечения у больных в зависимости от характера патологического процесса эндометрия.

Таблица 54 - Проведённые варианты лечения у обследованных больных

	Медикаментозное лечение	**Медикаментозное лечение - Эффективное**	**Медикаментозное лечение - Не эффективное**	**Хирургическое лечение**	**Отказ от операции**
ГПЭ без атипии (81)	81 (100%)	67 (83%)	14 (17%)	10 (12%)	4 (5%)
ГПЭ с атипией (55)	22 (40%) (первоначальный отказ от операции)	2 (4%)	20 (36%)	48 (87%)	5 (9%) (окончательный отказ от операции)

Всем 81 пациенткам 2 группы проводилась медикаментозная терапия, которая оказалась эффективной у 67. В том числе у 62 пациенток наступил полный регресс патологического процесса эндометрия через 6 месяцев терапии, у 4 пациенток положительный эффект от лечения удалось достичь через 9 месяцев и у 1 женщины после 12 месяцев проводимого лечения.

У 14 женщин 2 группы не удалось добиться регресса патологического процесса в ходе лечения (до 12 месяцев), либо у них возникали рецидивы заболевания после завершённой терапии - медикаментозная терапия была признана не эффективной, в связи с чем им было предложено радикальное хирургическое лечение, на которое согласились 10 женщин.

Контроль излеченности, включает в себя проведение: УЗИ с ЦДК, аспирационной биопсии (цитологии) эндометрия, по показаниям гистероскопии с прицельной биопсией эндометрия, гистологического исследования ткани (клеток) спустя 3, 6 и 12 месяцев.

9 пациенткам была проведена экстирпация матки с маточными трубами (двоим из них с овариоэктомией) и у 1 больной выполнена термоабляция эндометрия с предварительным выскабливанием стенок полости матки.

Стоит отметить, что предложенное лечение всегда обсуждалось совместно с пациентками и им подробно и доходчиво излагались все возможные варианты развития имеющегося у них заболевания. 4 женщины из 14 отказались от оперативного лечения, им в дальнейшем проводилась консервативная терапия (в том числе со сменой препарата).

На фоне продолжающегося лечения и наблюдения у 2 пациенток удалось достигнуть регресса патологического процесса (без рецидивов за время наблюдения), а у 2 женщин этой группы отмечено прогрессирование патологического процесса эндометрия и им впоследствии выполнена радикальная хирургия (экстирпация матки). При гистологическом исследовании

операционного материала в 1 случаях обнаружена аденокарцинома, в 1 атипическая гиперплазия эндометрия.

Всем больным 3 группы было предложено оперативное лечение, но 22 женщины отказались от операции и настояли на консервативных методах лечения. В ходе проведённой терапии - она оказалась не эффективной в 20 случаях, этим пациентка повторно было предложено удаление ткани эндометрия одним из хирургических способов. У 2 пациенток из этой группы проводимая консервативная терапия оказалась эффективной и не было выявлено рецидивов за весь период наблюдения.

В общей сложности оперативному лечению было подвергнуто 48 женщин 3 группы, двум больным выполнена абляция эндометрия. И соответственно экстирпация матки 46 пациенткам.

При гистологической оценке полученных препаратов атипическая гиперплазия эндометрия была выявлена в большинстве случаев: у 42 женщин подтверждена атипическая гиперплазия эндометрия, а у 6 выявлен рак эндометрия.

Также в этой группе было 5 пациенток, отказавшихся от хирургического лечения (таблица 55).

Таблица 55 - Варианты проведённого лечения у пациенток с разной степенью риска рака эндометрия

	Медикаментозное лечение Эффективное	**Медикаментозное лечение Не эффективное**	**Хирургическое лечение**	**Отказ от экстирпации**
ГПЭ без атипии Низкий риск (65)	100% (65)	0	-	-
ГПЭ без атипии Высокий риск (16)	12,5% (2)	87,5% (14)	62,5% (10)	25% (4)
ГПЭ с атипией Низкий риск (4)	50% (2)	50% (2)	50% (2)	-
ГПЭ с атипией Высокий риск (51)	0	100% (51)	90% (46)	10% (5)

Объём оперативных вмешательств в целом представлен в таблице №56.

Таблица 56 - Объём оперативного лечения у пациенток

	2 группа n=81		3 группа n=55		Всего n=
Экстирпация матки	9	11%	46	83,6%	55
Абляция эндометрия	1	1,2%	2	3,6%	3

Таким образом ретроспективный анализ сопоставления выявленных групп риска развития злокачественной трансформации и исходов лечения позволил определить, что ни у одной из пациенток с рассчитанным низким риском злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия за всё время наблюдения не было выявлено прогрессирования гистологической картины заболевания в сторону рака: все пациентки были излечены, а у женщин, подвергшихся оперативному лечению гистологическая картина соответствовала изначально выявленному патологическому процессу эндометрия. У большинства пациенток с высоким риском злокачественной трансформации было выявлено прогрессирование процесса, либо развитие рака эндометрия [5].

Критериями излеченности гиперпластического процесса эндометрия без атипии считали исчезновение клинической симптоматики заболевания и отсутствие признаков гиперпластического процесса при УЗ исследовании (не более 12 месяцев терапии), при условии отсутствия рецидивов заболевания в течении всего периода наблюдения. Проведение гистероскопии и забора ткани эндометрия для гистологического исследования в данной ситуации не является обязательным. Но в рамках нашего научного исследования в обследование после проведённого лечения была включена аспирационная пайпель-биопсия эндометрия, которая проводилась всем пациенткам каждые 3 месяца до достижения гистологических критериев отсутствия гиперпластического процесса эндометрия.

В случае проведения консервативной терапии при атипической гиперплазии эндометрия критериями эффективности лечения стоит считать: исчезновение клинических проявлений заболевания, отсутствие УЗ признаков гиперпластического процесса эндометрия (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности) и получение 2-х последовательных отрицательных результатов биопсии эндометрия (проводятся каждые 3 месяца), после успешно проведённого консервативного лечения (не более 12 месяцев). Отсутствие рецидивов заболевания в течении всего периода наблюдения, контрольные исследования проводятся каждые 3-6 месяцев в течении первых 2-х лет, далее каждые 6-12 месяцев.

Критериями неуспешного консервативного лечения гиперпластического процесса эндометрия являются:

- прогрессирование патологического процесса и переход гиперплазии эндометрия к атипии или к раку;
- если спустя 12 месяцев терапии отсутствует гистологическая регрессия гиперплазии;
- есть рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения;
- сохраняется симптоматика маточных кровотечений;
- женщина отказывается от наблюдения, проведения исследований и выполнения медицинских рекомендаций.

Если у пациентки проводились попытки хирургического лечения гиперпластического процесса эндометрия, его следует считать неуспешным, если:

- сохраняются или появляются вновь кровяные выделения;
- по данным клинических, лабораторных или инструментальных методов исследования выявлены участки пролиферирующего эндометрия или инфильтративного прорастания опухоли в окружающие ткани после проведённой абляции эндометрия, либо надвлагалищной ампутации матки;
- если в полости матки имеется массивный спаечный процесс и нет возможности для полноценно осмотра полости матки и забора материала;
- произошёл рецидив заболевания после проведённой абляции эндометрия;
- по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований препарата удалённой матки выявлено, что объём оперативного лечения не был адекватен стадии и типу ракового процесса.

Таблица 57 - Степень риска злокачественной трансформации в зависимости от варианта ГПЭ (с или без атипии)

	Низкий риск	**Высокий риск**
ГПЭ без атпипии (81)	65 (80%)	16 (20%)
ГПЭ с атипией (55)	4 (7%)	51 (93%)

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют утверждать, что включение в алгоритм диагностики ГПЭ методики прогнозирования степени риска развития рака эндометрия, позволит осуществлять патогенетически обоснованный дифференцированный подход к тактике лечения [1, 6].

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия обусловлена высокой частотой (10-55%) их встречаемости у женщин, особенно в пременопаузальном возрасте [20, 39, 41], возможности рецидивирования и малигнизации [15, 24, 33].

Несвоевременные диагностика и лечение гиперпластического процесса эндометрия могут явиться причиной прогрессирования патологического процесса эндометрия и его злокачественной трансформации, что особенно настораживает с учётом неуклонного роста заболеваемости раком тела матки [11, 15, 36].

В России заболеваемость раком эндометрия стоит на втором месте среди всех злокачественных новообразований женской репродуктивной системы после рака молочной железы. За последние 10 лет она увеличилась с 119,9 до 187,3 случаев на 100 тыс. населения, и составляет 7% всех онкологических больных России [37, 44].

Согласно данным большинства современных исследований гиперпластические процессы эндометрия предшествуют раку тела матки примерно в 70% случаев, а в 30-79% случаев атипическая гиперплазия прогрессирует до рака в течение 1-3 лет [9, 133, 152].

В исследовании проведённом Horn L.C. и соавт. частота прогрессирования неатипической гиперплазии эндометрия в атипическую составила в среднем 10,5%, и дальнейшего перехода в рак эндометрия порядка – 2% [133].

Частота выявления фокусов аденокарциномы на фоне атипической гиперплазии может составлять до 27% при проведении тщательного морфологического исследования [102, 228].

Изучение индивидуального прогнозирования рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия на современном этапе приобретает всё большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза рационального плана лечения и проведения диспансерного наблюдения [5]. Бурный рост молекулярных технологий диктует необходимость пересмотра концепций прогностической модели и патогенетической тактики ведения больных с патологическими процессами эндометрия. В связи с чем мы провели собственное исследование по выявлению клинического значения иммуногистохимических (генетических) маркёров стволовых клеток у пациенток пременопаузального возраста при гиперпластических процессах эндометрия для научного обоснования тактики ведения [4].

В настоящее исследование были включены пациентки пременопаузального возраста (191 женщина от 42 до 54 лет), обратившихся в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины им.

Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Ищенко А.И.) за период 2013-2017 гг.

Средний возраст больных составил 47,3±4,4 лет. Критериями включения в исследование явились: пременопаузальный возраст, морфологически верифицированные случаи патологического процесса эндометрия: гиперплазия эндометрия без атипии, гиперплазия эндометрия с атипией и рак эндометрия, информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения - применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ); тяжёлая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболеваний, тяжёлый сахарный диабет, почечная и печёночная недостаточность, острый тромбофлебит), верифицированные злокачественные процессы (кроме рака эндометрия), полип эндометрия и/или эндоцервикса, патологические образования яичников.

Критериями исключения - невозможность получения полной информации о пациентке в связи с утерей анкеты, протокола осмотра, данных лабораторных исследований и/или истории болезни. Отказ пациентки от участия в исследовании после подписания формы информированного согласия.

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от морфологического заключения. Полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические данные обработаны методом вариационной статистики. В 1 группу (контрольную) вошли 32 женщины без морфологических признаков гиперпластического и опухолевого процессов эндометрия, во 2 группу – 81 пациентка с гиперплазией эндометрия без атипии, в 3 группу – 55 женщин с гиперплазией эндометрия с атипией, в 4 группу – 23 пациентки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия. Все больные с морфологически верифицированным диагнозом аденокарцинома эндометрия были направлены для дальнейшего обследования и лечения в специализированные учреждения.

В нашем исследовании была выявлена тенденция к увеличению частоты патологии эндометрия сопряжённая с более старшим возрастом пациенток. Следует отметить, что результаты другого исследования, в которое вошли более чем 1000 женщин пременопаузального возраста с верифицированным гиперпластическим процессом эндометрия, опубликованного в одном из авторитетных медицинских изданий - American Journal of Obstetrics & Gynecology [106], свидетельствуют о статистической значимой взаимосвязи возраста женщины старше 45 лет и риском развития гиперплазии эндометрия.

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей у обследованных больных в зависимости от вида патологического процесса эндометрия провели тщательный анализ полученных клинических показателей в сравниваемых группах пациенток [1].

Для всех клинико-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия. На основании показателей ОР выделены основные факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые были выбраны согласно следующим критериям: высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p<0,05$) [6].

Анализ наследственной отягощённости пациенток выявил повышение частоты встречаемости злокачественных заболеваний (в том числе и опухолей репродуктивной системы) у ближайших родственников по материнской линии, среди пациенток с АГЭ и РЭ по сравнению с женщинами с гиперплазией без атипии и контрольной группы. Наибольший показатель ОР показателя наследственной онкологической отягощённости оказался у больных четвёртой (ОР-3,48) группы, а наиболее низкий во второй (ОР-0,72) группе ($p<0,05$). Согласно данным многочисленных публикаций [140, 204, 257] опухоли женской половой системы и экстрагенитальной локализации у родственниц первой линии встречаются у 1/4 пациенток с раком эндометрия.

Ряд исследований свидетельствуют, что имеет место стойкая взаимосвязь риска развития рака эндометрия и аутосомно-доминантного генетического заболевания - наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча) [66, 203, 212]. В связи с чем, женщин, имеющих семейный анамнез данного заболевания многими исследователями рекомендовано включать в группу прицельного скрининга на предмет выявления патологического процесса эндометрия [59].

Однако ряду других исследователей [178] не удалось обнаружить доказательств наследственного фактора в развитие рака эндометрия среди женщин, не имевших собственного онкологического анамнеза.

Показатели ОР инфекционных заболеваний, перенесённых пациентками в детстве, не позволили выявить клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия ($p>0,05$).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание — это гипертоническая болезнь 87 (45,5%), частота которой возрастает от 1 группы – 6 (18,8%) к 4 группе – 14 (61%). Аналогичная тенденция к увеличению частоты отмечена при сахарном диабете (2 типа) - 30 (15,7%): в 1 группе – 2 (6,3%); во 2 группе – 11 (13,6%); в 3 группе – 10 (18,2%), а в 4 - 7 (30,4%), ($p<0,05$). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни относительного риска имели место при гипертонической болезни (ОР-3,25) и сахарном диабете (ОР-4,87), что обусловило их выбор в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия [1].

При исследовании частоты ожирения отмечена стойкая тенденция к её увеличению в ряду от 1 группы - 5 (15,6%) к 4 группе - 15 (65,2%), показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 4 группы и составил – 4,17 ($p<0,05$).

Возрастное снижение интенсивности обменных процессов в пременопаузальном возрасте происходит на фоне неизменяющегося пищевого поведения, что вносит значимый вклад в увеличение индекса массы тела и возможному появлению признаков перименопаузального метаболического синдрома [29, 32, 173].

Важно отметить, что триада - сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение - как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия отмечен многими исследователями [9, 53, 61, 81, 196].

Согласно данным обзорного исследования, проведённого в 2012 году Amy J. Armstrong, William W. и др. [56] и одного мета-анализа [109], а также другого обзорного исследования Нью-Йоркской академии наук [113] установлено, что риск развития рака эндометрия возрастает в 2 раза у пациенток с сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании Balbi G, Napolitano A, Seguino E, и др., опубликованном в журнале клинических экспертов акушерства и гинекологии в 2012 году [61] доказана статистически значимая независимая связь артериальной гипертензии и риска развития гиперплазии эндометрия.

Однако данные исследования Epplein M, Reed SD, Voigt LF и др., [99], основанного на статистической обработке более 440 случаев комплексной и атипической гиперплазии эндометрия, не позволили выявить связи между сложной гиперплазией эндометрия и такими факторами риска как: артериальная гипертония и сахарный диабет.

Индекс массы тела является ведущим фактором риска гиперплазии эндометрия или рака у женщин в пременопаузе [243].

Согласно данным, представленным в национальном руководстве по гинекологии, при незначительном ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме он увеличивается в 10 раз [11].

В.Н. Серов при изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением выявил изменения секреции гонадотропинов, приводящие к развитию ановуляторных кровотечений в 63% случаев, и последующим развитием гипоменструального синдрома, а также ациклических кровотечений на фоне гиперплазии эндометрия [32].

Также жировая ткань обладает способностью к секреции лептина, фактора некроза опухолей, интерлейкина-6 и участвует в конверсии андрогенов в эстрогены (андростендиона в эстрон), что является механизмом, лежащим в основе развития гиперпластических процессов эндометрия [29, 32].

Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующим, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в пременопаузе [9, 131, 243].

Выявленные нами статистические корреляции между индексом массы тела и патологическими процессами эндометрия полностью согласуются с данными обзорного исследования, опубликованного в журнале Minimally Invasive Gynecology в 2012 году [56], а также результатами исследования Epplein M, Reed SD, Voigt LF, и др. [100] построенного по принципу «случай-контроль», в котором выявлено четырёхкратное возрастание частоты атипической гиперплазии эндометрия у женщин с индексом массы тела больше 30 в сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а у женщин с показателем больше 40 кг/м^2 поверхности тела рассчитано 13-ти кратное увеличение частоты атипической и 23-х кратное - простой гиперплазии эндометрия.

В работе Shaw E. и др. [207] описаны механизмы, приводящие к развитию абсолютной гиперэстрогении, вызывающей гиперпластические процессы эндометрия у женщин с избыточной массой тела.

В пременопаузальном возрасте происходит физиологическое угасание репродуктивной функции ввиду постепенного снижения циклической деятельности гонад, что влечёт за собой развитие гипопрогестеронемии и далее гипоэстрогении [32].

Низкий уровень прогестерона, обусловленный ановуляцией, а также относительная гиперэстрогения являются физиологической особенностью пременопаузального периода, в связи с чем, женщины данного возрастного периода находятся в группе риска по возникновению и прогрессированию гормон-чувствительных и эстроген-зависимых заболеваний матки и в первую очередь гиперпластических процессов эндометрия [34, 41].

Пременопаузальный период, также характеризуется развитием адренопаузы – снижается продуктция гомронов коры надпочечников и соматопаузы – снижается уровень соматотропного гормона гипофиза [33]. Согласно мнению Ю.Э. Доброхотовой [15] пременопаузальный период требует «прецизионного диагностического сопровождения», в связи с возможностью нарушения естественных механизмов возрастной перестройки нейроэндокринной системы женщины, что может привести к возникновению рака эндометрия.

Следует отметить, что наличие нейроэндокриннообменных нарушений служит фактором прогрессирования ГЭ, но не стоит забывать о возможности развития рака по второму патогенетического варианту при котором метаболические нарушения отсутствуют [9] и следовательно отсутствие таких нарушений не служит гарантией низкого потенциала роста и малигнизации гиперпластического процесса эндометрия (по Я.В. Бохману).

Возраст наступления менархе у обследованных нами пациенток в группах статистически значимых различий не имел, что подтвердилось также незначимым показателем ОР (p>0,05).

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с раком тела матки (47,8%). В структуре бесплодия преобладал эндокринный генез - 32 (94,1%).

Согласно полученными нами данными, среднее количество произведённых абортов на одну женщину в исследованных группах достоверно не отличалось (p>0,05), составляя от 43,8% до 56,5%.

Произведённый расчёт относительного риска фактора «бесплодие» позволил выделить его в качестве клинически значимого в развитии рака эндометрия: ОР составил в 4 группе – 5,1, а во 2 группе – 1,58 (p>0,05), что подтверждается данными, полученными другими исследователями, о связи между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия [15, 27].

Данные современной литературы [56, 106] подтверждают, что бесплодие является статистически значимым фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Кроме того, видна чёткая взаимосвязь развития этих заболеваний с нарушением гормонального профиля [56].

Взаимосвязь бесплодия с ожирением, СПКЯ и хронической ановуляцией отмечена большинством исследователей [99, 196, 243].

Оценка клинической картины у обследуемых больных выявила, что в большинстве наблюдений имело место сочетание двух и более клинических симптомов у пациенток всех групп. Однако анализ симптоматики не позволил обнаружить строго специфической клинической картины характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия.

По мнению Ю.Э. Доброхотовой [15] и Н.М. Подзолковой [28] клинические проявления эндометриальных гиперплазий не коррелируют с морфологическим вариантом заболевания. Однотипность симптомов при различной гинекологической патологии позволяет утверждать, что клинические данные, полученные при физикальном обследовании больных с ГПЭ, являются малоспецифичными в отношении гиперплазии эндометрия, поэтому ведущими в установлении предварительного клинического диагноза служат результаты трансвагинального УЗИ [96].

В исследовании скорость кровотока при проведении допплерометрического исследования при доброкачественных заболеваниях эндометрия статистически не различалась. А при злокачественном процессе выявлено резкое повышение скорости сосудистого кровотока в аркуатных артериях (V макс. = 0,35±0,07 м/сек, V мин. = 0,17±0,1м/сек). Также выявлено постепенное снижение показателя пульсового индекса при доброкачественных заболеваниях (1,12±0,02 - первая группа, 0,59±0,31 - четвёртая группа). Индекс резистентности статистические отличия имел только у пациенток со злокачественными процессами (0,3±0,04) по сравнению с

аналогичным показателем у пациенток первой группы (0,57±0,44). Относительные риски показателя - IR med составили: 1,09; 1,89; 6,26 соответственно 2-3-4 группам. По данным Epstein E., Fischerova D., Valentin L. и др. [101] УЗ исследование с применением ЦДК в сложной клинической ситуации даёт возможность заподозрить рак тела матки, благодаря обнаружению в проекции срединного М-эхо зон неоваскуляризации и уменьшению показателя сосудистого сопротивления менее 0,4 в базальных артериях.

При изучении показателей интенсивности кровотока мы получили статистически значимое сочетание низкого индекса резистентности с выраженным кровотоком при злокачественных поражениях матки - у 20 (87%) больных 4 группы, что подтвердилось высоким показателем ОР - 9,28 (3,12-27,56) по сравнению с ОР 2 группы – 1,58 ($p<0,05$), что согласуется с данными ряда других авторов, указывающих на выраженный кровоток и низкий показатель индекса резистентности как маркёр злокачественного процесса [35, 216].

Известно, что в злокачественных опухолях васкуляризация имеет определённые особенности: наличие большого количества артериовенозных анастомозов, новообразованных сосудов, выявляется выраженная сосудистая сеть. По этой причине у пациенток с карциномой эндометрия при изучении зарегестрированных кривых скоростей кровотока мы часто выявляем низкие значения индекса периферического сопротивления [35, 216].

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что частота рецидивирования гиперпластических процессов в анамнезе была достоверно выше в 4-й группе (1-2 рецидива – 26%, 3 и более – 13%), что, вероятно, свидетельствует о резистентности гиперплазии к проводимой ранее терапии у данной категории больных, а также об их высоком пролиферативном потенциале. Показатель относительного риска этого показателя составил в 4 группе - 12,52, и 2,37 во 2 группе - ($p<0,05$), что говорит о правильности выбора показателя «рецидивирование» в качестве значимого клинического фактора риска развития рака тела матки.

О вероятнности рецидивирования гиперпластических процессов после проведённой терапии и возможности их онкотрансформации у женщин в пременопаузальном возрасте говорят данные целого ряда авторов [39, 81, 89, 201].

Полученные нами показатели частоты рецидивирования гиперпластического процесса согласуются с данными, представленными в Европейском Гадлайне по ведению гиперплазии эндометрия, опубликованном в 2016 году [193] и свидетельствующими о значительной частоте рецидивов гиперпластического процесса эндометрия после проведённого лечения и возможности наличия базального рака эндометрия у женщин, не поддающихся терапии и имеющих рецидивирующее течение гиперпластического процесса [2].

При анализе частоты сопутствующих гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток было обнаружено:

Доброкачественные заболевания шейки матки были отмечены примерно в равном проценте случаев.

Фиброзно-кистозная болезнь молочных желёз наблюдалась несколько чаще при раке эндометрия (56,5%), однако статистические различия оказались недостоверны (p>0,05).

Частота миомы матки и/или аденомиоза у обследованных пациенток возрастала в ряду от 1-й к 4-й группе, чаще они выявлялись в группах атипической гиперплазии 30 (54,5%) и рака эндометрия 14 (61%), что скорее всего обусловлено взаимостимулирующим воздействием патологических процессов эндо- и миометрия, опосредованных механизмами межклеточных взаимодействий через общие факторы роста.

Симптомы синдрома поликистозных яичников чаще наблюдались у пациенток с патологическими процессами эндометрия (13,6% - 16,4% - 21,4%) по сравнению с пациентками контрольной группы - 0%. СПКЯ как фактор риска развития гиперплазии и рака эндометрия был исследован и оценена его значимость в целом ряде исследований [9, 41, 81, 225].

В доказательство этиологической значимости СПКЯ в генезе рака эндометрия стоит привести 3 материала изданных в разные годы и имеющих схожие результаты [60, 128, 150].

Один из них - мета-анализ, опубликованный в журнале Human Reproduction: Oxford Journals свидетельствует, что женщины с СПКЯ имеют трёхкратное увеличение риска развития рака эндометрия в сравнении с женщинами, не имеющими признаков СПКЯ.

Патологические образования яичников, в том числе эстрогенпродуцирующие и гранулёзоклеточные согласно данным литературы, неоспоримо относят к факторам риска развития гиперплазии эндометрия на протяжение многих лет. Это имеет подтверждение в систематическом обзоре литературы, опубликованном в European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology [157], в клинических рекомендациях, опубликованных Gynaecology Guidelines Committee [127], и последнем международном Гадлайне по ведению пациенток с гиперплазией эндометрия [193], также относящим образования яичников к факторам риска развития заболеваний эндометрия.

Согласно исследованию, опубликованному в 2012 году [123] и основанному на изучении гистологического материала, полученного в ходе почти 500 случаев экстирпации матки было установлено, что аденомиоз и миома матки сочетаются в 51% случаев, аденомиоз и полипы эндометрия в 16% случаев, а аденомиоз с раком тела матки в 11% случаев. Но в исследовании не было выявлено статистически значимой разницы между риском развития рака эндометрия у женщин с аденомиозом и группой жинщин без аденомиоза. В нашем исследовании мы объединили случаи наличия у пациентки миомы матки и/или аденомиоза в одну группу - рассматриваемую в качестве риска развития патологического процесса эндометрия. И в таком сочетании нами получена статистически значимая корреляция между наличием у пациентки этих

заболеваний и раком эндометрия, и степень статистической значимости определена как умеренная. Аналогичные результаты, свидетельствующие о высоком патологическом пролиферативном потенциале эндометрия у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза, были получены в многочисленных исследованиях наших отечественных коллег [19, 23, 34, 42].

Выявление показателей ОР среди сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердили правомочность выбора сопутствующих миомы и/или аденомиоза (ОР-3,9) и СПКЯ (ОР-7,22) в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия. Согласно мнению ряда авторов ГПЭ, миома матки, аденомиоз являются взаимопотенциирующими заболеваниями, наличие, одного из которых служит мощным фактором риска развития другого [19, 42].

Однако наличие только лишь клинико-анамнестических факторов прогнозирования рака эндометрия недостаточно для создания эффективной прогностической модели, в связи с чем мы провели исследование по выявлению дополнительных молекулярно-биологических факторов риска развития рака эндометрия путём детального анализа выявленных морфофункциональных и иммуногистохимических показателей с вышеуказанными клиническими факторами риска [5].

Морфологическая верификация гиперпластических процессов эндометрия - как правило, заключительный и наиболее значимый этап в выявлении заболевания [6].

Для морфологической диагностики всем пациенткам с подозрением на патологический процесс эндометрия на первом этапе проводили аспирационную биопсию эндометрии.

Аспирационная биопсия эндометрия - адекватный первый шаг при подозрении на патологический процесс эндометрия [2].

Согласно данным проведённого систематического обзора с мета-анализом исследований в которые вошли более чем 7300 пациентов [176] пайпель-биопсия эндометрия сопоставима по чувствительности и специфичности в отношении гиперплазии эндометрия с раздельным диагностическим выскабливанием и обладает высокой чувствительностью при атипической гиперплазии и раке эндометрия [197] по своей информативности она сопоставима с гистероскопией и прицельной биопсией эндометрия, которая является на данный момент «золотым стандартом» в диагностике [232], при условии забора достаточного объёма ткани эндометрия [189] и не зависит от опытности врача-специалиста [195].

При получение отрицательного результата при проведении аспирационной биопсии у женщин с подозрением на гиперпластический процесс или рак эндометрия целесообразно дальнейшее проведение гистероскопии или гидросонографии [54].

У женщин с маточным кровотечением, снижением уровня гемоглобина, неоднородным эндометрием по данным ультразвукового исследования, а также у пациенток с выявленной

атипической гиперплазией эндометрия адекватным методом диагностики является проведение раздельного диагностического выскабливания эндоцервикса и эндометрия [176, 197, 234].

Основой ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остаётся гистологическое исследование.

При гиперплазии эндометрия без атипии отмечается увеличение количества как железистых, так и стромальных клеток, количество митозов варьирует, что свидетельствует об активной пролиферации. Форма желёз как правило округлая они различаются по величине, и степени сложности структуры, выстланы внутри высокопризматическим эпителием, плотность их расположения варьирует. Ядра схожи по размерам и форме, расположены в несколько рядов, имеют вытянутую, колбасообразную или веретнообразную форму, насыщены хроматином, число митозов варьирует. Цитоплазма базофильна.

Гиперплазия эндометрия с атипией характеризуется выраженной пролиферацией эпителия при наличии явлений атипии как на тканевом, так и на клеточном уровнях, но нет инвазии в базальную мембрану. В эпителиальном компоненте выявляется крайне тесное расположение желёз с очень маленькими прослойками стромы между ними, желёзы имеют неровный внутренний контур, выстилка стратифицирована с петерей полярности, характерны внутрижелезистые выросты – напоминующие подушки и участки вида «железа в железе».

При разделении атипической и неатипической гиперплазии мы использовали следующие критерии: утрата полярности ядер; необычная форма ядер (чаще округлая форма); полиморфность ядер, изрезанная ядерная мембрана, плотный хроматин.

Стоит отметить, что несмотря на предпринятые попытки стандартизации и унификации гистологические критерии дифференциальной диагностики гиперплазии эндометрия с атипией от высокодифференцированной аденокарциномы во многом субъективны и не обладают 100% чувствительностью.

Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия микроскопически состоит из множества железистых структур различной величины и формы с характерными признаками пролиферации и атипии ядер. Строма между железами практически отсутствует.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что гиперплазия эндометрия является по своей сути рядом последовательных пролефиративных изменений, морфологическая выраженность которых постепенно возрастает в ряду от неатипической гиперплазии до рака эндометрия, данной точки зрения придерживаются и ряд других авторов [21, 43, 133].

Выявление ГПЭ, основанное только на данных гистологического исследования, нивелирует ценность имеющихся современных диагностических возможностей вследствие того, что необратимые изменения, приводящие к развитию того или иного патологического процесса эндометрия, начинаются на молекулярном уровне [10, 17, 20].

Традиционно, возникновение ГПЭ рассматривается как результат усиленной пролиферации эпителиальных клеток, обусловленной дисбалансом половых стероидов как на системном, так и на локальном уровне, выражающийся в абсолютной, либо относительной гиперэстрогении и гипопрогестеронемии [9, 15, 30, 33].

Помимо гормонального статуса, различные варианты гиперплазии эндометрия гетерогенны по уровню пролиферативной активности, который мы определяли, используя оценку уровня молекулярных маркёров [38].

С внедрением в клиническую медицину "новых технологий" появилась необходимость в уточнении и пересмотре ряда концептуальных аспектов, касающихся проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики патологических процессов эндометрия [5].

В предыдущих работах, посвящённых изучению патологии эндометрия было продемонстрировано, что определение уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN, маркёра плотных межклеточных контактов Claudin 3 и маркёра пролиферации Ki-67 в ткани эндометрии значительно повышает точность гистологической диагностики этих заболеваний.

Поэтому нами было проведено собственное исследование по оценке иммуногистохимических показателей экспрессии этих маркёров в препаратах ткани: неатипической гиперплазии эндометрия, атипической гиперплазии, высокодифференцированной аденокарциноме и в контрольном нормальном эндометрии - с целью снижения количества расхождений морфологических диагнозов и для повышения чувствительности математической модели прогнозирования онкопатологии эндометрия [7].

Исследование, проведённое с использованием патогенетически обоснованной комбинации маркёров способно подробно охарактеризовать патобиологическую сущность патологического процесса эндометрия и вкупе с гистологическим исследованием, расширяет представления врача о течении заболевания, давая ему дополнительные возможности в выборе метода лечения [2].

В основе механизма межклеточных связей в эндометрии лежат кадхерин-катениновая система клеток и их плотные контакты, которые обеспечиваются за счёт экспрессии клаудинов. Клаудины представляют собой семейство белков, являющихся наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками эпителия.

В нашем исследовании уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin 3 снижается на поверхности мембран клеток и отмечается повышение его цитоплазматического уровня в ряду: гиперплазии без атипии (3,5%±0,6 и 0,8±0,4), гиперплазия с атипией (2,5±0,7 и 1,5±0,6), рак эндометрия (0,7±0,1 и 3,5±0,8), ($p<0,05$).

Изменение экспрессии клаудинов выявляется во многих раковых процессах с различной локализацией, что говорит об их потенциальном участии в процессах онкогенеза и развития опухоли [180].

На сегодняшний день фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10), имеющая, как следует из названия, выраженную структурную гомологию с цитоскелетным белком тензином, считается общепризнанным опухоль-супрессорным белком, регулирующим процессы клеточного деления и апоптоза [156].

Нами обнаружено, что уровень экспрессии PTEN в контрольной группе имел крайне высокое выражение (близокое к 100%) в ядрах паренхимы. В группе пациенток с неатипической гиперплазией эндометрия он составил 82,2%±10,1. При атипической гиперплазии экспрессия PTEN выявлена в 45%±2,4. Наименьшее значение было выявлено в образцах аденокарциномы: 7%±2,1 ($p<0,05$).

По мнению ряда авторов, опухоль-супрессорный белок PTEN, являющийся биологическим антиподом киназы PI3K, в настоящее время считается одним из наиболее достоверных молекулярных маркёров раннего канцерогенеза. Мутации, делеции и эпигенетические модификации кодирующего PTEN гена, приводящие к снижению его экспрессии и активности, обнаруживаются во многих опухолях человека, в том числе новообразованиях женской репродуктивной системы. Мутации PTEN детектируются на ранних стадиях рака яичников и эндометриоидного рака яичников [214].

Значимость гена PTEN для процессов ранней опухолевой трансформации эндометриоидных и эндометриальных клеток была подтверждена также в экспериментах, проведённых с использованием современных методов направленного мутагенеза на “генетически конструированных” экспериментальных животных [141].

Согласно мнению Bian X. и др. [71]. активация фосфатазы PTEN и/или кодирующего данный фермент гена являются чрезвычайно перспективными и многообещающими молекулярными мишенями в таргетной терапии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов (генитальный эндометриоз, ГПЭ) и профилактики рака эндометрия. В исследованиях Joshi A. и Ellenson L.H. [134] при использовании на животной модели рака эндометрия (мыши гетерозиготные по гену PTEN) специфических ингибиторов активированной (фосфорилированной) формы Akt-киназы, повышающих активность PTEN, удавалось достичь выраженного противоопухолевого эффекта.

Согласно другим данным, отсутствие экспрессии (иммунореактивности) нормальной фосфатазы PTEN регистрировалось в 60% тканевых образцов карциномы эндометрия, в 60% образцов атипичной гиперплазии эндометрия и в 24% образцов ГПЭ без атипии. В последнем

случае в большинстве (76%) образцов отмечалась экспрессия PTEN от умеренной до выраженной [221].

Выжным компонентом патогенеза опухолей также является повышение пролиферативной активности клеток [7]. Так как белок Ki-67 выявляется во всех фазах митотического цикла клетки, кроме фазы G0, он может считаться универсальным иммуногистохимическим маркёром пролиферации [17, 125].

Продукт ИГХ реакции на Ki-67 выявлялся в ядрах клеток паренхимы в 52,3%±6,4 в контрольной группе, в группе неатипической гиперлпазией его экспрессия составляла 34,9%±5,5, образцы ткани атипической гиперплазии эндометрия доменстрировали уровень экспрессии - 55%±4,3. Максимальное накопление продукта реакции было выявлено при высокодифференцированной аденокарциноме - 88,1%±4,9 ($p<0,05$). Эти данные свидетельствуют о статистической значимости повышения уровня экспрессии Ki-67 при раке эндометрия ($p<0,05$).

Стоит отметить тот факт, что в постменопаузальном периуде выявляется экспрессия Ki-67 в эндометрии здоровых женищн, что свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале ткани. И фенотипически «покоящийся» эндометрий, который при гистологическом исследовании показывает атрофию, на молекулярном уровне может таковым не являться и быть способным развитию пролиферативных заболеваний [22].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что гиперплазия эндометрия является по своей сути рядом последовательных пролефиративных изменений, морфологическая выраженность которых постепенно возрастает в ряду от неатипической гиперплазии до рака эндометрия, данной точки зрения придерживаются и ряд других авторов [5, 15, 43].

Итак, результаты проведённых иммуногистохимических исследований с определением уровней экспрессии PTEN, Claudin 3 и Ki-67 в пролиферативном эндометрии, при гиперпластических процессах и раке эндометрия говорят о наличии определённых молекулярнобиологических сценариев развития патологии эндометрия и демонстрируют возрастание пролиферативной активности в ряду: неатипическая гиперплазия – атипическая гиперплазия – рак эндометрия.

Обращает на себя внимание, что изучение путей передачи сигналов, участвующих в самообновлении и поддержании зрелых стволовых клеток указывает на происхождение раковых клеток из стволовых [115].

Важно отметить, что опухоль формируется различными популяциями гетерогенных типов клеток, а понимание их происхождения и роли является основой для разработки стратегии диагностики, терапии и профилактики [2].

Присутствующие в опухолевой ткани клетки, обладающие свойствами side population, принято называть раковыми стволовыми клетками [217].

Cancer Stem Cells определяется как «клетка внутри опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и даёт начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» [88].

В настоящее время считается, что CSC играют важную роль в развитии и прогрессировании рака различных локализаций [53, 217].

CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая рак эндометрия [80, 110, 116].

Существуют убедительные данные о том, что наличие лекарственной устойчивости и рецидивирование опухолей, во многом может быть обусловлено CSC. В связи с чем, создание специфичных молекулярных маркёров CSC имеет чрезвычайно важное значение для выделения этих клеток и разработки новых подходов к терапии и профилактике [64, 104].

Ранее проведённый нами тщательный анализ современных данных литературы позволил выделить ряд наиболее перспективных маркёров CSC - ALDH1, MUSASHI, Oct4, CD117, HOXA10, которые были исследованы в настоящей работе.

ALDH1A1 является одним из основных членов семьи ALDH1, он кодирует ген, который ответственен за синтез альдегиддегидрогеназы, которая окисляет ретинол до ретиноевой кислоты на ранних стадиях дифференцировки стволовых клеток [115, 227].

Метаболизм ретинола в ретиноловую кислоту, вероятно, играет важную роль в биологии стволовых клеток [115, 126, 187].

Согласно данным нашего исследования в ткани эндометрия в ряду от простой гиперплазии до рака эндометрия отмечено стабильное возрастание уровня экспрессии уровня ALDH1A1, наиболее ярко эта тенденция видна в иммуногистохимических препаратах на примере окрашивания эпителиальных ядер. При гиперплазии эндометрия без атипии процент окрашенных ядер составляет менее 0,5, а по мере прогрессирования клеточной и тканевой атипии этот процент равен 20 (в группе атипической гиперплазии), при раке эндометрия он составляет 18. В тоже время в цитоплазме эпителия уровень окрашивания был близок к 0 во всех 4 группах. В строме и в сосудах уровень окрашивания также имел тенденцию к возрастанию от 1 к 4 группе, но она не была столь выражена и статистически значима как в ядрах эпителия

Ассоциация ALDH1 с CD44 является плохим прогнозом развития болезни [211].

В одном из исследований была выявлена высокая активность ALDH1 сопряжённая с плохим прогнозом при аденокарциноме эндометрия [192]. Высокое выражение ALDH1 являлось независимым фактором неблагоприятного прогноза. При высокой активности ALDH (ALDH-hi) раковый процесс обладал большим инвазивным ростом, с высокой антиапоптотической и онкогенной активностью, в сравнении с препаратами, в которых была выявлена низкая активность (ALDH-Lo) [192].

Белок MUSASHI функционирует как РНК-связывающий и играет центральную роль в посттранскрипционной регуляции генов.

В нашей работе было установлено, что в исследованных препаратах ткани эндометрия показатель экспрессии маркёра Musashi1 (выявляемого на поверхности ядерной мембраны) стабильно возрастал при появлении клеточной (вместе с тканевой) атипии, так в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипии его уровень был близок к 0, в группе атипической гиперплазии эндометрия он в среднем равнялся 4,3%, и резко возрастал при раке эндометрия, составлял в среднем - 23%. В цитоплазме эпителия уровень экспрессии Musashi1 различий не имел и был стабильно высоким во всех 4 группах (близок к 100%), а в строме и сосудах окрашивание выявлялось примерно в 1% клеток независимо от гистологической группы.

В гиперплазированном эндометрии и эндометриоидной аденокарциноме выражение Musashi1 значительно увеличивается и имеет более широкое распространение [164].

Выраженность Musashi-1 в стромальных клетках и группах клеток значительно увеличивается (в пять раз) в образцах тканей рака эндометрия по сравнению с секреторным эндометрием. Диффузное окрашивание цитоплазмы железистых структур наблюдается в 75% эндометриоидных карцином по сравнению с полным отсутствием в образцах нормального эндометрия [120].

Высокая экспрессия этого белка в эмбриональном эндометрии и клетках эндометриоидной аденокарциномы предполагает, что Musashi-1-положительные клетки обладают некоторыми свойствами характерными для стволовых клеток, такими как высокий пролиферативный потенциал и мультипотентность. Учитывая эти факторы, Musashi-1 является потенциально перспективным маркёром стволовых клеток [164].

Gotte M. и др. [120] обнаружили, что Musashi-1 (РНК-связывающий белок, связанный с сохранением и асимметричным делением эпителиальных полипотентных клеток) экспрессируется в субпопуляции клеток рака эндометрия.

Роль Musashi-1 в CSC может быть связана с аномальными механизмами клеточного цикла и апоптоза, как показали Gotte M. и др. [119] Musashi-1 модулирует пути развития клетки и её апоптоза через факторы стволовости Notch-1, Hes-1 и p21WAF1/CIP1 в эндометриальной карциноме. Эти новые исследования говорят о Musashi-1 как о новой интересной мишени воздействия и открывают широкие перспективы для терапии рака эндометрия.

Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4) - белковый транскрипционный фактор необходимый для поддержания плюрипотентности стволовых клеток [57, 199].

В проведённом нами исследовании иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия всех пациенток выявило стабильное увеличение уровня экстрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель стремился к 0, в группе

гиперпластического процесса эндометрия без атипии он был приближен к 1%, в группе атипической гиперплазии эндометрия отмечено его резкое возрастание до 18%, а при раке эндометрия процент окрашенных клеток составил в среднем 17,5. Также было выявлено возрастание уровня экспрессии этого маркёра в клетках стромы и сосудах ткани эндометрия по мере прогрессирования патологического процесса эндометрия. В цитоплазме эпителия окраска не выявлялась и была приближена к 0 во всех 4 группах.

В ряде других исследований была описана аномальная экспрессия генов Oct4 в карциномах эндометрия [146, 253]. В работе, проводившей оценку экспрессии маркёров стволовости в образцах аденокарциномы эндометрия, была выявлена экспрессия в том числе и Oct4 (42/55, 76,4%). Субпопуляции раковых клеток из всех образцов аденокарциномы (15/15, 100%), показали способность образовывать новые опухоли, в которых также имелось выражение Nanog, Oct4 и Sox2, они показывали более высокий пролиферативный потенциал и низкий уровень апоптоза, чем дифференцированные клетки [258].

CD117 (KIT) - цитокиновый рецептор, экспрессирующийся на поверхности гематопоэтических стволовых клеток, а также некоторых других клеток, а изменённые формы рецептора ассоциированы с некоторыми типами рака, являясь рецептором для стволового фактора роста, т.н. лиганда "c-kit" [107, 115, 171].

При проведении окрашивания препаратов эндометрия от пациенток включённых в наше исследование антителами к CD117 было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии этого маркёра в ряду от пролиферативного эндометрия до рака, фокусы окрашивания присутствовали и в строме, и в сосудах исследованной ткани, но наибольшее и статистически значимое возрастание его уровня отмечено в ядрах эпителия (0,67%±0,7, 0,23%±0,45, 18,3%±17,3, 17,6%±2,4 в 1-4 группах соответственно), в то время как в цитоплазме эпителия уровень окраски был близок к 0.

В работе, посвящённой исследованию CD117 в гиперплазированном эндометрии было установлено, что его иммуногистохимическое выражение было локальным и слабым в нормальном эндометрии, а при простой и сложной гиперплазии эндометрия - сильным и диффузным. Также отмечено, что его экспрессия уменьшается по мере прогрессирования процесса вплоть до рака эндометрия [247]. Также злокачественные стволовых клетки эндометрия рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени, а маркёр CD117 может быть использован для их идентификации [151].

Белок Hox-A10 контролирует органогенез внутренних женских половых органов во время эмбрионального развития и функциональную дифференцировку эндометрия во взрослом состоянии [95, 223].

В нашем исследовании экспрессия HOXA10 в тканях эндометрия была подвержена следующей тенденции: её уровень постепенно возрастал в ряду от пролиферативного эндометрия к атипической гиперплазии, несколько снижаясь при раке. В цитоплазме эпителия, строме и сосудах эти изменения были незначительными, а наиболее выраженные различия в уровне экспрессии этого белка были выявлены в ядрах эпителия. В группе сравнения и при гиперплазии без атипии экспрессия HOXA10 была близка к нулю, резко возрастая при атипической гиперплазии (20,9%±15,3), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток оставался сопоставим с 3 группой и имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем 18,5±7.

В одном исследовании была изучена экспрессия HOXA10 в нормальном и патологически изменённом эндометрии. Никаких существенных различий в выражении HOXA10 обнаружено не было между нормальным и гиперплазированным эндометрием. Количество HOXA10 было снижено в эндометрии аденокарциномы по сравнению с нормальным эндометрием [255].

В исследованиях было обнаружено, что снижение экспрессии HOXA10 в эндометрии сильно коррелирует с увеличением степени злокачественности опухоли и связано это с метилированием промотора HOXA10. Принудительная экспрессия HOXA10 приводит к уменьшению пролиферативной активности, и остановке фазы G1 при раке эндометрия [251].

Согласно концептуальной модели CSC генетические изменения, возникающие в эндометриальных стволовых клетках (ESC), расположенных в базальном слое эндометрия, остаются и передаются следующим поколениям клеток, которые могут даже накапливать дополнительные генетические изменения [78, 117, 126] и как считается могут лежать в основе эндометриального канцерогенеза.

Берри и Бапат [70] подчеркивают, что отличия раковых стволовых клеток от родительских опухолей могут быть объяснены предыдущими эпигенетическими изменениями.

Важно отметить, что полученные результаты иммуногистохимических исследований позволили выявить одно из наиболее перспективных направлений таргетной терапии при патологических процессах эндометрия - терапии, направленной на опухолевые стволовые клетки.

CSC определяются несколькими мембранными маркёрами, которые могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней и продемонстрировали клиническую реакцию на лечение и улучшение прогноза у некоторых пациентов.

Патомеханизмы включающие ALDH, CD117, OCT4, белки семейства Homebox и др. могут стать целью новых терапевтических подходов. S.J. Kitson и соавт. продемонстрировали избирательное и специфическое влияние метформина на активность стволовых клеток рака эндометрия (с высоким выражением ALDH), которое предполагает использование метформина как адъювантной терапии при раке эндометрия [145].

CD117 (c-kit) сверхэкспрессируется в 40% опухолей яичников и коррелирует с резистентностью к классической цитостатической терапии [115]. Иматиниба мезилат в сочетании с паклитакселом и карбоплатином показали эффективность в исследованиях на клеточных культурах. В некоторых случаях был продемонстрирован ответ на проводимую терапию, либо болезнь оставалась стабильной, когда в клинических испытаниях лечение дополняли доцетакселом у пациентов, ранее получавших лечение (с резистентными к платине опухолями или с рецидивом заболевания) [115].

Также при раке эндометрия было отмечено увеличение экспрессии IPO13 [250] и гистондеацетилазы: было обнаружено, что бутират натрия (ингибитор этого фермента) тормозит способность самообновления клеток SP в раке эндометрия [117].

Считается, что раковые стволовые клетки способны усиливать экспрессию переносчиков лекарств, благодаря чему эффективно удаляют противоопухолевые агенты из клеток. Также CSC большее время находятся в состоянии покоя, что делает их устойчивыми к химиотерапевтическим агентам, которые нацелены на метатически активные клетки.

Следует отметить, что в целом, направление таргетной терапии при заболеваниях эндометрия находится ещё на начальном этапе развития и диктует необходимость проведения дальнейших исследований, подтверждающих их эффективность [2]. В то же время, оценка молекулярных показателей в прогнозировании течения патологических процессов эндометрия требует внедрения уже в настоящее время [5].

Далее с целью повышения эффективности математической модели прогнозирования риска онкотрансформации эндометрия, нами были проанализированы суммарные клинико-диагностические и молекулярно-биологические показатели.

Было доказано, что изученные молекулярные маркёры могут быть использованы в качестве ранних прогностических критериев атипической гиперплазии и рака эндометрия [7].

Проведённый ROC-анализ выявил пороговые значения количественных показателей в качестве прогностических факторов развития рака.

После формирования окончательного набора прогностических клинико-диагностических и ИГХ показателей был проведён корреляционный анализ Спирмена, в результате которого определена степень зависимости риска развития рака тела матки (от 0 до 1) от наличия факторов риска. В целом, отсутствие сильной корреляции между признаками, и наличие разных комбинаций клинических, диагностических и молекулярно-биологических данных позволило использовать вышеперечисленные показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

Были рассчитаны коэффициенты клинических и молекулярных показателей для создания окончательной математической прогностической модели, позволяющей прогнозировать риск развития рака эндометрия.

Благодаря использованию метода бинарной логистической регрессии, мы можем определять вероятность развития рака эндометрия на основании клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных для каждой пациентки в отдельности, при помощи формулы: $$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Где: e = 2,718 (основание натурального логарифма) (* - умножение)

z = -37,250+ 0,924*X1 + 0,363*X2 + 0,384*X3 + 1,120*X4 + 0,156*X5 + 1,390*X6 + 0,114*X7 + 0,629*X8 + 0,508*X9 +2,543*X10 + 1,073*X11 + 1,750*X12 + 0,573*X13 + 0,105*X14 + 2,092*X15+ 1,164*X16 + 0,637*X17+ 0,473*X18

X0 – Морфотип; X1 – Ожирение; X2 – СПКЯ; X3 - Рецидивирование ГПЭ; X4 – Бесплодие; X5 - УЗИ с ЦДК; X6 - Гипертоническая болезнь; X7 - Сахарный диабет 2 типа; X8 - Миома и/или аденомиоз; X9 - Наследственная отягощённость; X10 - Claudin 3 (Мембранная локализация); X11 - Claudin 3 (Цитоплазматическая локализация); X12 – PTEN; X13 - Ki-67; X14 - ALDH1A1; X15 - Musashi1; X16 - Oct4; X17 - CD117; X18 - HOXA10.

Формула была дополнена показателем - морфотим (0 - гиперплазия без атипии, 1 - гиперплазия с атипией), коэффициент для этого показателя был рассчитан на основании данных соответствующего мета-анализа [133] о частоте злокачественной трансформации эндометрия при неатипической и атипической гиперплазии.

Для практического применения данной математической прогностической модели нами была использована компьютерная программа в среде Exel. В которую показатели вводятся в соответствии с выявленными факторами риска (0 - отсутствии фактора, 1 – его наличии). В результате получаем риск развития рака тела матки для конкретной пациентки: низкий (p = 0,0-0,49) или высокий (p = 0,5-1). Чувствительность у больных 4 группы составила 95%.

Таким образом, полученные результаты клинико-анамнестических, диагностических и молекулярных исследований в анализируемых группах пациенток позволили выявить статистически значимые факторы риска онкотрансформации гиперпластического процесса эндометрия, и мы получили возможность рассчёта степени риска развития рака основываясь на выявлении данных факторов.

Следует отметить, что ранее Л.Б. Шубиным была создана математическая модель для морфологической диагностики пролиферативных процессов эндометрия [45] однако в указанной работе клинические факторы риска не рассматривались в сопоставлении с показателями

молекулярно-биологических процессов, задействованных в генезе гиперплазии и рака эндометрия. Также прогностическая модель злокачественной трансформации эндометрия предложена в работе Власова Р.С. [10], но в его работу входили женщины только репродуктивного возраста и молекулярными маркёрами служили процессы метилирования генов-супрессоров опухолевого роста, которые обладают гораздо меньшей чувствительностью к развитию именно онкотрансформации эндометрия.

Мы полагаем, что на современном этапе развития научной мысли определяющее значение в выборе лечебной тактики должно иметь гистологическое заключение, подкреплённое данными молекулярно-биологических исследований, которые нивелируют возможную ошибку патоморфолога при оценке степени тяжести тех или иных морфологических изменений, а также в ряде случаев опережают эти изменения [4, 5].

Именно интегральный анализ данных клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований, результатов оценки иммунореактивности и молекулярно-генетического тестирования даёт результативную возможность ранней диагностики заболевания, прогнозирования его развития и характера течения [2, 8].

Дальнейшая прогностическая оценка позволила выявить, что низкая степень риска развития рака эндометрия имела место у 30 женщин 1 группы, у 65 пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, и 4 больных из 3 группы. Высокая степень риска развития рака эндометрия была выявлена у 2 пациенток контрольной группы, 16 женщин, входивших во 2 группу, и у 51 женщины из 4 группы.

Всем исследованным пациенткам было проведено консервативное и/или оперативное лечение. Объём и варианты оперативных вмешательств у обследованных женщин оказались следующими: экстирпация матки с маточными трубами выполнена 55 пациенткам. Вопрос об удалении яичников каждый раз решали индивидуально, что определялось состоянием яичников, а также, выраженностью экстрагенитальной патологии, отношением пациентки к их удалению и рядом других факторов. Так как овариоэктомия может приводить к развитию тяжёлого посткастрационного синдрома и как следствие усугублению заболеваний сердечно-сосудистой системы и эндокринно-обменных заболеваний у женщин пременопаузального возраста [185].

С другой стороны, согласно данным Ю.Э. Доброхотовой [15] в 92,3% ГПЭ сочетается с гормонально-активным патологическим субстратом в гонадах, который в 76,3% может быть выявлен только морфологически (то есть ни клинические, ни инструментальные методы исследования не дают возможность диагностировать подобную патологию).

К применению абляции эндометрия относились настороженно, так как многочисленными исследователями доказана возможность асимптомного существования остаточных участков эндометрия и вероятность их последующей малигнизации [12, 13, 97]. При наличии

относительных противопоказаний к операции и настойчивого желания женщины сохранить матку - 3 пациенткам была проведена абляция эндометрия. Данная тактика согласуется с мнением учёных из Канады, которые провели анализ 3401 случаев абляции эндометрия, проведённых в гинекологическом отделении университета «Western Ontario» (London, Ontario, Canada), которые утверждают, что правильно проведённое резектоскопическое лечение может быть альтернативой гистерэктомии у женщин с атипичной гиперплазией эндометрия, которые отказываются от проведения гистерэктомии или подвергаются высокому риску при её проведении [97].

Пациенткам, у которых был выявлен гиперпластический процесс эндометрия без атипии (II группа) проводилась консервативная терапия согласно современным клиническим рекомендациям и стандартам лечения [19, 48, 193]. длительность лечения варьировала от 6 до 12 месяцев.

В случаях консервативного лечения атипической гиперплазии эндометрия применяли пероральные Гестагены либо ЛНГ-ВМС [122, 166, 184].

Критериями излеченности гиперпластического процесса эндометрия без атипии стоит считать исчезновение клинической симптоматики заболевания и отсутствие признаков гиперпластического процесса при УЗ исследовании (не более 12 месяцев терапии), при условии отсутствия рецидивов заболевания в течении всего периода наблюдения. Проведение гистероскопии и забора ткани эндометрия для гистологического исследования в данной ситуации не является обязательным. В нашем исследовании после проведённого лечения всем пациенткам была проведена аспирационная пайпель-биопсия эндометрия, каждые 3 месяца до достижения гистологических критериев отсутствия признаков гиперпластического процесса эндометрия.

В случае проведения консервативной терапии при атипической гиперплазии эндометрия критериями эффективности лечения мы считали: исчезновение клинических проявлений заболевания, отсутствие УЗ признаков гиперпластического процесса эндометрия (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности) и получение 2-х последовательных отрицательных результатов биопсии эндометрия (проводились каждые 3 месяца), после успешно проведённого консервативного лечения (не более 12 месяцев). Отсутствие рецидивов заболевания в течении всего периода наблюдения, контрольные исследования проводились каждые 3-6 месяцев в течении первых 2-х лет, далее каждые 6-12 месяцев. Аналогичная тактика приведена в Европейских рекомендациях по тактике ведения гиперплазии эндометрия [193].

Критериями неуспешного консервативного лечения гиперпластического процесса эндометрия являются: прогрессирование патологического процесса - переход гиперплазии эндометрия к атипии и раку.

А также: - если спустя 12 месяцев терапии отсутствует гистологическая регрессия гиперплазии; - есть рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения прогестинами; - сохраняется симптоматика маточных кровотечений; - женщина отказывается от наблюдения, проведения исследований и выполнения медицинских рекомендаций. Аналогичная тактика рекомендована в клинических рекомендациях Британского общества гинекологической эндоскопии (BSGE) Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) [14, 193].

Ретроспективный анализ проведённой стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия выявил следующие особенности тактики ведения и лечения больных.

Консервативная терапия оказалась эффективной и не было отмечено рецидивов за всё время наблюдения у 64 из 65 пациенток с ГПЭ без атипии с выявленным низким риском злокачественной трансформации.

Консервативная терапия оказалась неэффективной у 14 из 16 женщин с ГПЭ без атипии с выявленным высоким риском малигнизации, в связи с чем им было рекомендовано оперативное лечение.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев (n=51) у женщин с атипической гиперплазией выявлен высокий риск малигнизации и всего 4 случая низкого риска онкотрансформации процесса. Интересен тот факт, что у 2 пациенток с атипической гиперплазией и выявленным низким риском, которые отказались от радикальных методов лечения, проведённая консервативная терапия оказалась эффективной.

Итак, ретроспективный анализ сопоставления выявленных групп риска развития злокачественной трансформации и исходов лечения позволил определить, что ни у одной из пациенток с рассчитанным низким риском злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия за всё время наблюдения не было выявлено прогрессирования гистологической картины заболевания в сторону рака: все пациентки были излечены, а у женщин, подвергшихся оперативному лечению гистологическая картина соответствовала той же стадии, что и при первом обращении к врачу. У большинства пациенток с высоким риском злокачественной трансформации было выявлено прогрессирование процесса, либо развитие рака эндометрия [8].

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ должно быть включено определение уровней иммуногистохимических маркёров с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития рака эндометрия и соответственно дальнейшего дифференцированного подхода к лечению [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, с сожалением приходится констатировать тот факт, что в решении ряда значимых вопросов в акушерско-гинекологической практике, возможности традиционной медицины нередко ограничены, несмотря на то, что происходит усовершенствование отдельных лекарственных средств и медицинского оборудования, ничего революционного ныне существующие методы лечения и диагностики больше дать не в состоянии.

Универсальный подход к терапии и профилактике заболеваний матки не учитывает многих различий. Ведь не всегда пациента может устраивать стандартный подход по отношению к его, по-своему уникальному, здоровью. Очевидно, что более оправдан подход, основанный на понимании молекулярных и генетических механизмов развития патологических процессов.

С этой точки зрения появление клеточных и молекулярных технологий в диагностике и лечении ряда социально значимых заболеваний приобретает особую актуальность.

С указанной позиции наиболее приоритетным является путь персонализированной медицины, которая представляет собой стратегию прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения болезней на основе молекулярно-генетических особенностей конкретного организма.

За последние 10-15 лет молекулярные технологии вышли из разряда экзотических, непонимание и скепсис некоторых учёных и недоверие клиницистов сменились интересом и осознанием необходимости применения биотехнологий в медицине уже не завтрашнего, а сегодняшнего дня.

Персонализированная медицина не является чем-то новым (термин «personalized medicine» впервые появился в названии монографии, изданной в 1998г. Kewal K. Jain. Personalized Medicine). В известном смысле медицина всегда была персонализирована. Например, определение чувствительности к антибиотикам и другие аналогичные подходы — это всё элементы персонализации, однако осуществляемые на другом уровне. Бурный рост молекулярной медицины поднял этот уровень соответственно до молекул и генов.

Важно отметить, персонализированную медицину не следует противопоставлять разработанным стандартизированным подходам, а наоборот она их дополняет. Более того, персонализированная медицина существует в рамках доказательной медицины.

Развитие данного направления является общемировой тенденцией. Мы подошли к определённому этапу развития медицины, когда возникла необходимость двигаться от массового лечения и диагностики к индивидуальному. Потому, что раннее выявление и своевременное начало терапии заболевания зачастую позволяет повысить экономическую и, что наиболее важно, клиническую эффективность и, следовательно, улучшить здоровье и качество жизни пациентов.

Клинический диагноз дополняется молекулярным, предписанное лечение персонализировано в соответствии с генетической конституцией пациента.

Главная цель — это переход от полученных знаний к повышению уровня медицинской помощи.

Переход к персонализированной медицине — это переход от бомбёжки к точечному снайперскому выстрелу.

Мы надеемся, что в будущем, приходя на прием к врачу, пациент будет получать чёткие персонализированные рекомендации по лекарственной терапии и диагностике, как с учётом результатов фармакогенетических исследований, отражённых в его «генетическом паспорте», так и в соответствии с методологией доказательной медицины.

Персонализированная медицина будет реализоваться в обстановке, когда молекулярная классификация болезней на основе геномного анализа сменит классификацию, основанную на симптомах. Персонализированное прогнозирование и профилактика должны основываться не на клинических классификациях заболеваний, а на молекулярных.

Важной отраслью персонализированной медицины является медицина предиктивная, предсказательная, ставящая своей целью выявление риска развития заболевания, в том числе и риска развития рака эндометрия.

Установлено, что если своевременно выявить генетические и эпигенетические риски и правильно проводить профилактические мероприятия, то можно «отодвинуть» реализацию генетически заложенной проблемы на 15-20 лет. Это огромный срок, особенно с позиции репродуктологии и онкопрофилактики, так как позволяет реализовать репродуктивную функцию, после чего допустимо применение более радикальных методов лечения предраковых процессов матки.

В настоящее время насчитывается большое количество молекулярно-генетических событий, опосредующих и характеризующих развитие опухолевого процесса.

Следует отметить, что на сегодняшний день успехи клинической медицины тесно связаны с достижениями фундаментальных наук. И без тесного сотрудничества клиницистов с генетиками и морфологами клиническая практика обречена на неуспех. Прежде всего, потому, что предупредить болезнь намного легче, чем лечить.

Таким образом, современная стратегия прогнозирования онкопатологии органов репродуктивной системы - междисциплинарный подход, основанный на использовании данных клиники, морфологических исследований и результатов молекулярной генетики с выявлением ранних молекулярных маркёров процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза, инвазии эпигенетических маркёров и ранее выявление опухолевых стволовых клеток [5].

Эпигенетические изменения вовлечены в процессы дифференцировки стволовых клеток. Предполагают, что эти CSC могут возникнуть из нормальных клеток, включая нетрансформированные стволовые клетки, клетки-предшественники, зрелые клетки и раковые клетки, которые каким-то образом претерпели генетические/эпигенетические изменения. По образному выражению выдающегося английского биолога, лауреата нобелевской премии Peter Brian Medawar если «генетика предполагает, то эпигенетика располагает».

И в заключении следует отметить, что предложенные подходы в настоящем диссертационном исследовании наиболее полно соответствуют принципам персонализированной медицины, являющейся на сегодняшний день наиболее перспективным путём развития современной медицины, где основными направлениями являются таргетная терапия и предиктивная медицина, основу которой в свою очередь составляет индивидуальное прогнозирование рака, в том числе и рака эндометрия [5].

ВЫВОДЫ

1. Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия являются (по степени значимости): рецидивирование ГПЭ (ОР-12,52), выраженный кровоток и низкий индекс резистентности при УЗИ с ЦДК (ОР-9,28), СПКЯ (ОР-7,22), бесплодие (первичное и вторичное) (ОР-5,1), сахарный диабет 2 типа (ОР-4,87), ожирение (ИМТ 30 и более) (ОР-4,17), сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз) (ОР-3,9), наследственная отягощённость онкозаболеваниями (ОР-3,48), гипертоническая болезнь (ОР-3,25);

2. Показатели экспрессии - ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 возрастают в ряду от гиперплазии без атипии до атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия, что свидетельствует о вовлеченности нарушения дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия;

3. Сочетанное определение клинических и молекулярно-биологических особенностей с использованием многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии позволило разработать способ определения степени риска прогрессирования патологического процесса эндометрия и научнообоснованно формировать группы пациенток низкой и высокой степени онкологического риска;

4. Дифференцированный подход к тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте базируется на выявлении степени риска развития рака эндометрия (низкая, высокая) и соответствующем выборе медикаментозной или хирургической тактики лечения;

5. Ретроспективный анализ проведённой стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия позволил установить, что медикаментозная терапия (до 12 месяцев) обоснована при морфологическом варианте гиперплазии без атипии и низкой степени риска злокачественной трансформации. При гиперплазии эндометрия без атипии / с атипией и определении высокой степени риска злокачественной трансформации - радикальное хирургическое лечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Для осуществления персонализированного подхода к диагностике, прогнозированию и профилактике гиперпластических процессов эндометрия целесообразно проведение комплексного обследования с иммуногистохимическим выявлением маркёров стволовых клеток, наряду с оценкой морфологических, клинико-анамнестических и диагностических показателей;
- Тактика ведения и лечения у больных с гиперпластическими процессами эндометрия должна базироваться на определении степени риска прогрессирования патологических процессов и развития злокачественной трансформации эндометрия;
- У пациенток пременопаузального возраста с гиперплазией без атипии при определении низкой степени риска злокачественной трансформации ($p>0,5$) тактика ведения должна базироваться на проведении медикаментозной терапии;
- У пациенток с гиперплазией без атипии при определении высокой степени риска злокачественной трансформации ($p>0,5$) и неэффективной медикаментозной терапии (до 12 месяцев) тактика ведения должна основываться на проведении более радикальных подходов (гистерэктомия);
- У пациенток с рецидивирующей гиперплазией без атипии при определении низкой степени риска злокачественной трансформации ($p>0,5$) тактика ведения допускает проведение повторной медикаментозной терапии (не более 12 месяцев), при неэффективности которой – гистерэктомия;
- У пациенток с рецидивирующей гиперплазией без атипии при определении высокой степени риска злокачественной трансформации ($p>0,5$) тактика ведения должна базироваться на проведении более радикальных подходов (гистерэктомия);
- У всех пациенток с гиперплазией и атипией обосновано проведение гистерэктомии ввиду того, что все они относятся к группе высокой степени риска злокачественной трансформации ($p>0,5$).

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте. / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. Т. 6. № 2. С. 18-24.
2. Поросль инноваций. Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встретится с практикой? / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Бабурин Д.В. // statuspraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2013. № 2 (13). С. 81-89.
3. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии. / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Бабурин Д.В., Коссович Ю.М. // Гинекология. - 2013. Т. 15. № 5. С. 32-35.
4. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте. / Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Коган Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2015. Т. 2. № 4. С. 29-30.
5. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. / Бабурин Д.В., Унанян А.Л. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. Т. 3. № 4. С. 188-192.
6. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы. / Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2017. Т. 4. № 4. С. 201-207.
7. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2018. № 1 (1). С. 67-71.
8. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе. / Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабурин Д.В., Удальцов С.Н. // Биофизика. - 2019. № 4. С. 811-820.
9. A Precision Approach to the Diagnosis and Choice of Tactics in the Treatment of Endometrial Hyperplasia in Perimenopause. / E. A. Kogan, A. L. Unanyan, V. A. Namiot, D. V. Baburin & S. N. Udaltsov // COMPLEX SYSTEMS BIOPHYSICS. - 2019. Biophysics volume 64, pages649–656.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ - Доверительный Интервал

ИД - Импульсная Допплерометрия

ЛНГ - ЛевоНорГестрел

ЛНГ-ВМС (LNG-IUS) - ЛевоНорГестрел-рилизинговая ВнутриМаточная Система

МПА - МедроксиПрогестерона Ацетат

ОР - Относительный Риск

РЭ (EC) - Рак Эндометрия

ТВИ - Трансвагинальное ультразвуковое исследование

ЦДК - Цветовое Допплеровское Картирование

ЭИН - Эндометриальная Интраэпителиальная Неоплазия

Cancer Stem Cells (CSC) - Раковые Стволовые Клетки

D-IUD - Даназол-содержащие ВМС

ECSC - Эндометриальные Раковые Стволовые Клетки

EIN - Endometrial Intraepithelial Neoplasia

ER - Эстрогеновые Рецепторы

ESC - Эндометриальные Стволовые Клетки

IR med – средний индекс резистентности

MA - МегестролАцетат

OCSC - Овариальные Раковые Стволовые Клетки

PI - Пульсационный Индекс

PR – Прогестероновые Рецепторы

SP - Side Population

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабурин Д.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы / Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2017. Т. 4. № 4. С. 201-207.
2. Бабурин Д.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Бабурин Д.В., Коссович Ю.М. // Гинекология. - 2013. Т. 15. № 5. С. 32-35.
3. Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2018. № 1 (1). С. 67-71.
4. Бабурин Д.В. Поросль инноваций. Гиперплазия эндометрия: куда идёт наука и где она встретится с практикой? / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коссович Ю.М., Бабурин Д.В. // statuspraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2013. № 2 (13). С. 81-89.
5. Бабурин Д.В. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Коган Е.А., Унанян А.Л., Намиот В.А., Бабурин Д.В., Удальцов С.Н. // Биофизика. - 2019. № 4. С. 811-820.
6. Бабурин Д.В. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте / Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Коган Е.А. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2015. Т. 2. № 4. С. 29-30.
7. Бабурин Д.В. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте / Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2012. Т. 6. № 2. С. 18-24.
8. Бабурин Д.В. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия / Бабурин Д.В., Унанян А.Л. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. Т. 3. № 4. С. 188-192.
9. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. // Л. : Медицина. 1989. – 464с.
10. Власов Р.С. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / Власов Роман Сергеевич; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия"].

11. Гинекология. Национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. / Под редакцией: Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. // М. : ГЭОТАР-Медиа. 2017. - 1008с.
12. Давыдов А.И. "Паутина" внутриматочных синехий: от этиологии до профилактики / Давыдов А.И., Волкова С.В., Пашков В.М., Клиндухов И.А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. Т. 16. № 2. С. 65-73.
13. Давыдов А.И. Атипическая гиперплазия эндометрия: насколько приемлема аблация слизистой тела матки? / Давыдов А.И., Новрузова Н.Х. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2016. Т. 15. № 3. С. 75-77.
14. Давыдов А.И. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов / Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стрижаков А.Н. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. Т. 17. № 4. С. 11-24.
15. Доброхотова Ю.Э. Гиперплазия эндометрия. 2-е издание, переработанное и дополненное : монография / Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. // – М. : "ГЭОТАР-Медиа". 2019. – 112с.
16. Ищенко А.И. Амбулаторный скрининг состояния эндометрия в постменопаузе / Ищенко А.И., Зуев В.М., Джибладзе Т.А., Хохлова И.Д., Борцвадзе Ш.Н., Федорова Е.В., Блохин Н.Г. // Сеченовский вестник, - 2016. № 2 (24). С. 16-20.
17. Ищенко А.И. Диагностическое значение биомолекулярных маркёров при гиперплазии эндометрия / Ищенко А.И., Коган Е.А., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, - 2008. Т. 7. № 2. С. 52-56.
18. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак тела матки». [Электронный ресурс] / Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии // - 2018. - 33с. Режим доступа: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak-tela-matki_pr2018.pdf
19. Клинические рекомендации: сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / [Электронный ресурс]. Под редакцией Адамян Л.В., Москва, 2015. – Режим доступа: https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/klr_dobr_op_int.pdf
20. Коган Е.А. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода / Сагиндыкова Р.Р., Аскольская С.И., Коган Е.А., Чупрынин В.Д. // Акушерство и гинекология, - 2014. № 7. С. 22-28.
21. Коган Е.А. Патологическая анатомия. Учебник. В 2-х томах / Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Коган Е.А. // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 728с.

22. Коган Е.А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды / Коган Е.А., Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Асатурова А.В. // Акушерство и гинекология. - 2015. № 3. С. 40-44.
23. Кудрина Е.А. Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки / Кудрина Е.А., Станоевич И.В., Коган Е.А. // Врач. – 2009. - №3. – С. 19-23.
24. Национальное руководство "Гинекология" / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072с.
25. Оразов М.Р. Гиперпластические процессы женских репродуктивных органов: расширение возможностей диагностики и альтернативной терапии / Оразов М.Р., Покуль Л.В., Чугунова Н.А., Лебедева М.Г. // Медицинский алфавит, - 2018. Т. 2. № 13 (350). С. 45-51.
26. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия / Оразов М.Р. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, - 2016. № 3 (13). С. 46-58.
27. Оразов М.Р. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте / Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Аракелов С.Э., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанава Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. // Трудный пациент. 2019. Т. 17. № 5. С. 19-21.
28. Подзолкова Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е издание, исправленное и дополненное / Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. // – М. : ГЭОТАР-Медиа. 2014. - 736с.
29. Прилепская В.Н. Ожирение, метаболический синдром и нарушения репродуктивной функции: Тезисы докладов сателлитного симпозиума «Метаболический синдром» IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство» / Прилепская В.Н. Межевитинова Е.А., Гогаева Е.В. // М., 10 апреля 2002. – С. 17-21.
30. Радзинский В.Е. Гинекология : Учебник / Радзинский В.Е., Калиниченко С.Ю., Хамошина М.Б. // М : ГЭОТАР-Медиа. 2019. – 400с.
31. Савилова А.М. Сравнительная характеристика мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из очагов эндометриоза человека и из эндометрия / Савилова А.М., Юшина М.Н., Рудимова Ю.В. и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине, - 2016. № 2. С. 132-137.
32. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. // Акуш. и гин. Прилож. - 2006. -N 0. - С.9-10.
33. Сидорова И.С. Акушерство и гинекология. Учебник в 4 книгах. / Сидорова И.С., Ищенко А.И., Унанян А.Л., Никитина Н.А., Чушков Ю.В. // - М. : «Медицинское информационное агентство», 2019. - 1304с.

34. Сидорова И.С. Клинико-морфологические особенности сочетанных доброкачественных заболеваний матки / Сидорова И.С., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Фен И. // Врач. – 2010. - №8. С.39-42.
35. Сидорова И.С. Цветовая допплерометрия в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия / Сидорова И.С., Гуриев Т.Д., Капустина И.Н., Саранцев А.Н., Ардус Ф.С. // Медицинская визуализация. - 2001. -N 2. - С. 88-93.
36. Синчихин С.П. The Basic Questions of Oncogynecology. Основные вопросы онкогинекологии : Учебник / Кира Е.Ф., Мамиев О.Б., Синчихин С.П., Степанян Л.В. // - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 288с.
37. Состояние онкологической помощи населению России в 2019г. / под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. // - М. : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. - 239 с.
38. Станоевич И.В. Диагностическое значение биомолекулярных маркёров при гиперплазии эндометрия / Станоевич И.В., Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Коган Е.А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. Т. 7. № 2. С. 52-56.
39. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки. 2-е изд., перераб. и доп. / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. // - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 312с.
40. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. Т. 7. № 4. С. 20-24.
41. Унанян А.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. // – М. : Медпрактика-М, 2011. – 468с.
42. Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза : монография / Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. // - М. : МИА, 2012. - 256с.
43. Чернуха Г.Е. Состояние процессов пролиферации в гиперплазированной ткани эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Чернуха Г.Е., Сухих Г.Т., Сметник В.П. и др. // Пробл. репрод. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 30–34.
44. Чиссов В.И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание / Чиссов В.И., Александрова Л.М., Давыдов М.И. // – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017г. – 624с.
45. Шубин Л.Б. Морфологическая диагностика пролиферативных процессов эндометрия с использованием математического моделирования : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.15 / Шубин Леонид Борисович; [Место защиты: Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН]

46. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. J Am Sci 2013; 9:417–24.
47. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. J Gynecol Oncol. 2013; 24:128–34.
48. ACOG Committee Opinion No. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125 - P. 1272–1278.
49. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. Obstet Gynecol. 2018; 131(6):e194-e199.
50. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. Gynecol Oncol. 1997; 65:102-14.
51. Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 118:239-40.
52. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008; 16:329–43.
53. Alvero AB, Chen R, Fu HH, Montagna M, Schwartz PE, Rutherford T, Silasi DA, Steffensen KD, Waldstrom M, Visintin I, Mor G. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. 2009. Cell Cycle 8(1):158–166.
54. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductiveaged women. Practice Bulletin no. 128. Obstet Gynecol. 2012; 120: 197–206.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Supracervical hysterectomy. ACOG Committee Opinion No. 388. Obstet Gynecol 2007; 110:1215–7.
56. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. J Minim Invasive Gynecol. 2012; 19(5):562-71.
57. Asaka MN, Uranishi K, Suzuki A, Hirasaki M, Nishimoto M, Okuda A. Link between embryonic stem cell pluripotency and homologous allelic pairing of Oct4 loci. Dev Growth Differ. 2017; 59(8):639-647.
58. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian W, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymph adenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009; 373:125–36.

59. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011; 90:437–444.
60. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2745–2749.
61. Balbi G, Napolitano A, Seguino E, Scaravilli G, Gioia F, Di Martino L, Fusco D, Signoriello G, Grauso F. The role of hypertension, body mass index, and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia during premenopausal period. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012; 39(3):321-5.
62. Bansal N, Herzog TJ, Brunner-Brown A, Wethington SL, Cohen CJ, Burke WM, et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. Gynecol Oncol. 2008; 111:208-12.
63. Bapat SA, Jin V, Berry N, Balch C, Sharma N, Kurrey N, Zhang S, Fang F, Lan X, Li M, Kennedy B, Bigsby RM, Huang TH, Nephew KP. Multivalent epigenetic marks confer microenvironment-responsive epigenetic plasticity to ovarian cancer cells. Epigenetics. 2010. 5(8):716–729
64. Bapat SA. Human ovarian cancer stem cells. Reproduction. 2010. 140(1):33–41.
65. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Curr Med Res Opin. 2009; 25:1105-9.
66. Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, Ngo C, Delomenie M, Nos C, Blons H, Laurent-Puig P, Lecuru F. Lynch syndrome and endometrial cancer. Bull Cancer. 2017; 104(12):1013-1021.
67. Bedner R, Rzepka-Górska I. Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. Eur J Gynaecol Oncol. 2007; 28:400–2.
68. Behnamfar F, Ghahiri A, Tavakoli M. Levonorgestrelreleasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxy progesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. J Res Med Sci. 2014; 19:686–90.
69. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymph adenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:1707–16.
70. Berry NB, Bapat SA. Ovarian cancer plasticity and epigenomics in the acquisition of a stem-like phenotype. J Ovarian Res. 2008. 1:8.

71. Bian X, Gao J, Luo F, Rui C, Zheng T, Wang D, Wang Y, Roberts TM, Liu P, Zhao JJ, Cheng H. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. Oncogene. 2018; 37(3):341-351.
72. Bitto A, Granese R, Triolo O, Villari D, Maisano D, Giordano D, et al. Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. Phytomedicine. 2010; 17:844-50
73. Bobrowska K, Kami´nski P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlik M, et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. Transplant Proc. 2006; 38:177–9.
74. Browne H, Taylor H. HOXA10 expression in ectopic endometrial tissue. Fertil Steril. 2006; 85 (5):1386–1390.
75. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5:76.
76. Brun JL, Belaisch J, Rivel J, Hocke C. Endometrial hyperplasias resistant to progestins: alternatives to traditional treatments. Gynecol Obstet Fertil. 2002; 30:244-51.
77. Campo R, Santangelo F, Gordts S, Di Cesare C, Van Kerrebroeck H, De Angelis MC, Di Spiezio Sardo A. Outpatient hysteroscopy. Facts Views Vis Obgyn. 2018; 10(3):115-122.
78. Carvalho MJ, Laranjo M, Abrantes AM, Casalta-Lopes J, Sarmento-Santos D, Costa T, Serambeque B, Almeida N, Gonçalves T, Mamede C, Encarnação J, Oliveira R, Paiva A, de Carvalho R, Botelho F, Oliveira C. Endometrial Cancer Spheres Show Cancer Stem Cells Phenotype and Preference for Oxidative Metabolism. Pathol Oncol Res. 2019; 25(3):1163-1174.
79. Cervello I, Mirantes C, Santamaria X, Dolcet X, Matias-Guiu X, Simon C. Stem cells in human endometrium and endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2011. 30(4):317–327.
80. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. Biol Reprod. 2004. 70(6):1738–1750.
81. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2016; 27(1): e8.
82. Chang B, Liu G, Xue F, Rosen DG, Xiao L, Wang X, Liu J. ALDH1 expression correlates with favorable prognosis in ovarian cancers. Mod Pathol. 2009. 22(6):817–823.
83. Charalampakis V, Tahrani A, Helmy A et al. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 207: 220–6.
84. Chen X, Zhang Z, Feng Y, Fadare O, Wang J, Ai Z, et al. Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance. Mod Pathol. 2009; 22:699-708.
85. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2001; 98:325–31.

86. Chiou SH, Wang ML, Chou YT, Chen CJ, Hong CF, Hsieh WJ, et al. Coexpression of Oct4 and Nanog enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation. Cancer Res. 2010; 70:10433–44.
87. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. JAMA. 2002; 288:1610–21.
88. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells–perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res. 2006; 66(19):9339-44.
89. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H et al. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. BMJ Open. 2016; 6 (8): e013385.
90. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9:5142-4.
91. Dellinger TH, Planutis K, Tewari KS, Holcombe RF. Role of canonical Wnt signaling in endometrial carcinogenesis. Expert Rev Anticancer Ther. 2012. 12(1):51–62.
92. Dolapcioglu K, Boz A, Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. Clin Exp Obstet Gynecol. 2013; 40:122–6.
93. Dong P, Kaneuchi M, Watari H, Hamada J, Sudo S, Ju J, Sakuragi N. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1. Mol Cancer. 2011. 10:99.
94. Donnenberg VS, Landreneau RJ, Donnenberg AD. Tumorigenic stem and progenitor cells: implications for the therapeutic index of anti-cancer agents. J Control Release. 2007. 122(3):385–391.
95. Du H, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 6(1):a023002.
96. Dueholm M, Hjorth IM. Structured imaging technique in the gynecologic office for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 40:23-43.
97. Edris F, Vilos GA, Al-Mubarak A, Ettler HC, Hollett-Caines J, Abu-Rafea B. Resectoscopic surgery may be an alternative to hysterectomy in high-risk women with atypical endometrial hyperplasia. J Minim Invasive Gynecol. 2007; 14(1):68-73.
98. El-shamy M, Gibreel A, Refai E, Sadek E, Ragab A. Aromatase inhibitor "letrozole" versus progestin "norethisteron" in women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a prospective cohort trial. Middle East Fertil Soc J. 2012; 17:111-5

99. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. Am J Epidemiol. 2008; 168(6):563-70.

100. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KW, Holt VL, Weiss NS. Endometrial hyperplasia risk in relation to characteristics and exposures that influence endogenous hormone levels. Am J Epidemiol. 2008; 168:563–570.

101. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, Frühauf F, Lindqvist PG, Mascilini F, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Pascual MA, Alcazar JL, Chiappa V, Guerriero S, Carlson JW, Van Holsbeke C, Leone FPG, De Moor B, Bourne T, van Calster B, Installe A, Timmerman D, Verbakel JY, Van den Bosch T. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018; 51(6):818-828.

102. Erdem B, Aşıcıoğlu O, Seyhan NA, Peker N, Ülker V, Akbayır Ö. Can concurrent high-risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? Int J Surg. 2018; 53:350-353.

103. Erdemoglu E, Guney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 145:195-9.

104. Fabian A, Vereb G, Szollosi J. The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: markers, pathways and therapy. Cytometry A. 2013. 83(1):62–71.

105. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. Cancer Res. 2005. 65(20):9328–9337.

106. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181(3):525-9.

107. Figueira MI, Cardoso HJ, Correia S, Maia CJ, Socorro S. The stem cell factor (SCF)/c-KIT system in carcinogenesis of reproductive tissues: What does the hormonal regulation tell us?. Cancer Lett. 2017. 1;405:10-21.

108. Fong MY, Kakar SS. The role of cancer stem cells and the side population in epithelial ovarian cancer. Histol Histopathol. 2010; 25(1):113-20.

109. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. Diabetologia. 2007; 50:1365–1374.

110. Friel AM, Sergent PA, Patnaude C, Szotek PP, Oliva E, Scadden DT, Seiden MV, Foster R, Rueda BR. Functional analyses of the cancer stem cell-like properties of human endometrial tumor initiating cells. Cell Cycle. 2008. 7(2):242–249.

111. Friel AM, Zhang L, Curley MD, Therrien VA, Sergent PA, Belden SE, Borger DR, Mohapatra G, Zukerberg LR, Foster R, Rueda BR. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133 positive and negative endometrial cancer cells. Reprod Biol Endocrinol. 2010. 8:147.

112. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (8):CD000402.

113. Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1243:54–68.

114. Ganesan R, Gallos ID, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. Obstet Gynecol 2013; 121:1165–71.

115. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. Hum Reprod Update. 2016; 22(2):137-63.

116. Gargett CE. Identification and characterisation of human endometrial stem/progenitor cells. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006. 46(3):250–253.

117. Giannone G, Attademo L, Scotto G, Genta S, Ghisoni E, Tuninetti V, Aglietta M, Pignata S, Valabrega G. Endometrial Cancer Stem Cells: Role, Characterization and Therapeutic Implications. Cancers (Basel). 2019; 11(11).

118. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. Cell Stem Cell. 2007; 15:555–567.

119. Götte M, Greve B, Kelsch R, Müller-Uthoff H, Weiss K, Kharabi Masouleh B, Sibrowski W, Kiesel L, Buchweitz O. The adult stem cell marker Musashi-1 modulates endometrial carcinoma cell cycle progression and apoptosis via Notch-1 and p21WAF1/CIP1. Int J Cancer. 2011. 129(8):2042-9.

120. Götte M, Wolf M, Staebler A, Buchweitz O, Kelsch R, Schüring AN, Kiesel L. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. J Pathol. 2008; 215(3):317-29.

121. Granese R, Bitto A, Polito F, Triolo O, Giordano D, Santamaria A, et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia. Botanics. 2015; 5:27-32.

122. Gressel GM, Parkash V, Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 131(3):234-9.

123. Gün I, Oner O, Bodur S, Ozdamar O, Atay V. Is adenomyosis associated with the risk of endometrial cancer? Med Glas (Zenica). 2012; 9(2):268-72.

124. Guo Y, Chen Y, Liu LB, Chang KK, Li H, Li MQ, et al. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. Int J Clin Exp Pathol. 2013; 6:2011-20.

125. Gurda GT, Baras AS, Kurman RJ. Ki-67 index as an ancillary tool in the differential diagnosis of proliferative endometrial lesions with secretory change. Int J Gynecol Pathol. 2014; 33(2):114-9.

126. Gurung S, Deane JA, Masuda H, Maruyama T, Gargett CE. Stem Cells in Endometrial Physiology. Semin Reprod Med. 2015; 33(5):326-32.

127. Gynaecology Guidelines Committee. Management of endometrial hyperplasia. [Электронный ресурс] / Saadia Naeem, Tim Duncan // Norfolk and Norwich University Hospital. 2013. – Режим доступа: http://workplacehealthandwellbeing.co.uk/publication/download/endometrial-hyperplasia-management-g40-v2.

128. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2012; 27:1327–1331.

129. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric. 2012; 15(2): 105–114.

130. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, Bruns CJ, Heeschen C. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. Cell Stem Cell. 2007. 1(3):313–323

131. HKCOG Guidelines. Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia. [Электронный ресурс] // The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. - 2015. – Режим доступа: http://www.hkcog.org.hk/hkcog/Download/Guidelines_on_Clinical_Management_of_Endometrial_Hyperplasia.pdf.

132. Hochedlinger K, Yamada Y, Beard C, Jaenisch R. Ectopic expression of Oct-4 blocks progenitor-cell differentiation and causes dysplasia in epithelial tissues. Cell. 2005. 121(3):465-77.

133. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer. 2004; 14(2):348-53.

134. Hu J, Yuan R. The expression levels of stem cell markers importin13, c-kit, CD146, and telomerase are decreased in endometrial polyps. Med Sci Monit. 2011. 17(8):BR221–BR227.

135. Hubbard SA, Friel AM, Kumar B, Zhang L, Rueda BR, Gargett CE. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. Cancer Res. 2009. 69(21):8241–8248.

136. Indermaur MD, Shoup B, Tebes S, Lancaster JM. The accuracy of frozen pathology at time of hysterectomy in patients with complex atypical hyperplasia on preoperative biopsy. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196:e40–2

137. Ismail MT, Fahmy DM, Elshmaa NS. Efficacy of levon orgestrel-releasing intrauterine system versus oral progest ins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Reprod Sci. 2013; 20:45–50.

138. Jernigan AM, Maurer KA, Cooper K, Schauer PR, Rose PG, Michener CM. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213:350.e1–10.

139. Jiang F, Qiu Q, Khanna A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer. Molecular Cancer Res. 2008; 7:330–338.

140. Johnatty SE, Stewart CJR, Smith D, Buchanan D, Leung Y, Oehler MK, Brand A, Webb PM, Spurdle AB. Risk and prognostic factors for endometrial carcinoma after diagnosis of breast or Lynch-associated cancers-A population-based analysis. Cancer Med. 2018; 7(12):6411-6422.

141. Joshi A, Ellenson LH. PI3K/PTEN/AKT Genetic Mouse Models of Endometrial Carcinoma. Adv Exp Med Biol. 2017; 943:261-273.

142. Kaiyrlykyzy A, Freese KE, Elishaev E, Bovbjerg DH, Ramanathan R, Hamad GG, et al. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis. Surg Obes Relat Dis. 2015; 11:653–8.

143. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. Int J Womens Health. 2014; 6:95-114

144. Kim BW, Cho H, Choi CH, Ylaya K, Chung JY, Kim JH, Hewitt SM. Clinical significance of OCT4 and SOX2 protein expression in cervical cancer. BMC Cancer. 2015; 15:1015.

145. Kitson SJ, Rosser M, Fischer DP, Marshall KM, Clarke RB, Crosbie EJ. Targeting Endometrial Cancer Stem Cell Activity with Metformin Is Inhibited by Patient-Derived Adipocyte-Secreted Factors. Cancers (Basel). 2019; 11(5).

146. Kong FF, Li D, Yang H, Ma J, Pan X, Liu HX, Huo JN, Ma XX. Preliminary identification of endometrial cancer stem cells in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 490(2):506-513.

147. Kosaka T, Mikami S, Yoshimine S, Miyazaki Y, Daimon T, Kikuchi E, Miyajima A, Oya M. The prognostic significance of OCT4 expression in patients with prostate cancer. Hum Pathol. 2016; 51:1-8.

148. Krishan P, Gallos ID, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. Hum Reprod. 2013; 28:1231–6.

149. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.

150. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985; 56:403–12.

151. Kyo S, Kato K. Endometrial Cancer Stem Cell as a Potential Therapeutic Target. Semin Reprod Med. 2015. 33(5):341-9.

152. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. Br J Cancer. 2008; 98:45–53.

153. Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol. 2010; 28:788–92

154. Landen CN Jr, Goodman B, Katre AA, Steg AD, Nick AM, Stone RL, Miller LD, Mejia PV, Jennings NB, Gershenson DM, Bast RC Jr, Coleman RL, Lopez-Berestein G, Sood AK. Targeting aldehyde dehydrogenase cancer stem cells in ovarian cancer. Mol Cancer Ther. 2010. 9(12):3186–3199.

155. Lane DB, Rutherford TJ, Taylor HS. HOXA10 expression in endometrial adenocarcinoma. Tumour Biol. 2004; 25(5-6):264-9.

156. Lee YR, Chen M, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects. Nat Rev Mol Cell Biol. 2018; 19(9):547-562.

157. Levin G, Zigron R, Haj-Yahya R, Matan LS, Rottenstreich A. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018; 225:57-61.

158. Li B, Cao X, Weng C, Wu Y, Fang X, Zhang X, Liu G. HoxA10 induces proliferation in human prostate carcinoma PC-3 cell line. Cell Biochem Biophys. 2014; 70(2):1363-8.

159. Li MQ, Li HP, Meng YH, Wang XQ, Zhu XY, Mei J, et al. Chemokine CCL2 enhances survival and invasiveness of endometrial stromal cells in an autocrine manner by activating Akt and MAPK/Erk1/2 signal pathway. Fertil Steril. 2012; 97:919-29.

160. Li T, Su Y, Mei Y, Leng Q, Leng B, Liu Z, Stass SA, Jiang F. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome. Lab Invest. 2010; 90(2):234-44.

161. Lian Z, Niwa K, Tagami K, Hashimoto M, Gao J, Yokoyama Y, et al. Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice. Jpn J Cancer Res. 2001; 92:726-34.

162. Liao X, Siu MK, Au CW, Wong ES, Chan HY, Ip PP, Ngan HY, Cheung AN. Aberrant activation of hedgehog signaling pathway in ovarian cancers: effect on prognosis, cell invasion and differentiation. Carcinogenesis. 2009. 30(1):131–140.

163. Libório-Kimura TN, Jung HM, Chan EK. miR-494 represses HOXA10 expression and inhibits cell proliferation in oral cancer. Oral Oncol. 2015; 51(2):151-7.

164. Lu X, Lin F, Fang H, Yang X, Qin L. Expression of a putative stem cell marker Musashi-1 in endometrium. Histol Histopathol. 2011; 26(9):1127-33.

165. Ludwig K, Kornblum HI. Molecular markers in glioma. J Neurooncol. 2017; 134(3):505-512.

166. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Oral and intrauterine progestogens for atypical endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 12:CD009458.

167. Mansour D. Safer prescribing of therapeutic norethisterone for women at risk of venous thromboembolism. J Fam Plann Reprod Health Care. 2012; 38:148–9

168. McCausland AM, McCausland VM. Long-term Clinical Outcomes Following Resectoscopic Endometrial Ablation of Non-atypical Endometrial Hyperplasia in Women With Abnormal Uterine Bleeding. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(4):703-4.

169. Meng HM, Zheng P, Wang XY, Liu C, Sui HM, Wu SJ, et al. Over-expression of Nanog predicts tumor progression and poor prognosis in colorectal cancer. Cancer Biol Ther. 2010; 9:295–302.

170. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Baranao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. Hum Reprod. 2003; 18:1767-71.

171. Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005; 13(3):205-20.

172. Min KJ, So KA, Ouh YT, Hong JH, Lee JK. The effects of DNA methylation and epigenetic factors on the expression of CD133 in ovarian cancers. J Ovarian Res. 2012. 5(1):28.

173. Modesitt SC, Hallowell PT, Slack-Davis JK, Michalek RD, Atkins KA, Kelley SL, et al. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. Gynecol Oncol. 2015; 138:238–45.

174. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. Lancet Oncol. 2010; 11:763–71

175. Mustafa M, Lee JY, Kim MH. CTCF negatively regulates HOXA10 expression in breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 467(4):828-34.

176. Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. BMC Fam Pract. 2018; 19(1):135.

177. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2008; 358:47-54.

178. Olson JE, Sellers TA, Anderson KE, Folsom AR. Does a family history of cancer increase the risk for postmenopausal endometrial carcinoma? A prospective cohort study and a nested case-control family study of older women. Cancer. 1999; 85(11):2444-9.

179. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levon orgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. BJOG. 2014; 121:477–86.

180. Osanai M, Takasawa A, Murata M, Sawada N. Claudins in cancer: bench to bedside. Pflugers Arch. 2017; 469(1):55-67.

181. Ottevanger PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. Semin Cancer Biol. 2017; 44:67-71.

182. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. Gynecol Obstet Invest. 2011; 72:10–4.

183. Pacchiarotti A, Caserta D, Sbracia M, and Moscarini M. Expression of oct-4 and c-kit antigens in endometriosis. Fertil Steril. 2011; 95: 1171–1173.

184. Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, Meyer LA, Soliman PT, Lu KH, Ramirez PT, Ramondetta L, Bodurka DC, Westin SN. Treatment of Low-Risk Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia with the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device. Obstet Gynecol. 2018; 131(1):109-116.

185. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2013; 121:709–16.

186. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Zhou J, Claypool K, Tang DG. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2+ and ABCG2-cancer cells are similarly tumorigenic. Cancer Res. 2005. 65(14):6207–6219.

187. Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. Stem Cells. 2005; 6:752–760.

188. Pernicova I, Korbonits M. Metformin - mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:143-56.

189. Piatek S, Warzecha D, Kisielewski F, Szymusik I, Panek G, Wielgos M. Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same?. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(3):645-651.

190. Ponnusamy MP, Batra SK. Ovarian cancer: emerging concept on cancer stem cells. J Ovarian Res. 2008; 1(1):4.

191. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA. 2007. 104(3):973–978.

192. Rahadiani N, Ikeda J-I, Mamat S, et al. Expression of aldehyde dehydrogenase 1 in endometrioid adenocarcinoma and its clinical implications. Cancer Sci. 2011; 102:903-8.

193. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Guideline no. 67. [Электронный ресурс] / Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal AN, Smith PP, Gupta JK. // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists and the British Society for Gynaecological Endoscopy. - 2016. – Режим доступа: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.

194. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, Allison KH, Voigt LF, Jordan CD, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. Obstet Gynecol. 2010; 116(2 Pt 1):365-73.

195. Reijnen C, Visser NCM, Bulten J, Massuger LFAG, van der Putten LJM, Pijnenborg JMA. Diagnostic accuracy of endometrial biopsy in relation to the amount of tissue. J Clin Pathol. 2017; 70(11):941-946.

196. Renata RU. Management of endometrial hyperplasia. [Электронный ресурс] / Renata R Urban, Susan D Reed. // UpToDate, Inc. 2019. – Режим доступа: https://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia/print.

197. Rezk M, Sayyed T, Dawood R. The Effectiveness and Acceptability of Pipelle Endometrial Sampling versus Classical Dilatation and Curettage: A Three-Year Observational Study. Gynecol Obstet Invest. 2016; 81(6):537-542.

198. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature. 2007. 445(7123):111–115.

199. Rizzino A, Wuebben EL. Sox2/Oct4: A delicately balanced partnership in pluripotent stem cells and embryogenesis. Biochim Biophys Acta. 2016; 1859(6):780-91.

200. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Green-top Guideline No. 33. London: RCOG; 2014.

201. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. Hum Reprod Update. 2017; 23(2):232-254.

202. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, Pieralli A, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. Fertil Steril. 2011; 95:420–2.

203. Schayek H, Laitman Y, Katz LH, Pras E, Ries-Levavi L, Barak F, Friedman E. Colorectal and Endometrial Cancer Risk and Age at Diagnosis in BLMAsh Mutation Carriers. Isr Med Assoc J. 2017; 19(6):365-367.

204. Sénéchal C, Cottereau E, de Pauw A, Elan C, Dagousset I, Fourchotte V, Gauthier-Villars M, Lae M, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B. Environmental and genetic risk factors for endometrial carcinoma. Bull Cancer. 2015; 102(3):256-69.

205. Shan W, Wang C, Zhang Z, Gu C, Ning C, Luo X, et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2014; 25:214-20.

206. Shao R, Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2014; 33:41.

207. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and Endometrial Cancer. Recent Results Cancer Res. 2016; 208:107-136.

208. Shehmar M, Gallos ID, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levon orgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203:547.e1–10.

209. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. Obstet Gynecol. 2008; 112:465-7.

210. Signorile PG, Severino A, Santoro M, Spyrou M, Viceconte R, Baldi A. Methylation analysis of HOXA10 regulatory elements in patients with endometriosis. BMC Res Notes. 2018; 11(1):722.

211. Silva IA, Bai S, McLean K, Yang K, Griffi th K, Thomas D, Ginestier C, Johnston C, Kueck A, Reynolds RK, Wicha MS, Buckanovich RJ. Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. Cancer Res. 2011. 71(11):3991–4001.

212. Singh S, Resnick KE. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. South Med J. 2017; 110(4):265-269.

213. Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. Clin Cancer Res. 2012. 18(21):5856–5864.

214. Smith IN, Briggs JM. Structural mutation analysis of PTEN and its genotype-phenotype correlations in endometriosis and cancer. Proteins. 2016; 84(11):1625-1643.

215. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Nabavi SF, Devi KP, Loizzo MR, Tundis R, Nabavi SM. Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions. Adv Nutr. 2015; 6(4):408-19.

216. Stolyarova I.V., Minko B.A., Sirazitdinov B.R. Capabilities of three-dimensional ultrasonic angiography in specify diagnostics of endometrial carcinoma // 19 International Congress on Anti Cancer Treatment. – Paris, February 5–8, 2008. – P. 255–256.

217. Szotek PP, Pieretti-Vanmarcke R, Masiakos PT, Dinulescu DM, Connolly D, Foster R, Dombkowski D, Preffer F, Maclaughlin DT, Donahoe PK. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. Proc Natl Acad Sci USA. 2006. 103(30):11154–11159.

218. Tabatabaie A, Karimi Zarchi M, Dehghani-Tafti M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, Dehghani A. Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult and middle-aged women. Eur J Gynaecol Oncol. 2013; 34:552-5.

219. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, Gordon SA, Shimada Y, Wang TC. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. Stem Cells. 2009. 27(5):1006–1020.

220. Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M, et al. Treatment of endometrial hyperplasia with a danazol-releasing intrauterine device: a prospective study. Gynecol Obstet Invest. 2004; 58:42-8.

221. Tantbirojn P, Triratanachat S, Trivijitsilp P, Niruthisard S. Detection of PTEN immunoreactivity in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. J Med Assoc Thai. 2008; 91(8):1161-5.

222. Tas M, Kutuk MS, Serin IS, Ozgun MT, Oner G, Ozturk F. Comparison of antiproliferative effects of metformine and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. Gynecol Endocrinol. 2013; 29:311-4

223. Taylor HS, Vanden Heuvel GB, Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. Biol Reprod. 1997; 57 (6):1338–1345.

224. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, et al.; Endometrial Hyperplasia Study Group. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. J Obstet Gynaecol Res. 1997; 23:223–30.

225. Thornton EC, Von Wald T, Hansen K. Polycystic Ovarian Syndrome: A Primer. S D Med. 2015; 68(6):257-61.

226. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010; 116:160–7.

227. Tomita H, Tanaka K, Tanaka T, Hara A. Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer. Oncotarget. 2016; 7(10):11018-32.

228. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. Histopathology. 2019; 74(5):676-687.

229. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2006; 106:812–9.

230. Tzur T, Kessous R, Weintraub AY. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2017; 296(1):5-14.

231. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:36.e1-8.

232. Utida GM, Kulak J Jr. Hysteroscopic and aspiration biopsies in the histologic evaluation of the endometrium, a comparative study. Medicine (Baltimore). 2019; 98(40):e17183.

233. van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, Pijnenborg J, van der Voet LF, Dijkhuizen F, van Hoecke G, Reesink-Peters N, Veersema S, van Hooff M, van Kesteren P, Huirne JA, Opmeer BC, Bongers MY, Mol B, Timmermans A. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. BJOG. 2017; 124(2):231-240.

234. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, Timmermans A. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 197:147-55.

235. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. Drugs. 2009; 69:649-75.

236. Wang H, Jin P, Sabatino M, Ren J, Civini S, Bogin V, Ichim TE, Stroncek DF. Comparison of endometrial regenerative cells and bone marrow stromal cells. J Transl Med. 2012. 10(1):207.

237. Wang S, Pudney J, Song J, Mor G, Schwartz PE, Zheng W. Mechanisms involved in the evolution of progestin resistance in human endometrial hyperplasia - precursor of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2003; 88:108-17.

238. Wang Y, van der Zee M, Fodde R, Blok LJ. Wnt/Beta catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer. Oncotarget. 2010. 1(7):674–684.

239. Wang YC, Yo YT, Lee HY, Liao YP, Chao TK, Su PH, Lai HC. ALDH1-bright epithelial ovarian cancer cells are associated with CD44 expression, drug resistance, and poor clinical outcome. Am J Pathol. 2012. 180(3):1159–1169.

240. Wang YJ, Herlyn M. The emerging roles of Oct4 in tumor-initiating cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2015; 309(11):C709-18.

241. Wen J, Park JY, Park KH, Chung HW, Bang S, Park SW, et al. Oct4 and Nanog expression is associated with early stages of pancreatic carcinogenesis. Pancreas. 2010; 39:622–6.

242. Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, Liang MC, Contreras CM, Boren T, Shimamura T, Miller DS, Sharpless NE, Bardeesy N, Kwiatkowski DJ, Schorge JO, Wong KK, Castrillon DH. Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. PLoS One. 2009. 4(4): e5137.

243. Wise MR, Jordan V, Lagas A, Showell M, Wong N, Lensen S, Farquhar CM. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214(6):689.e1-689.e17.

244. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2011; 126:113-20.

245. Xu G, Qi F, Zhang J, Xu J, Shi T, Miao Y. Overexpression of OCT4 contributes to progression of hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. 2016; 37(4):4649-54.

246. Yap J, Gallos ID, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:266.e1–12.

247. Yilmaz E, Celik O, Simsek Y, Turkcuoglu I, Celik E, Gül M, Hascalik S, Aydin NE. c-Kit proto-oncogene expression in endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286(1):197-200.

248. Yu HC, Lin CY, Chang WC, Shen BJ, Chang WP, Chuang CM, et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25:447-52.

249. Yun Su, Qi Qiu, Xingqiao Zhang, Zhengran Jiang, Qixin Leng, Zhenqiu Liu, Sanford A. Stass, and Feng Jiang. ALDH1A1 Positive Cell Population Is Enriched in Tumor-initiating Cells and Associated with Progression of Bladder Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19(2): 327–337.

250. Zeng B, Hu J, Yuan R, Hu L, Zhong L, Kang K. Increased expression of importin13 in endometriosis and endometrial carcinoma. Med Sci Monit. 2012. 18(6):CR361–CR367.

251. Zhang L, Wan Y, Jiang Y, Ma J, Liu J, Tang W, Wang X, Cheng W. Upregulation HOXA10 homeobox gene in endometrial cancer: role in cell cycle regulation. Med Oncol. 2014; 31(7):52.

252. Zhang L, Wang DL, Yu P. LncRNA H19 regulates the expression of its target gene HOXA10 in endometrial carcinoma through competing with miR-612. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(15):4820-4827.

253. Zhang R, Jiao J, Chu H, Yang H, Wang L, Gao N. Expression of microRNA-145, OCT4, and SOX2 in double primary endometrioid endometrial and ovarian carcinomas. Histol Histopathol. 2018; 33(8):859-870.

254. Zhao RC, Zhou J, Chen KF, Gong J, Liu J, He JY, Guan P, Li B, Qin Y. The prognostic value of combination of CD90 and OCT4 for hepatocellular carcinoma after curative resection. Neoplasma. 2016; 63(2):288-98.

255. Zhong G, Wang Y, Liu X. Expression of HOXA10 in Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma and Regulation by Sex Hormones In Vitro. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(5):800-5.

256. Zhou H, Cao D, Yang J, Shen K, Lang J. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Combined With a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System or Letrozole for Fertility-Preserving Treatment of Endometrial Carcinoma and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women. Int J Gynecol Cancer. 2017; 27(6):1178-1182.

257. Zhou JY, Zhang L, Wei LH, Wang JL. Endometrial carcinoma-related genetic factors: application to research and clinical practice in China. BJOG. 2016; 123 Suppl 3:90-6.

258. Zhou X, Zhou YP, Huang GR, Gong BL, Yang B, Zhang DX, Hu P, Xu SR. Expression of the stem cell marker, Nanog, in human endometrial adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2011; 30(3):262-70.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

№	Название таблицы	
1.	Распределение пациенток по возрасту	
2.	Частота детских инфекционных заболеваний	
3.	Наследственная отягощённость пациенток онкологическими заболеваниями (у ближайших родственников)	
4.	Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток	
5.	Основные жалобы пациенток	
6.	Возраст наступления менархе	
7.	Особенности репродуктивного анамнеза у обследованных пациенток	
8.	Основные гинекологические заболевания у пациенток (сопутствующие и перенесённые)	
9.	Индекс массы тела	
10.	Балльная оценка интенсивности иммуногистохимических реакции	
11.	Методы диагностики и объём проведённых исследований	
12.	Показания для госпитализации пациенток	
13.	Распределение пациенток по возрасту	
14.	Сравнение возраста пациенток по группам	
15.	Сравнение возраста в группах методом ANOVA с поправкой Бонферрони	
16.	Относительные риски возрастных факторов в прогрессировании патологического процесса эндометрия по отношению к группе 1 (ОР, 95% доверительный интервал)	
17.	Частота инфекционных заболеваний, перенесённых пациентками в детстве	
18.	Относительные риски развития рака эндометрия - фактор инфекционные заболевания, перенесённые пациентками в детстве	
19.	Наследственная отягощённость больных онкологическими заболеваниями (злокачественные заболевания у ближайших родственников)	
20.	Относительные риски факторов «наследственной отягощённости больных онкологическими заболеваниями» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)	
21.	Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных	
22.	Относительные риски факторов «экстрагенитальных заболеваний» у обследованных больных в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)	
23.	Основные жалобы пациенток	
24.	Относительные риски факторов «клинической симптоматики» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)	
25.	Возраст наступления менархе	
26.	Возраст наступления менархе в качестве фактора прогрессирования патологии эндометрия (относительный риск)	
27.	Особенности репродуктивного анамнеза у обследованных пациенток	
28.	Относительные риски факторов «репродуктивных особенностей» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)	

29.	Основные гинекологические заболевания у пациенток (сопутствующие и перенесённые)	
30.	Относительные риски развития рака эндометрия - фактор гинекологических заболеваний в анамнезе	
31.	Частота рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у обследованных больных в анамнезе	
32.	Относительные риски развития рака эндометрия - фактор рецидивирования ГПЭ	
33.	Индекс массы тела	
34.	Относительные риски фактора «индекса массы тела» в прогрессировании патологического процесса эндометрия (ОР, 95% доверительный интервал)	
35.	Результаты ЦДК и допплерометрии сосудов матки	
36.	Относительные риски развития рака эндометрия - фактор УЗИ с ЦДК	
37.	Наиболее значимые относительные риски развития рака эндометрия - итоговые клинико-анамнестические критерии	
38.	Корреляция основных показателей с риском развития рака тела матки	
39.	Клинические коэффициенты для прогностической модели и их значимость	
40.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Claudin 3 по группам обследованных пациенток	
41.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии PTEN по группам обследованных пациенток	
42.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Ki-67 по группам обследованных пациенток	
43.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии ALDH1A1 по группам обследованных пациенток	
44.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Musashi1 по группам обследованных пациенток	
45.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии Oct4 по группам обследованных пациенток	
46.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии CD117 по группам обследованных пациенток	
47.	Иммуногистохимические показатели выявления экспрессии HOXA10 по группам обследованных пациенток	
48.	Наиболее значимые количественные показатели иммуногистохимического исследования при развитии рака эндометрия	
49.	Корреляция основных молекулярных показателей с риском развития рака эндометрия	
50.	Молекулярные коэффициенты для прогностической модели и их значимость	
51.	Коэффициенты уравнения регрессионной модели	
52.	Точность вероятности наступления события	
53.	Степени риска развития рака эндометрия у обследованных больных по группам	
54.	Проведённые варианты лечения у обследованных больных	
55.	Варианты проведённого лечения у пациенток с разной степенью риска рака эндометрия	
56.	Объём оперативного лечения у пациенток	
57.	Степень риска злокачественной трансформации в зависимости от варианта ГПЭ (с или без атипии)	