

На правах рукописи

Бабурин Дмитрий Валерьевич



**ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:



Унанян Ара Леонидович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Давыдов Александр Ильгизирович - доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор

Оразов Мекан Рахимбердыевич - доктор медицинских наук, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», профессор

Ведущая организация:

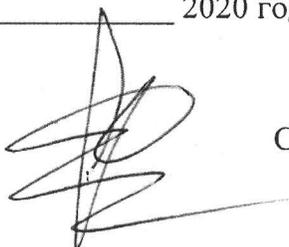
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита состоится «15» марта 2021 года в 14.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д. 37/1, и на сайте организации: <http://sechenov.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года.

Учёный секретарь ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) обусловлена высокой частотой (10-55%) их встречаемости у женщин, особенно в пременопаузальном возрасте, возможности рецидивирования и малигнизации (Макацария А.Д., 2010; Стрижаков А.Н., 2011; Сидорова И.С., 2016; Ашрафян Л.А., Подзолкова Н.М., 2017; Ищенко А.И., Давыдов А.И., 2018).

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 (Ашрафян Л.А., 2016; Ищенко А.И., 2016; Леваков С.А., 2018). 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 (Каприн А.Д., 2019; Ашрафян Л.А., Чиссов В.И., 2020).

Однако до настоящего времени 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 (Леваков С.А., Давыдов А.И., 2016; Оразов М.Р., 2018; Зуев В.М., Коган Е.А., Унанян А.Л., 2019).

Современный уровень развития молекулярной медицины позволил осуществить значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных в онкогенезе и при патологических процессах эндометрия (Сухих Г.Т., 2011; Сидорова И.С., Ашрафян Л.А., Коган Е.А., Киселёв В.И., 2014; Sénéchal C., 2015; Zhou J.Y., 2016).

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

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 опухолей (Gurung S., 2015; Carvalho M.J., Giannone G., 2019); 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.

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 (Чернуха Г.Е., 2015; Ищенко А.И., Оразов М.Р., Унанян А.Л., 2016; Renata RU., 2019).

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.

Степень разработанности темы исследования

Изучением гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе заняты многие отечественные и зарубежные учёные (Сидорова И.С., Стрижаков А.Н., 2014; Адамян Л.В., Ашрафян Л.А., Gressel G.M., 2015; Wise M.R., 2016; Давыдов А.И., Оразов М.Р., 2018).

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

Ранее были предложены различные прогностические модели для оценки вероятности злокачественной трансформации ткани эндометрия (Шубин Л.Б., 2003; Власов Р.С., 2011), однако исследования проводились преимущественно у женщин репродуктивного возраста и без аналитического сопоставления сочетанных клинических, морфологических, клеточных и молекулярных факторов риска.

Цель

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

Задачи

1. Выявить наиболее значимые клиничко-anamнестические 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 патогенетически 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.

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) в зависимости от морфологического варианта патологического процесса эндометрия у пациенток пременопаузального возраста.

Выделены наиболее значимые клиничко-патогенетические факторы риска и определена их роль в развитии злокачественной трансформации эндометрия на основании статистического анализа и синтеза клиничко-anamнестических, и молекулярно-биологических показателей пролиферации и стволовых клеток.

Разработан способ определения персонализированного риска злокачественной трансформации эндометрия (низкий, высокий) на основании выявленных клинических,

инструментальных, морфологических и молекулярно-биологических 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 проведённой работы установлена прогностическая значимость иммуногистохимических маркёров стволовых клеток при патологических процессах эндометрия.

Выявленные клинико-патогенетические факторы риска развития злокачественной патологии эндометрия у женщин пременопаузального возраста позволяют формировать группу повышенного онкологического риска, создавая основу для дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток.

Обоснована тактика дифференцированного ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, способствующая профилактике онкологических процессов.

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 проводили с помощью кюретки Pipelle de Cornier 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 имени академика А.И. Струкова института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ под руководством зав. кафедрой – д.м.н., профессора, 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 и с атипией.

Оценка экспрессии Ki-67, PTEN, маркёров стволовых клеток ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117,

НОХА10 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», StatSoft Inc.

Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывалась по формуле:

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

где: e - основание натурального логарифма и равно 2,718

$$z = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + \dots$$

X_1 – значения независимых переменных, b_1 – коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, а – 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-anamnestических 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 УЗИ с ЦДК, СПКЯ, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2 типа, ожирение ($ИМТ \geq 30$), сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощённость онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь;

2. Экспрессия маркёров стволовых клеток ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, НОХА10, 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;

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.

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).

Личный вклад автора

Автором проанализированы и обобщены сведения литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн и программа исследования, уточнены цели и задачи, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Вклад автора является определяющим на всех этапах проводимого исследования и состоит в самостоятельном сборе фактического материала, проведении исследований, участии в диагностике и лечении больных, статистической обработке и анализе данных, их систематизации и интерпретации, подготовке научных работ к публикации и непосредственном внедрении результатов исследования в практику.

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 отделений клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева УКБ№2 Клинического Центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, используются при осуществлении педагогического процесса на кафедрах:

- акушерства и гинекологии №1
- патологической анатомии имени академика А.И. Струкова

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского 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, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 258 литературных источников (из них 45 отечественных и 213 зарубежных). Диссертация изложена на 179 страницах, содержит 57 таблиц, 32 графика и 12 фото.

Полнота опубликования в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ (7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и 1 статья в журнале индексируемом международной реферативной базой 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».

Содержание работы

В настоящее исследование были включены 191 пациентка пременопаузального возраста, обратившихся в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, А.И. Ищенко) за период 2013-2017гг.

Средний возраст больных составил $47,3 \pm 4,4$ лет.

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 заболевания, тяжёлый сахарный диабет, почечная и печёночная недостаточность, острый тромбоз), верифицированные злокачественные процессы (кроме рака эндометрия), полип эндометрия и/или эндоцервикса, патологические образования яичников.

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от морфологического заключения. 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.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей у обследованных больных в зависимости от вида патологического процесса эндометрия, провели тщательный сравнительный анализ полученных клинических показателей в группах пациенток. Для всех клинико-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия, который представляет собой показатель отношения частоты рака эндометрия среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определённому воздействию факторов риска, и показывает силу связи между воздействием и заболеванием. 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% ($p < 0,05$).

Анализ наследственной отягощённости пациенток выявил повышение частоты встречаемости злокачественных заболеваний (в том числе и опухолей репродуктивной системы) у родственников 1 линии родства, 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 ряда публикаций (Emmi I., 2008; Sénéchal C., 2015; Zhou J.Y., 2016; Schayek H., 2017) опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречаются у четверти пациенток с заболеваниями эндометрия.

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 ОР имели место при гипертонической болезни (ОР-3,25) и сахарном диабете (ОР-4,87).

При исследовании частоты ожирения также 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 ($p < 0,05$).

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 перименопаузе (Бохман Я.В., 1989г; Серов В.Н., 2006; Прилепская В.Н., 2014; Sénéchal C., 2015; Wise M.R., 2016).

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%). Расчёт ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в развитии рака эндометрия: 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 (Epplein M., 2008; Koskas M., 2014; Wise MR., 2016; Kuribayashi Y., 2017; Renata R.U., 2019).

УЗИ с ЦДК при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях ($V_{max} = 0,35 \pm 0,07$ м/сек, $V_{min} = 0,17 \pm 0,1$ м/сек). Индекс резистентности (IR med) также статистически отличался только при раке эндометрия ($0,3 \pm 0,04$) по сравнению с аналогичным показателем у больных первой группы ($0,57 \pm 0,44$). В нашем исследовании статистически значимым оказалось сочетание низкого индекса резистентности с выраженным кровотоком, которые имели место у 20 (87%) пациенток при злокачественных поражениях матки (ОР-9,28), что согласуется с данными других авторов, указывающих на низкий индекс резистентности и выраженный кровоток в эндометрии как маркёр злокачественного процесса (Machtinger R., 2005; Столярова И.В., 2008; Epstein E., et al., 2018).

Частота рецидивирования гиперпластических процессов в анамнезе была достоверно выше в 4-й группе (1-2 рецидива – 26%, 3-4 – 13%), что, вероятно, свидетельствует о резистентности гиперплазии к проводимой ранее терапии у данной категории больных, а

также об их высоком пролиферативном потенциале. Показатель ОР (рецидивирование) в 4 группе - 12,52, а во 2 группе - 2,37 ($p < 0,05$), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия.

Полученные нами показатели частоты рецидивирования гиперпластического процесса согласуются с данными, представленными в Green-top Guideline No.67 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.

При обследовании пациенток были обнаружены сопутствующие гинекологические заболевания. Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюдались в группах с атипической гиперплазией 30 (54,5%) и раком тела матки 14 (61%), что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующихся через механизмы межклеточных взаимодействий посредством влияния факторов роста.

Признаки синдрома поликистозных яичников наблюдались чаще у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (16,4% и 21,4% соответственно) по сравнению с больными второй 11 (13,6%) группы. СПКЯ в качестве фактора риска развития ГПЭ и рака тела матки подтверждена в других исследованиях (Chandra V., Charalampakis V., 2016; Renata R.U., 2019).

Выявленные показатели ОР среди сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердили правомочность выбора сопутствующих миомы и/или аденомиоза (ОР-3,9), СПКЯ (ОР-7,22), в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

Однако наличие только лишь клинико-anamнестических 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 вкупе с вышеуказанными клиническими факторами риска.

Для морфологической диагностики всем пациенткам с подозрением на патологический процесс эндометрия на первом этапе проводили аспирационную биопсию эндометрии, при получении отрицательного результата дополнительно проводилась офисная гистероскопия. Аспирационная биопсия эндометрия - адекватный первый шаг при подозрении на патологический процесс эндометрия.

По данным Practice Bulletin no. 128. (American College of Obstetricians and Gynecologist) при получении отрицательного результата проведённой аспирационной биопсии у женщин с

подозрением на гиперпластический процесс или рак эндометрия целесообразно дальнейшее проведение гидросонографии или гистероскопии.

Морфологическое исследование биопсийного материала (эндометрий) позволило выявить гиперплазию с атипией и без, аденокарциному эндометрия. Мы полагаем, что эндометриальная гиперплазия может рассматриваться как последовательный спектр пролиферативных изменений, постепенно возрастающих в своей морфологической выраженности от гиперплазии без атипии до атипической гиперплазии. Следует отметить, что вышеуказанной точки зрения придерживается и ряд других авторов (Сметник В.П., 2008; Коган Е.А., 2016; Erdem B., 2018; Travaglini A., Доброхотова Ю.Э., 2019).

Основной ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остаётся гистологическое исследование. В то же время морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия разноречивы и во многом субъективны.

Патологические процессы эндометрия ещё до патоморфологических изменений характеризуются нарушением молекулярной архитектоники, что требует применения в клинической медицине новых технологий, с внедрением которых появилась необходимость в уточнении и пересмотре ряда концептуальных аспектов, касающихся проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний эндометрия (Armstrong A.J., 2012; Giuntoli R., 2014; Tzur T., Sanderson P.A., 2017).

В связи с чем, нами были проведены исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия, которые осуществлялись путём иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркера пролиферации Ki-67 при гиперплазии эндометрия без атипии, гиперплазии эндометрия с атипией, высокодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии.

Правильно выбранная комбинация маркеров может отражать патобиологическую сущность гиперпластического процесса эндометрия и в комплексе с традиционным морфологическим методом применяться в практической деятельности врача, расширяя представления о течении заболевания.

В нашем исследовании уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin 3 снижается на мембранах клеток и отмечается повышение его цитоплазматического уровня в ряду: гиперплазии без атипии (3,5 и 0,8), гиперплазия с атипией (2,5 и 1,5), рак эндометрия (0,7 и 3,5), ($p < 0,05$), соответственно.

Изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе (Osanaï M., 2017).

Фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homologue) имеет выраженную структурную гомологию с цитоскелетным белком тензином и на сегодняшний день считается общепризнанным опухоль-супрессорным белком, регулирующим процессы клеточного деления и апоптоза (Smith I.N., 2016; Bian X., Lee Y.R., 2018).

Нами выявлено, что уровень экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии (82,7% и 82,2%), гиперплазия с атипией (46% и 45%), рак эндометрия (10% и 7%), ($p < 0,05$).

Согласно мнению Сакмак Н. (2009г.), 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.

При оценке показателя Ki-67, нами было выявлено его возрастание как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии (21,3% и 34,9%), гиперплазия с атипией (45,1% и 55%), рак эндометрия (47,2% и 88,1%), ($p < 0,05$). Результаты исследования уровней экспрессии Ki-67 свидетельствуют о статистически значимом повышении его уровня при раке эндометрия ($p < 0,05$). Многие другие работы также свидетельствуют о Ki-67, как универсальном маркёре пролиферации (Унаниян А.Л., 2011; Коган Е.А., Gurda G.T., 2014).

Итак, результаты иммуногистохимических исследований с оценкой уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN, маркёра плотных межклеточных контактов Claudin 3, а также маркёра пролиферации Ki-67 при нормальном эндометрии, гиперпластических процессах и раке эндометрия свидетельствуют об определённых молекулярно-биологических закономерностях в патогенезе патологических процессов эндометрия, указывающих, в первую очередь, на возрастании пролиферативной активности в ряду от простой гиперплазии до рака эндометрия.

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.

Обращает на себя внимание, что изучение путей передачи сигналов участвующих в самообновлении и поддержании зрелых стволовых клеток, может указывать на происхождение раковых клеток из стволовых (Giannone G., 2019).

Присутствующие в опухолевой ткани клетки, обладающих свойствами side population (SP), принято называть раковыми стволовыми клетками (Cancer Stem Cells) (Carvalho M.J., 2019).

Cancer Stem Cells (CSC) определяется как «клетка внутри опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и даёт начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» (Kong F.F., 2017).

В настоящее время считается, что CSC играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака различных локализаций (Alvero A.B., Wingo S.N., Takaishi S., 2009; Gargett C.E., 2016; Ottevanger P.B., 2017).

CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая рак эндометрия (Gargett C.E., 2006; Friel A.M., 2008; Carvalho M.J., 2015; Kong F.F., 2017).

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 опухолевых заболеваний (Bapat S.A., Giuffrida D., 2010; Fabian A., 2013).

Проведённый нами тщательный анализ современных данных литературы позволил выделить ряд наиболее перспективных маркёров CSC - ALDH1A1, MUSASHI, Oct4, CD117, NOXA10, которые были исследованы в настоящей работе.

Согласно данным нашего исследования в ткани эндометрия в ряду от простой гиперплазии до рака эндометрия отмечено стабильное возрастание уровня экспрессии 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 20,2 (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.

В одном из исследований была выявлена высокая активность ALDH1 сопряжённая с плохим прогнозом при аденокарциноме эндометрия (Rahadiani N., 2011). 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) (Rahadiani N. и др., 2011).

В нашей работе было установлено, что в исследованных препаратах ткани эндометрия % экспрессии маркёра Musashi1 (выявляемого на поверхности ядерной мембраны) стабильно возрастал при появлении клеточной атипичности ткани, так в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипичности его уровень был близок к 0, в группе атипичной гиперплазии эндометрия он в среднем равнялся - 4,3%, и резко возрастал при раке эндометрия, составляя - 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.

Роль Musashi1 в CSC может быть связана с аномальными механизмами клеточного цикла и апоптоза, как показали Gotte и др. (Gotte M., 2011) Musashi1 модулирует пути развития клетки и её апоптоза через факторы стволовости Notch-1, Hes-1 и p21WAF1/CIP1 в эндометриальной карциноме. Эти исследования свидетельствуют о Musashi1 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 (Wang Y.J., 2015).

В проведённом нами исследовании иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия всех пациенток выявило стабильное увеличение уровня экспрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель приближался к 0, в группе гиперпластического процесса эндометрия без атипичности он имел крайне малое выражение, в группе атипичной 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 (Peng, S., 2010; Wu, Y., 2011; Zhang R., 2018). В работе, проводившей оценку экспрессии маркёров стволовости в образцах аденокарциномы эндометрия, была выявлена экспрессия 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 (Zhou X., 2011).

CD117 (KIT) - цитокиновый рецептор, экспрессирующийся на поверхности гематопозитических и некоторых других стволовых клеток, а изменённые формы рецептора

ассоциированы с некоторыми типами рака, являясь рецептором для стволового фактора роста, т.н. лиганда "c-kit" (Hu J., 2011; Yilmaz E., 2012; Figueira M.I., 2017).

При проведении окрашивания препаратов эндометрия от пациенток включённых в наше исследование антителами к CD117 было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии этого маркера 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%, 0,23%, 18,3%, 17,6% в 1-4 группах соответственно), в то время как в цитоплазме эпителия уровень окраски был близок к 0.

В работе Куо S. и Kato K. (2015) опухолевые стволовые клетки эндометрия рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени, а маркер CD117 может быть использован для их идентификации.

В нашем исследовании экспрессия НОХА10 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 НОХА10 была близка к нулю, резко возрастая при атипической гиперплазии (20,9%), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток оставался сопоставим с 3 группой и имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем - 18,5%.

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 (Куо S., 2011) и, как считается, могут лежать в основе эндометриального канцерогенеза.

Berry N.B. и Varat S.A. 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.

В целом, направление таргетной терапии при заболеваниях эндометрия находится ещё на начальном этапе развития и диктует необходимость проведения дальнейших исследований,

подтверждающих их эффективность. В то же время, оценка молекулярных показателей в прогнозировании течения патологических процессов эндометрия требует внедрения уже в настоящее время.

Нами с целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия, были проанализированы суммарные клинико-патогенетические показатели.

Было доказано, что изученные молекулярные маркёры могут быть использованы в качестве ранних прогностических критериев атипичской гиперплазии и рака эндометрия.

Проведённый ROC-анализ выявил пороговые значения количественных показателей в качестве прогностических факторов развития рака.

Далее был проведён корреляционный анализ Спирмена, в результате которого определена степень зависимости риска развития рака эндометрия (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 эти показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

Были рассчитаны коэффициенты клинических и молекулярных показателей для создания окончательной математической модели, прогнозирования риска 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)

$z = -37,250 + 0,924 * X1 + 0,363 * X2 + 0,384 * X3 + 1,120 * X4 + 0,156 * X5 + 1,390 * X6 + 0,114 * X7 + 0,629 * X8 + 0,508 * X9 + 2,543 * X10 + 1,073 * X11 + 1,750 * X12 + 0,573 * X13 + 0,105 * X14 + 2,092 * X15 + 1,164 * X16 + 0,637 * X17 + 0,473 * X18$ (* - 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 (Horn L.C. et al., 2004) о частоте злокачественной трансформации эндометрия при неатипической и атипической гиперплазии.

Для практического применения данной математической прогностической модели нами была использована компьютерная программа в среде Excel. 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%.

Мы полагаем, что на современном этапе определяющее значение в выборе лечебной тактики должно иметь морфологическое заключение, подкреплённое данными молекулярно-биологических исследований, которые нивелируют возможную ошибку патоморфолога при оценке степени тяжести тех или иных морфологических изменений, а в ряде случаев опережают эти изменения.

Именно интегральный анализ данных клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований даёт результативную возможность ранней диагностики и прогнозирования характера течения заболевания.

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 у 4 больных 3 группы. Высокая степень риска развития рака эндометрия имела место у 2 женщин группы сравнения, 16 больных из 2 группы, и у 51 женщины с атипической гиперплазией эндометрия.

Всем исследованным пациенткам было проведено медикаментозное 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 и рядом других факторов.

К применению абляции эндометрия относились настороженно, так как многочисленными исследователями доказана возможность асимптомного существования остаточных участков эндометрия и вероятность их последующей малигнизации. 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, выполненных в гинекологической клинике университета «Western Ontario» (London, Ontario, Canada). Данные авторов показывают, 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 (Edris F., 2004; McCausland A.M., 2015; Давыдов А.И., 2017).

Пациенткам, у которых был выявлен гиперпластический процесс эндометрия без атипии (II группа) проводилась консервативная терапия согласно современным клиническим рекомендациям и стандартам лечения, длительность лечения варьировала от 6 до 12 месяцев согласно рекомендациям RCOG Guideline No. 67.

В случаях консервативного лечения атипичской гиперплазии эндометрия применяли синтетические Гестагены либо ЛНГ-ВМС (RCOG Guideline No.67).

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. В нашем исследовании после проведённого лечения всем пациенткам производилась аспирационная пайпель-биопсия эндометрия каждые 3 месяца до достижения гистологических критериев отсутствия признаков гиперпластического процесса эндометрия.

В случае проведения консервативной терапии при атипичской 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. Определение критериев эффективности консервативной терапии соответствовало рекомендациям RCOG Guideline No.67.

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 процесса; есть рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения; сохраняется симптоматика маточных кровотечений; женщина отказывается от наблюдения, проведения исследований и выполнения медицинских рекомендаций. Аналогичная тактика рекомендована в европейском Гайдлайне по ведению гиперпластических процессов эндометрия (RCOG Guideline No. 67).

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 медикаментозная терапия оказалась эффективной.

Также, 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.

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ целесообразно включение определения уровней иммуногистохимических маркёров плюрипотентных клеток с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития рака эндометрия и соответственно дальнейшего дифференцированного подхода к лечению.

Таким образом, современная стратегия прогнозирования онкопатологии органов репродуктивной системы - междисциплинарный подход, основанный на использовании клинко-диагностических, морфологических и молекулярных исследований с выявлением ранних генетических, эпигенетических, клеточных маркёров, в том числе и маркёров опухолевых стволовых клеток.

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.

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 вовлечённости 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 научно обоснованно 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, клиничко-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 перименопаузальном 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 перименопаузальном 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, pages 649–656.