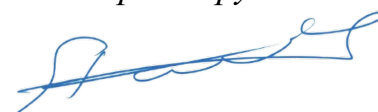


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М.СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Алиева Фидан Тарлан кызы

**Прогностическое значение современных методов исследования при  
патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Брюнин Дмитрий Викторович

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1. Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде .....	15
1.2. Особенности патологии эндометрия в постменопаузальном период. ....	30
1.3. Особенности микробиологического спектра при патологических процессах эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах .....	33
1.4. Диагностическая значимость трансформирующего фактора роста бета-1, фактора некроза опухоли альфа и гликоделина А при патологии эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах .....	35
1.5. Диагностическая информативность люминисцентной спектроскопии и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS) .....	38
1.6. Особенности морфологического исследования при патологии эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах .....	40
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ .....	47
2.1. Характеристика клинического материала .....	47
2.1.1. Клиническая характеристика пациенток в пременопаузе .....	47
2.1.2. Клиническая характеристика пациенток в постменопаузальном периоде .....	52
2.2. Методы обследования пациенток .....	57
2.3. Статистические методы исследования .....	65
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	67
3.1. Клинические проявления патологии эндометрия и частота их встречаемости в пре- и постменопаузальном периодах .....	67
3.2. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в пре- и постменопаузе .....	70

3.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в пременопаузальном периоде .....	70
3.2.2. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в постменопаузальном периоде .....	72
3.3. Результаты гормональных исследований в пре- и постменопаузальном периодах .....	73
3.4. Результаты микробиологического исследования содержимого полости матки при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах .....	75
3.5. Особенности изменений показателей гликоделина А, трансформирующего фактора роста бета-1 в плазме крови и уровней трансформирующего роста бета-1 и фактора некроза опухоли альфа в биопсийном материале при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах .....	79
3.5.1. Результаты определения показателей трансформирующего фактора роста бета-1 и гликоделина А в плазме крови при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах .....	79
3.5.2. Результаты определения уровней трансформирующего фактора роста бета-1 и фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах .....	80
3.6. Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах .....	82
3.7. Результаты экспресс-диагностики патологии эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния у пациенток пре- и постменопаузе .....	88
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	95
ВЫВОДЫ .....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются гинекологической патологией, которые с увеличением возраста женщины встречаются с большей частотой.

Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза ГПЭ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза). Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из основных причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [37,54].

Немаловажная роль в развитии ГПЭ принадлежит нарушениям жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогенных гормонов (эстрон) путем ароматизации андрогенов (андростендион). Накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме и, таким образом, продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия [15,18,26,37,73].

По данным зарубежной литературы, причиной ГПЭ у женщин в постменопаузе может служить повышенная активность коры надпочечников, проявляющих свою активность выработкой андрогенных стероидов, которые способны оказывать влияние на гормонально-чувствительные ткани вследствие их конверсии в эстрон [37,109,145].

Факторами риска развития гиперпластических процессов эндометрия являются: перименопаузальный период, отсутствие беременности в анамнезе, нерегулярный менструальный цикл в периоде репродуктивного здоровья, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевание щитовидной железы, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), курение, хронический эндометрит, неблагоприятный семейный анамнез по

неопластическим процессам гениталий. Однако установить четкую причинно-следственную связь между каждым из факторов риска и риском патологии эндометрия до сих пор не удается. [7,37,50,154].

По гистологической классификации ACOG Committee Opinion (2012) эндометриальная интраэпителиальная неоплазия может быть установлен при наличии двух диагностических признаков: атипии и уменьшения стромального и железистого компонентов [113,182].

В 2014 году ВОЗ была принята классификация гиперплазии эндометрия, обновленная в 2020 году с внедрением 3 биомаркеров (Pax2, Pten,  $\beta$ -catenin), которые с высокой точностью позволяют проводить диагностику атипической гиперплазии эндометрия.

Согласно этой классификации различают 2 категории гиперплазии эндометрия:

- гиперплазия без атипии;
- атипическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная гиперплазия эндометрия [81,195].

Постменопаузальный период сопровождается физиологической гипоэстрогенией на фоне истощения фолликулярного аппарата яичников и апоптоза половых клеток [29]. Установлено, что к 2030 году в постменопаузальном периоде будет находиться 1 млрд 200 млн женщин [24,49].

По данным Честновой Г.П. [40], частота диффузной гиперплазии в постменопаузе составляет 27,6%. Бессимптомное течение полипов эндометрия отмечается в среднем 73,3%. При этом частота аденокарциномы эндометрия находится в пределах 1%.

Исследования, проведенные Лысенко О.В. [34] позволили установить, что в постменопаузальном периоде, по сравнению с репродуктивным, в 10 раз чаще встречается полип эндометрия, в 5,5 раз чаще хронический эндометрит. Установлено, что наличие хронического эндометрита является предиктором развития гиперпластических процессов эндометрия [11,14,34,164,165].

В литературе имеются ограниченные сведения относительно частоты встречаемости различных форм патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах. Следует отметить, что у женщин с кровянистыми выделениями в перименопаузе отмечается низкая частота патологии эндометрия. По данным гистологического исследования соскоба эндометрия у пациенток в возрасте 45-50 лет частота пролиферации эндометрия составила 27,7%, нарушения пролиферации эндометрия 10,2%, наличия секреторного эндометрия 26,7%, атрофического эндометрия 3%, базального эндометрия 3%, полипа эндометрия 17,5%, хронического эндометрита 6,9%, гиперплазии эндометрия без атипии 4%. При этом гиперплазия эндометрия с атипией и карциномой эндометрия не наблюдались [62,138,154,155,161].

По результатам гистологического исследования соскоба эндометрия у женщин с кровянистыми выделениями в постменопаузе установлено, что частота пролиферативного эндометрия составила 19,35%, секреторного эндометрия 12,9%, заболеваний, вызвавших пролиферацию эндометрия – 6,45%, наличие атрофического эндометрия - 25,8%, гиперплазии эндометрия – 19,35%, карциномы эндометрия – 9,67%, хронического эндометрита – 6,45%. Авторы полагают, что проведение гистопатологического исследования эндометрия у женщин в пери- и постменопаузальном периоде позволяет своевременно выявить раннюю атипическую гиперплазию и рак эндометрия, что существенно отражается на качестве и продолжительности жизни женщины [89,118].

Современные научные исследования позволили определить, что при толщине эндометрия менее 6 мм, по данным трансвагинальной сонографии, у больных с кровянистыми выделениями в перименопаузе органическая патология не обнаружена. Частота локальной патологии эндометрия увеличивается с увеличением толщины эндометрия более 14 мм. В то же время авторы полагают, что наличие кровянистых выделений в пери- и постменопаузе при толщине эндометрия более 6 мм является показанием к гистероскопии, как золотого стандарта в диагностике локальной патологии эндометрия [8,126,127,139,167].

Следует отметить, что несмотря на многообразие научных работ, научные сведения об информативности современных методов исследования при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах ограничены и противоречивы.

В современной литературе имеются единичные данные об информативности и прогностической значимости метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР, SERS) позволяющий достаточно быстро и неинвазивно выделить больных для проведения дальнейшего обследования, определением онкомаркеров и проведением морфологического исследования [156].

Является актуальным изучение диагностической значимости уровней ТФР- $\beta$ 1, ФНО- $\alpha$  и ГДА при патологии эндометрия в пре- и постменопаузе.

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение неинвазивного метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния и их прогностического и диагностического значения при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах, что может позволить в дальнейшем скорректировать профилактические и противорецидивные мероприятия, снизить частоту возникновения патологии эндометрия.

### **Степень разработанности темы исследования**

Одним из важных методов диагностики гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде с патологическими маточными кровотечениями является трансвагинальная сонография [2,61,91,152,171,197].

Является золотым стандартом проведения гистероскопического исследования с последующим отдельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и проведением гистологического исследования [31,32,57,72,106,127,133,155].

Проведенные научные исследования позволили установить, что применение гистероскопии у больных с клиническими проявлениями патологии эндометрия в перименопаузальном периоде является высокочувствительным диагностическим

методом, позволяющим проводить прицельную биопсию эндометрия и оценить эффективность проводимой терапии внутриматочных патологий [9,18,20,24,45,71,103,154].

В современных условиях является научно обоснованным внедрение в практику новых диагностических и прогностических методов выявления патологии эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, что и определило цель настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования явилось определение значения современных методов исследования при прогнозировании патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

### **Задачи исследования**

1. Изучить диагностическое и прогностическое значения уровней трансформирующего фактора роста бета 1 и гликоделина А в плазме крови при патологии эндометрия у женщин в пре- и постменопаузальном периодах.

2. Определить диагностическое и прогностическое значения трансформирующего фактора роста бета 1, фактора некроза опухоли альфа в тканях при патологии эндометрия у женщин в пре- и постменопаузальном периодах.

3. Изучить возможность использования спектрального анализа плазмы крови с целью прогнозирования патологических состояний эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

4. Исследовать взаимосвязь между спектральными характеристиками плазмы крови, уровнем биомаркеров и особенностями морфологических изменений при патологии эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах.



5. На основании полученных данных разработать алгоритм ведения женщин пре- и постменопаузального возраста для выявления патологии эндометрия.

### **Научная новизна**

Впервые были исследованы спектральные характеристики метода ПУРР плазмы крови при различных видах патологии эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, и их соответствие нозологическим формам, что подтверждено патоморфологическим исследованием.

Установлена прогностическая и диагностическая значимость трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР- $\beta_1$ ) и гликоделина А (ГДА) в плазме крови в пременопаузальном периоде и экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в тканях эндометрия в постменопаузальном периоде.

Определено, что снижение уровня ТФР- $\beta_1$  и повышение уровня ГДА в плазме крови являются важным прогностическим критерием развития патологии эндометрия в пременопаузальном периоде. Наличие характерных спектров ПУРР в плазме крови и увеличение экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в тканях эндометрия является диагностическим критерием патологии эндометрия в постменопаузальном периоде.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм ведения пациенток в пре- и постменопаузальном периодах с целью прогнозирования и ранней диагностики патологических процессов эндометрия.

### **Теоритическая и практическая значимость работы**

Метод ПУРР в плазме крови у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах с высокой вероятностью, и это подтверждено патоморфологическим исследованием, диагностирует патологию эндометрия, что позволяет рекомендовать его как скрининговый экспресс-метод в диагностике и

прогнозировании развития различных патологических процессов эндометрия данных возрастных групп пациенток.

Полученные данные позволили определить прогностическую и диагностическую значимость уровней ТФР- $\beta_1$ , ГДА в плазме крови и экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в тканях эндометрия при патологических процессах эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

В процессе настоящего исследования установлено, что регистрация усредненных спектров ПУРР в совокупности с определением ТФР- $\beta_1$  и уровня ГДА в плазме крови является комплексом диагностических мероприятий при прогнозировании развития патологии эндометрия у пациенток пременопаузального периода.

Наличие усредненных спектров ПУРР в плазмы крови и увеличение экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в тканях эндометрия является методом диагностики патологии эндометрия в постменопаузальном периоде.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

В исследование вошли 171 пациентка, находящихся в пре- и постменопаузальном периодах.

Пациентам, включенным в данное исследование, были проведены клинические, функциональные, гормональные, молекулярно-биологические, микробиологические, эндоскопические, гистологические исследования.

Впервые был применен экспресс метод диагностики патологии эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР, Surface-Enhanced Raman Scattering, (SERS)).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациенток в пременопаузе патология эндометрия, в отличие от постменопаузального периода, сопровождается достоверным системным снижением трансформирующего фактора роста бета 1 и повышением гликоделина А в плазме крови. В постменопаузальном периоде, в свою очередь, отмечается достоверное увеличение экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия.

2. Поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние в плазме крови в пре- и постменопаузальном периодах позволяет с высокой точностью диагностировать патологию эндометрия (полип эндометрия - 83%, гиперплазию эндометрия - 64%), при этом специфичность достигает 91%, что позволяет рассматривать его как экспресс-метод диагностики патологии эндометрия.

3. Комплексное обследование, включающее проведение Рамановской спектроскопии и определение уровней трансформирующего фактора роста бета 1, гликоделина А в плазме крови, позволяет достоверно прогнозировать развитие патологии эндометрия у пациенток в пременопаузе.

4. На основании спектральных характеристик плазмы крови по данным поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния и показателей биомаркеров разработан алгоритм ведения пациенток, находящихся в пре- и постменопаузальном периодах.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, отрасли наук: медицинские науки, а также области исследования согласно пунктам 4 и 6 паспорта специальности.

## Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования обеспечена, прежде всего, достаточным клиническим материалом, применением современных методов исследования, а также подтверждена статистическим анализом.

Клинические, лабораторные, функциональные, гормональные, микробиологические, эндоскопические исследования были проведены в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Молекулярно-биологическое исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Морфологическое исследование проводилось в Институте клинической морфологии и цифровой патологии, в централизованном патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Спектроскопическое исследование проводилось в Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева (Самарский университет), Самара, Российская Федерация.

Полученные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на Научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 6-8 октября 2021).

Апробация работы состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 24 мая 2023 г.).

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными клиниками акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения №259 от 16.05.2023г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Акушерство и гинекология» (Акт внедрения №264 от 16.05.2023г.).

## **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования. Набор клинического материала автор проводил в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автором в полном объеме проведен отбор, ведение пациенток в пред-, послеоперационном периоде, выполнялись эндоскопические операции, забор биоматериалов (периферическая кровь, ткани эндометрия), транспортировка их в лаборатории для проведения последующих исследований, включая молекулярно-биологический и метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества. Автором самостоятельно проведен поиск, анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме

диссертации, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемый в международной базе Scopus; 3 иные публикации по результатам исследования; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 36 таблиц, 11 рисунков, 3 схем. Список литературы состоит из 202 источников (57 на русском языке, 145 на английском языке).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Особенности патологии эндометрия в перименопаузальном периоде

Перименопаузальный период – период снижения функциональной активности яичников, предшествующий наступлению менопаузы, длительность которой составляет несколько лет и охватывает период от 40 до 50 лет [168].

Перименопаузальный период характеризуется задержкой развития фолликулов, увеличением числа атретических фолликулов, недостаточностью лютеиновой фазы, снижением уровня прогестерона, увеличением частоты ановуляторных циклов и колебанием уровня эстрогенов [168].

Перименопаузальный период является переходным периодом в жизни женщины, который характеризуется началом инволютивных изменений и нарушением гормональной регуляции женской репродуктивной системы, а также многообразием нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов. Вместе с тем, в перименопаузальном периоде, наряду с закономерными изменениями, связанными с физиологическим снижением функции гормонопродуцирующих и гормонозависимых органов, достаточно часто возникают нарушения, приводящие к патологическим, чаще всего гиперпластическим, процессам в эндометрии, которые проявляются, в первую очередь, дисфункциональными маточными кровотечениями [77,124,154,155, 197,198].

С учетом высокой частоты сопутствующих заболеваний и обменных нарушений у женщин, находящихся в перименопаузальном периоде, возрастает риск развития предраковых процессов, таких как атипичная гиперплазия эндометрия, и рака эндометрия, что также проявляется аномальными маточными кровотечениями [83,129,131,176].

По данным Pennant M.E., et al. [155] наличие патологических маточных кровотечений в перименопаузе существенно увеличивает риск развития рака эндометрия. Авторами установлено, что в перименопаузе на 100 000 женщин

приходится 9 больных с раком эндометрия, а наличие патологических маточных кровотечений в пременопаузе существенно увеличивает риск развития рака эндометрия.

Факторами риска развития рака эндометрия в пременопаузальном периоде являются гиперпластические процессы эндометрия, ожирение, синдром поликистозных яичников, ановуляция, наличие бесплодия в анамнезе, сахарный диабет 2 типа [122,154].

Установлено, что в пременопаузе на 100 000 женщин приходится 9 больных с раком эндометрия. Факторами риска развития рака эндометрия в пременопаузальном периоде являются гиперпластические процессы эндометрия, ожирение, синдром поликистозных яичников, ановуляция, наличие бесплодия в анамнезе, сахарный диабет 2 типа. Атипичная гиперплазия эндометрия также является фактором высокого риска развития рака эндометрия и показанием для проведения гистерэктомии [8,62,86,105,110,173].

Причина рецидивирующего маточного кровотечения в пременопаузальном периоде, увеличивающий риск развития рака эндометрия не установлены.

По данным Giannella L, et al. [154], причинами маточных кровотечений в пременопаузальном периоде могут быть органические (структурные) и неорганические (неструктурные) изменения.

По классификации FIGO причинами маточных кровотечений по системе PALM-COEIN являются: полип, аденомиоз, лейомиома, малигнизация (PALM), а также наличие коагулопатии, овуляторной дисфункции, эндометриальных, ятрогенных, либо не классифицированных причин (COEIN) [109].

У больных с маточными кровотечениями в пременопаузе отмечается высокая частота гипертонической болезни (17,1%), ожирения (22,1%), бесплодия (15%), курения (29,6%). У 3,75% в семейном анамнезе рак молочной железы, у 2,9% колоректальный рак. По данным гистологических исследований, частота рака эндометрия составляет 1,3%, атипичной гиперплазии эндометрия 1,7%, простой гиперплазии эндометрия 2,0%, наличие полипа эндометрия у 31,2%,



миомы матки у 13,8%. Отсутствие органических поражений определены у 50% больных [59,62,120,126].

По данным современных исследований причинами маточных кровотечений являются:

- дисфункциональные маточные кровотечения, либо ановуляция при нормальном уровне эстрогенов без специфических (органических) повреждений гениталий, включая синдром поликистозных яичников;
- органические повреждения эндометрия:
  - а) полип эндометрия;
  - б) субмукозно расположенная миома матки;
- кровотечения, связанные с беременностью:
  - а) спонтанный выкидыш;
  - б) нарушенная эктопическая беременность;
  - в) гестационная трофобластическая неоплазия;
- гиперплазия эндометрия / рак эндометрия;
- аденомиоз;
- эндометриты;
- поражение шейки матки: (полипы, эктропион, неоплазия, рак шейки матки);
- повреждения влагалища;
- атрофия слизистой влагалища (более характерно для женщин постменопаузального периода);
- кровотечения связанные с прекращением приема оральных контрацептивов, наличием внутриматочной спирали;
- наличие системных заболеваний: коагулопатия, заболевания щитовидной железы [96,117,131,168,176,199].

Исследование, проведенное Wouk N. [199] позволили установить, что причинами патологических маточных кровотечений в разные периоды жизни женщины являются:

- коагулопатии;
- ятрогенные причины:

- антикоагулянты;
- антипсихотические;
- внутриматочная спираль Cooper;
- тамоксифен
- инфекции:
  - острый или хронический эндометрит;
  - воспалительные заболевания органов малого таза;
- дисфункция овуляции;
- недостаточность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- интенсивные физические нагрузки или стресс;
- длительная персистенция фолликула;
- синдром поликистозных яичников (СПКЯ);
- голодание (включая заболевание органов желудочно-кишечного тракта);
- заболевания щитовидной железы;
- беременность:
  - неполный аборт;
  - наличие субхориальной гематомы при беременности;
  - эктопическая беременность.
- структурные причины:
  - аденомиоз;
  - эндометриоз;
  - лейомиома;
  - малигнизация;
  - полип.

Для оценки гиперпластических процессов эндометрия применяется классификация ВОЗ, при которой выделяют:

- простую и комплексную неатипическую гиперплазию эндометрия;
- простую и комплексную атипическую гиперплазию эндометрия;
- аденокарциному эндометрия [46].

Классификация гиперпластических процессов эндометрия по ВОЗ (1994) представлены на схеме 1.1.



Схема 1.1 - Классификация гиперпластических процессов эндометрия по ВОЗ [46]

В последние годы в результате проведенных исследований простую и комплексную атипическую гиперплазию эндометрия предложено заменить термином эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (EIN) и рассматривать их как предрак эндометрия [144]. По данной классификации термин «Простая неатипическая гиперплазия» и «Сложная (комплексная) гиперплазия (аденоматоз без атипии)», принятая Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 1994 году заменена термином «Эндометриальная гиперплазия (Endometrial Hyperplasia, EH)». Термин «Простая и сложная (комплексная) атипическая гиперплазия (аденоматоз с атипией)» заменены термином «Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN)» [46].

В 2014 году ВОЗ была принята классификация гиперплазии эндометрия, обновленная в 2020 году с внедрением 3 биомаркеров (Pax2, Pten,  $\beta$ -catenin),

которые с высокой точностью позволяют проводить диагностику атипичической гиперплазии эндометрия [81,195].

Согласно этой классификации различают 2 категории гиперплазии эндометрия:

- гиперплазия без атипии;
- атипичическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная гиперплазия эндометрия [81,195].

Термин “Гиперплазия эндометрия без атипии” включает синонимы “Доброкачественная гиперплазия эндометрия”, “Простая неатипическая гиперплазия эндометрия”, “Сложная неатипическая гиперплазия эндометрия”, “Простая гиперплазия эндометрия без атипии”, “Сложная гиперплазия эндометрия без атипии” [57].

Согласно новой классификации при гиперплазии эндометрия без атипии отмечается низкий уровень генетических мутаций в железах с отсутствием морфологических изменений. Вероятность развития инвазивной карциномы эндометрия <1% [81,195].

Синонимами термина “Атипичическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия эндометрия” являются “Сложная атипическая гиперплазия эндометрия”, “Простая атипическая гиперплазия эндометрия”, “Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия” [50].

При атипичической гиперплазии эндометрия отмечаются генетические изменения типичные для эндометриоидного рака, включая инактивацию *Rax2*, мутацию белков *Pten*, *KRAS*, *CTNNB1* ( $\beta$ -catenin). Вероятность развития карциномы эндометрия при атипичической гиперплазии достигает 59%.

Установлено, что гиперпластические процессы эндометрия проявляются наличием функциональных нарушений, изменениями в эндометрии, обусловленными циркуляторными нарушениями, метапластическими и ятрогенными изменениями [46,56,141,149,169].

Изучение частоты встречаемости гиперпластических процессов в перименопаузальном периоде у женщин в возрасте 40-49 лет, позволили

установить, что наиболее частыми клиническими проявлениями являются меноррагия у 48,86%, метроррагия у 31,55%, ациклические маточные кровотечения у 26,05% [85].

По данным гистологического исследования, проведенного Damle P.R., et al. [78] установлено, что в перименопаузальном периоде частота пролиферативного эндометрия составила 34,09%, гиперплазии эндометрия – 19,35%, нарушений пролиферации - 15,9%, карциномы эндометрия – 9,67%, секреторного эндометрия – 7,95%, хронического эндометрита – 5,67, атрофического эндометрия – 2,27%.

Особенности патологических изменений в эндометрии по В.М. Запорожан и соавт. [46] представлены в таблице 1.1.

Исследование проведенное Patil P. et al. [58], изучавшего информативность 3 различных методов забора эндометрия, позволили установить, что при заборе эндометрия методом аспирации проведение цитологического исследования выявило доброкачественные цитоморфологические изменения у 42%, гиперплазия эндометрия у 19%, незначительные изменения эндометрия у 37%.

По данным гистологического исследования эндометрия, взятого методом пайпель-биопсии установлено, что частота простой гиперплазии эндометрия без атипии составила 28%, карциномы эндометрия – 25%, секреторного эндометрия – 19%, пролиферативного эндометрия – 15%, нарушений пролиферации – 9%, комплексной (сложной) гиперплазии эндометрия без атипии – 9%, неоднородного эндометрия – 9%, простой гиперплазии эндометрия с атипией – 5%, комплексной (сложной) гиперплазии эндометрия с атипией – 3% [8,85].

Установлено, что для определения патологии эндометрия в перименопаузальном периоде чувствительность пайпель-биопсии 96%, при РДВ 96%, что позволяет использовать эти методы для определения преинвазивных и инвазивных заболеваний в перименопаузальном периоде [84,136].

Таблица 1.1 - Патологические изменения в эндометрии по В.М. Запорожан и соавт. [46]

Функциональные нарушения	Изменения в эндометрии, обусловленные циркуляторными нарушениями	Метапластические изменения	Ятрогенные изменения
<p><u>Ановуляторные нарушения:</u>  -Атрофия;  -Покоящийся эндометрит;  -Дефицит пролиферации;  -Нарушение пролиферации</p> <p><u>Эндометриальная гиперплазия:</u>  -Неатипическая (простая и комплексная);  -Атипическая (простая и комплексная);  -Специфические находки в гиперплазированном эндометрии (сквамозная метаплазия и метаплазия пенистых клеток);  -Гиперплазия желез и стромы;  -Очаговая гиперплазия;  -Базальная гиперплазия;  -Эндометриальные полипы.</p> <p><u>Овуляторные нарушения:</u>  -Дефицит секреторной фазы;  -Нерегулярные месячные (вследствие длительной регрессии желтого тела и соответственно медленной секреции прогестерона или терапии гестагенами. После прекращения гестагенной терапии происходит отторжение эндометрия (гормональный кюретаж)</p> <p><u>Функциональные эндогенные изменения в течение перименопаузального периода</u>  -Секреторная гипертрофия</p>	<p><u>Патологический отек</u>  -нарушение венозного и лимфатического оттока;  -гормональная дисфункция с эндогенной гиперэстрогенией;  -экзогенное введение гормонов;  -механическая компрессия лимфотических сосудов из-за неправильного положения матки, субмукозного фиброзного узла или полипа</p> <p><u>Лимфотические кисты эндометрия</u> развиваются вследствие перенесения и лигирования кровеносных и лимфотических сосудов во время гистерэктомии</p> <p><u>Апоплексия эндометрия</u>  -механическая обструкция сосудов фибромиомой  -нарушение кровообращения при сердечной недостаточности  -агональное или послеоперационное кровотечение</p>	<p>Эпителиальная метаплазия  -Сквамозные метаплазии и ихтиоз (сениальная атрофия)  -Муцинозные метаплазии (эндоцервикальная метаплазия развивается у постменопаузальных женщин получавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), гестагены или антиэстрогены [тамоксифен])</p> <p>-Папиллярные (синцитиальные) метаплазии (развиваются у постменопаузальных женщин с кровотечением или вследствие механического раздражения)  -Метаплазия мерцательного эпителия (трубная) – у женщин с пролиферативным и/или гиперпластическим эндометрием во время эстрогенной стимуляции или при ЗГТ</p> <p>-Редкие формы метаплазии эндометриального железистого эпителия:  -светлоклеточная метаплазия;  -эозинофильная метаплазия</p> <p><u>Стромальная метаплазия</u>  -Стромальная метаплазия фетального происхождения  -Смешанные мезенхимальные опухоли</p>	<p>Комбинированная терапия (комбинированными оральными контрацептивами [КОК] и ЗГТ)  -неполноценная секреция;  -неравномерная атрофия;  -нерегулярная регенерация, очаговая стромальная гиперплазия;  -псевдомеланоз;  -очаговая аденоматозная гиперплазия</p> <p><u>Терапия гормонами для индукции овуляции</u>  -использование гонадотропинов вызывает неправильные секреторные изменения эндометрия;  -применение кломифена приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометриальных желез (за счет антиэстрогенного эффекта)</p> <p><u>Длительная монотерапия гестагенами или тамоксифеном</u>  -эндоцервикальные метаплазии на фоне покоящегося эндометрия или его атрофии;  -эндоцервикальные атипические гиперплазии и неэндометриальные карциномы</p> <p><u>Изменения эндометрия, ассоциированные с модуляторами прогестероновых рецепторов</u></p>

За последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах [8,30]. Частота различных патологий у больных с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Частота гинекологической патологии у больных при рецидивировании гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах по данным С.М.Корниенко [30]

Показатели	ГПЭ (%)	Контроль (%)
Полип эндометрия	65,9	71,3
Гиперплазия эндометрия	47,7	30,3
Миома матки	46,6	26,6
Эндометриоз, аденомиоз	37,5	11,2
Хронический эндометрит	31,8	19,3
Бесплодие	23,9	34
Нарушение менструального цикла	14,8	6,9
Рубец на матке	13,6	5,3
Патология шейки матки	11,4	8,5
Подготовка к ЭКО	9,1	4,9
Аномалия развития матки	5,7	2,7
Киста яичника	4,8	4,3
Аденоматоз	4,5	1,6
Синехии в полости матки	3,4	9,0
Полип цервикального канала	3,4	4,8
Сактосальпинкс, гидросальпинкс	2,3	5,9
Хронический двусторонний аднексит	1,1	4,8

Показатели менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза при ГПЭ по Корниенко С.М [30] представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 - Показатели менструальной функции и акушерско-гинекологического анамнеза при рецидивировании ГПЭ в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах по С.М. Корниенко [30]

Показатели	Рецидивирование ГПЭ (%)	Контроль (%)
Раннее менархе	136	7,4
Позднее менархе	10,2	12,8

Продолжение Таблицы 1.3

Показатели	Рецидивирование ГПЭ (%)	Контроль (%)
Обильные менструации	68,2	48,4
Болезненные менструации	58	33
Нарушение менструального цикла	58	27,7
Урогенитальные инфекции, включая:	40,9	37,8
- Хламидиоз;	10,	13,8
- Уреаплазмоз;	9,1	11,7
- Микоплазмоз;	2,3	3,2
- Гарднереллез;	9,1	4,8
- Кандидоз;	21,6	13,3
- Герпесная инфекция;	9,1	3,2
- Цитомегаловирус	9,1	4,8
Аднексит	45,5	41,5
Киста яичника	28,4	9,0
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	6,8	2,1
Эктопия шейки матки	55,7	43,6
Дисплазия шейки матки	4,5	1,6
Миома матки	45,5	27,1
Полип эндометрия	39,8	36,2
Полип цервикального канала	1,1	6,4
Гиперплазия эндометрия	23,9	13,8
Эндометриоз	22,7	7,4
Генитальные операции	67	53,7
Медицинский аборт	62,5	57,4
Спонтанный выкидыш	11,4	16
Внематочная беременность	8	6,4
Роды	76,1	66,5
Бесплодие:	27,3	35,1
- первичное;	8	14,9
- вторичное	19,3	20,2

Исследование частоты экстрагенитальной патологии у больных с рецидивами гиперплазии эндометрия в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах позволило установить, что частота различной экстрагенитальной патологии колеблется в достаточно широких пределах: патология желудочно-кишечного тракта – 48,9%, заболевания печени – 33%, заболевания нервной системы – 28,4%, патология щитовидной железы – 27,3%, аллергические реакции – 26,1%, патология молочной железы – 23,9%, вегетососудистая дистония – 22,7%, инсомния – 72,7%, ожирение – 25% [30].



Проводимые исследования позволяют установить, что поздний репродуктивный и пременопаузальный периоды являются периодами высокого риска рецидивов ГПЭ. Наличие в анамнезе гиперполименорреи, аденомиоза, кисты яичников, патологии желудочно-кишечного тракта, железодефицитной анемии, вегетососудистой дистонии, заболевания молочной и щитовидной желез являются факторами высокого риска рецидива ГПЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах [30,163,200].

Диагностическая значимость гистероскопического исследования и сравнение их с результатами гистологических исследований представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 - Диагностическая значимость гистероскопических и гистопатологических исследований патологий эндометрия в перименопаузальном периоде по данным Antunes A.A. [103]

Патологии эндометрия	Гистероскопическое исследование (Абс.)	Гистологическое заключение (Абс.)
Полип эндометрия	247	248
Полип цервикального канала	15	15
Миома матки	42	40
Кистозные повреждения эндометрия	4	3
Малигнизация эндометрия	1	1
Плацентарный полип	1	1
Неполный аборт в первом триместре беременности	6	6
Кальцификация эндометрия	1	1
Внутриматочные синехии	19	-
Внутриматочные перегородки	12	-
Наличие внутриматочной спирали	6	-
Отсутствие патологий эндометрия	97	126

Проведенные научные исследования позволили установить, что применение гистероскопии у больных с клиническими проявлениями патологии эндометрия в перименопаузальном периоде является высокочувствительным диагностическим методом, позволяющим проводить прицельную биопсию эндометрия и оценить эффективность проводимой терапии внутриматочных патологий [9,18,20,24,45,71,103,154].

По данным различных авторов у женщин с маточными кровотечениями в перименопаузальном периоде обследование женщин включает изучение гинекологического анамнеза, особенностей менструальной функции, перенесенные гинекологические вмешательства и гемотрансфузии, проведение клинического обследования, включая бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах, проведение лабораторных исследований, включая клинический анализ крови и коагулограмму, определение уровня глюкозы до и после еды, изучение функциональной активности печени и почек, проведение теста на беременность, является обязательным проведение трансвагинальной сонографии с измерением размеров матки и толщины эндометрия, определение полипов эндометрия и патологии придатков [87,98,111].

Является золотым стандартом проведения гистероскопического исследования с последующим отдельным диагностическим выскабливанием стенок полости матки и проведением гистологического исследования [31,32,57,72,106,127,133,155].

Одним из важных методов диагностики гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде с патологическими маточными кровотечениями является трансвагинальная сонография [2,61,91,152,171,189,197].

Установлено, что в перименопаузальном периоде увеличение толщины эндометрия более 7 мм предполагает вероятность наличие гиперплазии эндометрия [2,55,95,126,190].

Исследование Pillai S.S. [150], определявший толщину эндометрия у женщин с патологическими маточными кровотечениями в перименопаузальном периоде методом трансвагинальной сонографии позволило установить, что наличие 5-9,9 мм толщины эндометрия определялось у 46,6% исследуемых больных, 10-14,9 мм – у 22,7%, 15-19,9 мм – у 17,1%,  $\geq 20$  – у 10,2%, что также предполагает наличие гиперплазии эндометрия у этих женщин.

Исследование, проведенное Daga S., et al. [89] позволили установить, что проведение ультразвукового исследования у больных с маточными кровотечениями в перименопаузальном периоде является высокочувствительным,

информативным методом в диагностике причин маточных кровотечений. Авторы установили, что причинами маточных кровотечений в перименопаузальном периоде является в 78,87% случаев внутриматочные патологии. При этом частота фибромиомы матки по данным трансвагинальной сонографии составляет 39,44%, аденомиоза – 15,49%, гиперплазии эндометрия – 15,49%, полипа эндометрия – 7,04%, карциномы эндометрия – 1,41%. Встречаемость патологии шейки матки наблюдалось в 21,13% случаев. Из них фиброма шейки матки определялась в 7,04%, полип эндоцервикса – 5,63%, карцинома шейки матки – 8,45%.

По данным различных авторов чувствительность, специфичность трансвагинальной сонографии составляет 100% и не уступает информативности современным радиологическим методам диагностики, включая магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [67,105,123,150,177,180].

Исследование, проведенное El-Khayat W. et al., [95] позволили установить взаимосвязь между результатами гистологических исследований и толщиной эндометрия по данным трансвагинальной сонографии. Частота встречаемости патологий эндометрия в зависимости от толщины эндометрия представлены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 - Толщина эндометрия по данным трансвагинальной сонографии при различных патологиях эндометрия при кровотечениях в перименопаузальном периоде по данным El-Khayat W., et al [95]

Результаты гистологического исследования	Общее количество (%)	Толщина эндометрия (мм)					Среднее значение толщины эндометрия
		<5 (%)	6-9 (%)	10-14 (%)	15-19 (%)	≥20 (%)	
Гиперплазия эндометрия	24	-	25	37	-	20	11,8±5,2
Полип эндометрия	10	-	-	7	33,3	30	19,9±4,9
Нормальный эндометрий	22	33,3	35	21	-	-	8,1±2,4
Аденомиоз	10	67	15	-	-	-	6,0±1,0
Субмукозная миома матки	4	-	5	7	-	-	9,5±3,5
Эндометрит + полип эндометрия	2	-	-	-	33,3	-	15
Атрофический эндометрий	2	-	5	-	-	-	6
Аденомиоматозный полип + гиперплазия эндометрия	2	-	-	-	-	10	20

Продолжение Таблицы 1.5

Результаты гистологического исследования	Общее количество (%)	Толщина эндометрия (мм)					Среднее значение толщины эндометрия
		<5 (%)	6-9 (%)	10-14 (%)	15-19 (%)	≥20 (%)	
Гиперплазия эндометрия + эндометриодный полип	14	-	5	7	33,3	40	18,7±5,4
Гиперплазия эндометрия + аденомиоз	10	-	10	21	-	-	9,4±2,8

Одним из инвазивных высокочувствительных, специфичных информативных методов диагностики внутриматочных патологий является гистероскопическое (ГС) исследование [63,112].

Исследование El-Khayat W. et al. [95] позволили установить, что чувствительность ГС исследования в диагностике гиперплазии эндометрия составляет 40,38%, специфичность – 98,07%, точность диагностики – 70%. Чувствительность ГС при диагностике полипа эндометрия – 92,3%, специфичность – 94,59%, точность диагностики – 94%.

Алгоритм обследования больных с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде по А.И. Узденовой и соавт. [41] представлены на схеме 1.2.



Схема 1.2 - Алгоритм обследования больных с ГПЭ в перименопаузальном периоде по Узденовой А.И. [41]

По данным Wouk N. [199] особенности гормональной терапии при патологических маточных кровотечениях представлены в таблице 1.6.

Таблица 1.6 - Особенности гормональной терапии при патологических маточных кровотечениях по Wouk N. [199]

Препараты	Предлагаемая доза	Примечание
<u>При острой кровопотере:</u> Конъюгированный лошадиный эстроген	<u>При нестабильной гемодинамике:</u> -25 мг в/в каждые 4-6 часов в течение 24 часов <u>При стабильной гемодинамике:</u> -2,5 мг перорально каждые 6 часов в течение 21 дня	Последующее лечение прогестинами. Данное лечение не следует употреблять больным с высоким риском тромбоза
Эстроген-прогестиновые оральные контрацептивы	Одна монофазная таблетка, содержащая 35 мкг этинилэстрадиола перорально 3 раза в день в течение 7 дней	Другие КОК также эффективны. Не следует употреблять у больных с высоким риском развития тромбоза
Прогестины	Норэтиндрон, 5 мг перорально 3 раза в день, в течение 7 дней	Другие высокие дозы прогестинов также эффективны
Транексамовая кислота	10 мкг на 1 кг в/в каждые 8 часов, либо 20-25 мг на кг перорально каждые 8 часов	С началом в/в введения оказывает быстрый эффект. Не употреблять больным с высоким риском развития тромбоза
<u>При хронических кровотечениях:</u> Медروксипрогестерон (Депо-Провера)	150 мг в/м или 104 мг п/к каждые 13 недель	В половине случаев при применении Депо-Провера наступает аменорея по 12 месяцев употребления
Эстроген-прогестиновые оральные контрацептивы	1 монофазная таблетка, содержащая 35 мкг этинилэстрадиол – ежедневно.	Другие лекарственные препараты (трансдермальные пластыри, интравагинальные кольца) также эффективны
Левоноргестрел	Применение внутриматочной спирали Мирена, содержащей 52 мг левоноргестрела	Эффективность повышается при предварительном применении пероральных контрацептивов
Прогестины	Норэтиндрон 2,5-5 мг перорально 1 раз в день	Другие оральные прогестины также эффективны. Применение препарата в лютеиновую фазу менее эффективно при сильном кровотечении
Транексамовая кислота (Листеда)	1000-1500 мг перорально 3 раза в день	Является высокоэффективным, не употреблять у больных с высоким риском развития тромбоза

## 1.2. Особенности патологии эндометрия в постменопаузальном периоде

Известно, что гиперпластические процессы эндометрия представляют собой проблему в современной медицинской науке, учитывая, что являются одной из наиболее частых причин кровотечений и тенденцию к злокачественной трансформации [35,36,92,97,108,146,193].

Патологические процессы в эндометрии представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Так, гиперплазия и полипы эндометрия встречаются более чем у 50% женщин в позднем репродуктивном периоде и во время перименопаузы [24,145] и являются одной из наиболее распространенных причин маточного кровотечения [44,143]. Озлокачествление железистой гиперплазии и полипа эндометрия отмечается у 2—5% женщин и в постменопаузе достигает 10% [145].

Установлено, что частота малигнизации диффузной и очаговой гиперплазии составляет 2-5% и достигает 10% в постменопаузальном периоде [20,24,154].

В 50% случаев атипическая гиперплазия эндометрия превращается в карциному эндометрия [9,162,201].

В постменопаузальном периоде частота очаговой гиперплазии эндометрия составляет 60% [1,18,143].

Факторами риска развития рака эндометрия в постменопаузальном периоде является пожилой возраст, ожирение, поздняя менопауза, сахарный диабет, длительный прием эстрогенов, тамоксифена [10,12,23,69,100,134,184].

Kathleen G. et al. [125] определили частоту встречаемости ациклических маточных кровотечений в постменопаузальном периоде в зависимости от возраста. Авторами установлено, что частота маточных кровотечений в постменопаузе в возрасте 50-52 лет составила 43,3%, в 53-55 лет – 15%, в 56-58 лет – 13,3%, в 59-61 лет - 18,3%, в 62-64 лет – 6,7%, в 65-67 лет – 3,3%.

Постменопаузальный период является фактором риска развития карциномы эндометрия [73]. Факторы риска развития карциномы эндометрия в

постменопаузальном периоде у больных с ациклическими маточными кровотечениями представлены в таблице 1.7.

Таблица 1.7 - Факторы риска развития карциномы эндометрия в постменопаузальном периоде при ациклических маточных кровотечениях по Begum J. et al. [73]

Показатели	Больные с ациклическими кровотечениями в постменопаузальном периоде	Неосложненное течение постменопаузального периода
Возраст больных (лет)	59,12±6,57	56,61±7,21
Возраст наступления менопаузы (года)	49,82±4,28	49,00±3,52
Длительность менопаузы, лет	9,24±6,65	5,58±6,49
Диабет (%)		
- есть (%)	76,5	39
- нет (%)	23,5	61
Гипертензия (%)		
- есть (%)	58,8	32,2
- нет (%)	41,2	67,8
Ожирение (%)		
- есть (%)	82,4	45,8
- нет (%)	17,6	54,2
Особенности менструального цикла (%)		
- регулярный (%)	70,6	88,1
- нерегулярный (%)	29,4	11,9
Применение заместительной гормональной терапии (%)		
- да (%)	0	17
- нет (%)	100	98,3
Частота кровянистых выделений (%)		
- однократное (%)	5,9	47,5
- рецидивирующее (%)	94,1	52,5
Толщина эндометрия, мм		
- <10 мм (%)	11,8	64,4
- 10-25 мм (%)	76,5	32,2
- >25 мм (%)	11,8	3,4
Средняя толщина эндометрия, мм	18,35±7,32	9,05±4,25

Исследование больных с бессимптомным течением гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузальном периоде, проводимое Mahmoud N.E. [132] позволило выявить в 47,9% случаев наличие воспалительных процессов влагалища, в 19,1% - выпадение гениталий, в 6,8% - недержание мочи, в 5,5% - полип цервикального канала.

По клиническим рекомендациям Российской Федерации и международным протоколам в постменопаузальном периоде верхняя граница нормы толщины эндометрия составляет 4 мм, что при отсутствии клинических проявлений не требует проведения биопсии эндометрия [45].

В тоже время увеличение толщины эндометрия при отсутствии клинических проявлений заболевания в постменопаузе требует проведения дальнейшей диагностики и динамического наблюдения, учитывая возраст и наличие соматических патологий [78,183,185].

Исследование проведенное R. Ozelci и соавт. [186] позволили установить, что наличие толщины эндометрия  $\geq 6$  мм по данным трансвагинальной сонографии (ТВС) на фоне отсутствия симптоматики заболевания у 63,1% выявили наличие полипа эндометрия, у 9% простую гиперплазию эндометрия, у 1% атипическую гиперплазию эндометрия, у 3% аденокарциному эндометрия. Увеличение толщины эндометрия более 6 мм является показанием для проведения гистероскопии с последующим выскабливанием стенок полости матки.

Установлено, что частота полипа эндометрия в постменопаузальном периоде составляет 51%, нормальный эндометрий в 34,2%, частота карциномы эндометрия составляет 2% [43].

В последние годы в постменопаузальном периоде отмечается тенденция к бессимптомному течению неоплазии эндометрия [107].

Установлено, что в постменопаузальном периоде у 75,6% больных патология полости матки диагностирована при ежегодном скрининговом осмотре пожилого и старческого возраста [144,194].

Риск развития карциномы эндометрия в постменопаузе существенно увеличивается при наличии кровотечений [7,101,142,202].



### 1.3. Особенности микробиологического спектра при патологических процессах эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах

По данным проведенных исследований установлено, что в пери- и в постменопаузальном периодах у больных с кровянистыми выделениями отмечается высокая частота гинекологических заболеваний, включая наличие хронического эндометрита и сальпингоофорита у  $70,59 \pm 7,8\%$ , опухолей и опухолевидных заболеваний яичников у  $50,0 \pm 8,57\%$ , миомы матки у  $14,71 \pm 6,07\%$ , рецидивов гиперпластических процессов эндометрия у  $32,35 \pm 8,02\%$ , эндометриоза/аденомиоза у  $11,76 \pm 5,52\%$ , синдрома поликистозных яичников у  $8,82 \pm 4,87\%$ , диффузной дисплазии молочных желез у  $26,47 \pm 7,57\%$  [25,48].

Изучение особенностей микробиологического спектра эндометрия методом ПЦР диагностики позволили выявить высокую частоту микробного и вирусного обсеменения эндометрия, частота которых представлена в таблице 1.8.

Таблица 1.8 - Особенности микробиологического спектра патологий эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах по данным Пестриковой Т.Ю. [48]

Микроорганизмы	Перименопауза (p±m%)	Постменопауза (p±m%)
Грамположительные кокки		
<i>Streptococcus spp</i> >10 <sup>4-5</sup> КОЕ/ml	35,29±0,19	23,52±7,27
<i>Staphylococcus aureus</i> >10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	17,64±6,53	5,89±4,03
Грамотрицательные бактерии		
<i>Escherichia coli</i> >10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	23,52±7,27	20,59±6,93
Факультативные анаэробы		
<i>Gardnerella vaginalis spp.</i> >10 <sup>6</sup> КОЕ/ml	32,35±8,02	20,59±6,93
Анаэробные грамположительные неспорообразующие бактерии		
<i>Peptostreptococcus spp.</i> >10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	20,59±6,93	14,71±6,07
Класс Mollicutes		
<i>M. hominis</i> > 10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	35,29±8,19	20,59±6,93
<i>Ureaplasma spp.</i> >10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	41,18±8,44	14,73±6,07
Вирусы		
Вирус простого герпеса I, II	23,52±7,27	17,64±6,53
Цитомегаловирусная инфекция	35,29±8,19	26,47±7,57
ВПЧ 16, 18-го типа	26,47±7,57	17,64±6,53
Грибы		
<i>Candida albicans</i> >10 <sup>4</sup> КОЕ/ml	17,64±6,53	11,76±5,52

По данным авторов у больных с кровянистыми выделениями в пери- и постменопаузальном периодах отмечается высокая частота микробного фактора, сопровождающего патологический процесс эндометрия [53].

Исследование, проведенное Ткаченко Л.В. и соавт. [53] позволили установить, что наличие гиперплазии эндометрия в перименопаузе сопровождается высокой частотой хронических воспалительных процессов эндометрия, что в последствии приводит к развитию вторичных морфофункциональных изменений эндометрия, проявляющееся активацией склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушениями медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением архитектоники тканей с последующей ее ишемией.

Авторами установлено, что у больных с гиперплазией эндометрия в перименопаузе в содержимом цервикального канала определяются бактерии семейства *Staphylococcaceae*: *S. epidermidis* у 43,8%, *S. saprophyticus* – 21,8%. С меньшей частотой определяются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: *Escherichia coli* у 10,9% больных, *Proteus vulgaris* – 4,7%. С низкой частотой определялись бактерии семейства *Enterococcaceae* – 14,1%.

Морфологические исследования эндометрия у больных с гиперплазией эндометрия и хроническим эндометритом позволили установить, что инфильтративные процессы эндометрия проявились наличием отека стромы у 100%, инфильтрации стромы эндометрия у 90,6%, включая инфильтрации лимфоцитами у 64,1%, инфильтрации лимфоцитами с гистиоцитами у 26,5%, альтерации эпителиоцитов и клеток желез у 28,1%, некрозом стромы эндометрия у 4,7%, наличием явлений тромбоваскулита с признаками организации тромбов у 9,4%, умеренным фиброзом волокнистых структур эндометрия у 7,3%, выраженной фибропластической трансформацией стромы эндометрия у 23,4%, стромальными кальцификатами у 17,2%. При этом у 50% больных определялась простая гиперплазия эндометрия без атипии, у 50% - сложная гиперплазия эндометрия без атипии [53].

Частота обсемененности содержимого цервикального канала у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом позволили установить наличие бактерий семейства *Staphylococcaceae* у 65,6%, включая *S.epidermidis* 43,8%, *S.saprophyticus* 21,8%, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* у 15,6%, в том числе 10,9% была определена *Esherichia coli*, у 4,7% *Proteus vulgaris*.

Авторами также установлено наличие бактерий семейства *Enterococcaceae* у 14,1%, включая *E.faecalis* у 14,1%. Частота *Corynebacterium spp.* у 6,3% [53].

Изучение особенностей микробиоценоза в полости матки у женщин с полипом эндометрия в постменопаузальном периоде позволили установить определение урогенитальной инфекции методом ПЦР.

В полости матки высевались *Enterococcus sp.* в концентрации  $4,0 \pm 1,01$  Ig КОЕ/г у 44%, *E.coli* – у 15% при средней концентрацимм  $4,4 \pm 1,52$  Ig КОЕ/г, *Streptococcus sp.* у 20%, при средней концентрации  $4,0 \pm 0,94$  Ig КОЕ/г, *Peptostreptococcus* у 15% при средней концентрации  $3,4 \pm 0,55$  Ig КОЕ/г, что отражало высокую частоту обсемененности у больных полипами эндометрия в постменопаузальном периоде и определяла необходимость проведения антибактериальной терапии [8,42].

#### **1.4. Диагностическая значимость трансформирующего фактора роста бета-1, фактора некроза опухоли альфа и гликоделина А при патологии эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах**

Известно, что рост клеток эндометрия происходит под влиянием гормонов яичников и локально продуцируемых факторов, включающих цитокины, нейропептиды и факторы роста. Большое значение в нормальном функционировании эндометрия играет также апоптоз, точные регуляторные механизмы которого остаются неясными. Одним из наиболее важных факторов, опосредующих динамику роста и изменений клеток эндометрия и регулирующих

клеточный апоптоз, является трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР- $\beta 1$ ). И ТФР- $\beta 1$ , и его рецепторы постоянно экспрессируются в эндометрии, что свидетельствует о том, что эндометриальный ТФР- $\beta 1$  оказывает локальное влияние, проявляющееся на протяжении всего менструального цикла. Следует отметить, что ТФР- $\beta 1$  оказывает ингибирующее действие на рост как эпителиальных, так и стромальных клеток эндометрия человека. ТФР- $\beta 1$  оказывает значительный аутокринный и/или паракринный проапоптотический эффект в отношении стромальных клеток эндометрия человека в культуре. Сигнальные пути ТФР- $\beta$ /Smad и PI3K/AKT служат важными регуляторами пролиферации и апоптоза, и их изменения приводят к развитию рака. ТФР- $\beta 1$  действует как супрессор опухоли в предраковых клетках, но является промотором опухоли для раковых клеток [60,82].

ФНО- $\alpha$  — цитокин, продуцируемый моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками. ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз, обуславливает синтез белков острой фазы воспаления, стимулирует ангиогенез. В некоторых исследованиях показано, что ФНО- $\alpha$  усиливает локальный синтез эстрогенов в клетках эндометрия [75,153,174]. Известно, что ФНО- $\alpha$  циклически экспрессируется в нормальной эндометрии человека [93,188]. Установлено, что воспаление является критическим фактором онкогенеза и, как предполагается, способствует развитию рака эндометрия. Так, продемонстрирована положительная связь между уровнями ФНО- $\alpha$  в сыворотке и риском развития рака эндометрия, а также снижение этого риска путем ингибирования воспаления нестероидными противовоспалительными препаратами.

F.García и соавт. [192] продемонстрировали, что доброкачественные поражения эндометрия (эндометриальные полипы) содержат небольшое количество матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) или белка ФНО- $\alpha$ , в то время как поражения с большей пролиферативной активностью (гиперплазия и аденофиброма) демонстрируют повышенную экспрессию ФНО- $\alpha$ . Экспрессия адипокинов (включая ФНО- $\alpha$  и интерлейкин-6 - ИЛ-6) локализована преимущественно в строме и связана с развитием рака эндометрия, высокой

степенью риска его развития и его рецидивом [178], что может быть объяснено, по крайней мере, частично взаимодействием ФНО- $\alpha$  и эстрогена. Например, отмена эстрогена приводила к усилению экспрессии ФНО- $\alpha$  в эпителиальных клетках эндометрия и, наоборот, снижение экспрессии ФНО- $\alpha$  усиливало локальный синтез эстрогена в клетках эндометрия [93,188,191]. ФНО- $\alpha$  может также оказывать прямое пролиферативное действие на эндометрий или способствовать его ангиогенезу [114,191].

Гликопротеин гликоделин А (ГдА) представляет собой иммуномодулирующий фактор, секретируемый эндометрием под контролем прогестерона. ГдА оказывает ингибирующее действие на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также на активность естественных клеток-киллеров. Ингибирующее действие ГдА на пролиферацию Т-клеток обусловлено апоптозом, индуцированным в этих клетках через каспазозависимый внутренний митохондриальный путь. Кроме того, ГдА модулирует адаптивные иммунные реакции [33,65]. ГдА способен регулировать пролиферацию, дифференцировку и инвазию раковых клеток, способствовать ангиогенезу рака, и модулировать дифференцировку и функцию иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, моноциты-макрофаги, естественные клетки-киллеры и В-клетки, участвующие в развитии рака [22,166].

Таким образом, ГдА может быть многообещающим биомаркером для диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний, а в связи с его иммунорегуляторными эффектами и перспективной мишенью для иммунотерапии рака [13,88].

Следует отметить, что имеющиеся сведения об особенностях изменения синтеза и экспрессии ТФР- $\beta 1$ , ФНО- $\alpha$  и ГдА при патологических изменениях эндометрия в пре- и постменопаузе ограничены и противоречивы [119,129]. Исходя из актуальности проблемы определена цель настоящего исследования: изучить диагностическую значимость уровней ТФР- $\beta 1$ , ФНО- $\alpha$  и ГдА при патологии эндометрия в пре- и постменопаузе.

### **1.5. Диагностическая информативность люминисцентной спектроскопии и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS)**

В последние годы, учитывая необходимость экспресс-диагностики патологических процессов органов репродуктивной системы, изучается информативность лазеро-флюорисцентной спектроскопии, основанная на регистрации спектральных изменений, возникающих в патологических измененных тканях под воздействием лазерного излучения [58,121].

Установлено, что данные флюоресцентные спектры обладают высокой специфичностью, неинвазивны, с быстрой скоростью проведения диагностики, отсутствием применения расходных реагентов, низкой стоимостью, что позволяет применять данный метод при подозрении на патологические процессы эндометрия в различные периоды жизни женщины [39,90,128,156,159].

Метод исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния применяют в диагностике различных онкологических заболеваний [64,66,70,157,160,175]. Применение данного метода позволяет достаточно быстро провести химический анализ молекулярных структур тканей. Метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния основан на использовании коллоидных серебряных наночастиц. При взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектированием оптического отклика от вещества в виде рамановского рассеяния света с помощью матричных фотодетекторов. При взаимодействии лазерного излучения и вещества в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты – частотные сдвиги, определяющие химическую структуру вещества [21,128,137,156,172].

По данным современных исследований информативность спонтанной Рамановской спектроскопии и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (SERS) оценивается показателями чувствительности и специфичности и определяются по формуле

Чувствительность метода определялась по формуле (%):

$$\text{Чувствительность}(\%) = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛН}} \times 100, \text{ где}$$

ИП – истинноположительный результат,

ЛН – ложнонегативный результат

Специфичность метода определялась по формуле (%):

$$\text{Специфичность}(\%) = \frac{\text{ИН}}{\text{ИН} + \text{ЛП}} \times 100, \text{ где}$$

ИН – истиннонегативный результат,

ЛП – ложноположительный результат

Установлено, что чувствительность Рамановской спектроскопии «оптической биопсии» в ранней диагностике онкологических заболеваний составляет 93%, специфичность 97%, в то время как чувствительность SERS 80%, специфичность 94% [47].

Авторы отметили, что методы Рамановской спектроскопии являются минимально инвазивными в ранней диагностике рака яичников.

Метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР, SERS) плазмы крови при подозрении на рак шейки матки позволило установить, что чувствительность данного метода составила 97%, специфичность 92%, что позволяет достаточно быстро и неинвазивно выделить больных для проведения дальнейшего обследования, определением онкомаркеров и проведением морфологического исследования [156].

Применение SERS увеличивает рамановские сигналы, положительные при наличии молекулярного повреждения, в тоже время является недостаточным для определения в плазме крови молекуло-связанных с металлом, что уменьшает диагностическую точность SERS по сравнению со спонтанной Рамановской спектроскопией.

Авторами установлено, что все методы Рамановской спектроскопии, включая SERS и спонтанную Рамановскую спектроскопию, позволяют определить рак яичников на ранней стадии [76,80,158,179].

Следует отметить, что информативность и прогностическая значимость Рамановской спектроскопии при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах практически не изучена, что определяет актуальность настоящей проблемы.

### **1.6. Особенности морфологического исследования при патологии эндометрия в пери- постменопаузальном периодах**

На основании ретроспективного анализа 700 историй болезни представлена клинико-морфологическая характеристика женщин перименопаузального периода с маточными кровотечениями. Авторы считают, что маточные кровотечения в перименопаузе следует называть аномальными и выделяют: циклические аномальные маточные кровотечения - меноррагии и ациклические аномальные маточные кровотечения - метроррагии, а также их сочетание - менометроррагии. Дисфункциональное маточное кровотечение, по мнению авторов, можно определить, как аномальное маточное кровотечение без признаков органической генитальной или экстрагенитальной патологии. В работе показано, что наиболее часто (45,9 %) аномальные маточные кровотечения возникают у женщин в возрасте от 46 до 50 лет ( $46,7 \pm 0,1$  года); при этом у пациенток с аномальным маточным кровотечением в перименопаузе ожирение встречается чаще (26,5 %) по сравнению со здоровыми женщинами и прогрессивно увеличивается с возрастом; при гистологическом исследовании эндометрия в 59,7 % случаев выявляется ГЭ без атипии, полипы эндометрия — в 22,4 % случаев, атипические изменения эндометрия — в 1,4 % случаев [57,116].

Результаты гистологических исследований по Ярман С.А. [57] представлены в таблице 1.9.



Таблица 1.9 - Частота встречаемости изменений эндометрия у женщин в различные возрастные периоды по Ярман С.А. [57]

Гистологическая характеристика эндометрия	Возраст женщины в перименопаузальном периоде		
	40-45, %	46-50, %	51-55, %
Секреторный тип	12,4	8,6	8,6
Пролиферативный тип	14,5	9,5	3,7
Гиперплазия эндометрия без атипии	60,6	59,7	57,3
Гиперплазия эндометрия с атипией	0,5	1,8	2,4
Полип цервикального канала	2,1	0,9	0
Полип эндометрия	19,7	23,5	25,6
Гипопластичный и атрофичный тип	4,1	6,3	7,3

Sharma S., et al. [115] провели исследование по определению типов и частоты различных патологий эндометрия у 100 пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Авторы выделили 2 категории пациенток с маточными кровотечениями в зависимости от гистологических изменений эндометрия.

К первой категории отнесены женщины, у которых маточные кровотечения наблюдались на фоне так называемых неорганических причин:

- секреторный эндометрий;
- пролиферативный эндометрий;
- слабопролиферативный эндометрий;
- децидуальная реакция эндометрия.

Вторую категорию составили женщины с маточными кровотечениями на фоне органических изменений эндометрия, у которых при гистологическом исследовании выявлялись такие патологические процессы, как:

- эндометрит;
- карцинома эндометрия;
- гиперплазия эндометрия;
- полип эндометрия;
- изменения эндометрия, связанные с беременностью.

Результаты исследования показали, что в 61% случаев аномальные маточные кровотечения были вызваны неорганическими причинами с наиболее частыми гистопатологическими находками в виде пролиферативного эндометрия.

27% случаев аномальных маточных кровотечений были вызваны органическими причинами, при этом состояния, связанные с беременностью, встречались наиболее часто и были обнаружены у 59,2% пациенток.

Следует отметить, что среди 100 обследованных женщин, было выявлено только по 1 случаю полипа эндометрия, гиперплазии эндометрия и аденокарциномы эндометрия, при этом все 3 пациентки находились в постменопаузальном периоде.

Авторы определили взаимосвязь между гистологическими изменениями эндометрия в зависимости от возраста в пременопаузальном периоде. Было установлено, что у женщин до 40 лет, находящихся в пременопаузальном периоде по данным гистологического исследования, частота пролиферативного эндометрия составила 6,8%, слабопролиферирующего эндометрия - 14,2%, наличие децидуальной реакции – 100%. У женщин в возрасте 40-45 лет пролиферирующий эндометрий определялся в 93,1% случаев, слабопролиферирующий эндометрий – 85,7%, при этом децидуальная реакция не наблюдалась.

Результаты патогистологических исследований, проведенные Shaheen U., et al [140] у женщин с патологическими кровотечениями в различные периоды жизни женщин представлены в таблице 1.10.

Таблица 1.10 - Результаты патогистологических исследований соскоба эндометрия при патологических маточных кровотечениях в репродуктивном, перименопаузальном и постменопаузальном периодах по данным Shaheen U., et al [140]

Результаты патогистологических исследований	В репродуктивном периоде	В перименопаузальном периоде	В постменопаузальном периоде
Пролиферативная фаза эндометрия	20%	31%	7,1%
Хронический эндометрит	15%	17%	14,2%
Поражения пролиферативного эндометрия	4%	2%	-

## Продолжение Таблицы 1.10

Результаты патогистологических исследований	В репродуктивном периоде	В перименопаузальном периоде	В постменопаузальном периоде
Ранний секреторный эндометрий	9%	14%	-
Воздействие экзогенных гормонов	6%	7%	43%
Гестационный эндометрий	6%	-	-
Железистые и стромальные повреждения	4%	-	-
Поздний секреторный эндометрий	13%	15%	-
Менструальная фаза эндометрия	4%	-	-
Микотический эндометрий	2%	-	-
Некротическая гранулематозное воспаление	2%	-	-
Недиагностируемое повреждение	2%	1%	14,2%
Доброкачественный полип эндометрия	15%	9%	7,1%
Простая гиперплазия эндометрия с атипией	-	1%	-
Карцинома эндометрия	-	1%	-
Атрофический эндометрий	-	-	14,2%

Установлено, что отмечается существенное увеличение частоты рака эндометрия (25-50%) в пери- и постменопаузальном периодах на фоне малигнизации и гиперпластических процессов эндометрия.

В результате проведенного гистологического исследования соскоба эндометрия у больных с кровотечением в постменопаузальном периоде было установлено, что частота пролиферативного эндометрия составила 19,35%, секреторного эндометрия – 12,9%, нарушения процессов пролиферации - 6,45%, атрофического эндометрия – 25,8%, гиперплазии эндометрия – 19,35%, карциномы эндометрия – 9,67%, хронического эндометрита – 6,45% [89].

Изучение частоты патологий эндометрия по данным гистологического исследования в постменопаузальном периоде при ациклических маточных кровотечениях позволили установить наличие полипа эндометрия у 83%, атрофического эндометрия - у 41,7%, пролиферативного эндометрия – у 18,3%, неравномерного эндометрия – у 13,3%, секреторного эндометрия – у 6,7%, аденокарциномы – у 5% [125]. Частота патологий эндометрия в постменопаузальном периоде по данным различных авторов представлены в таблице 1.11.

Таблица 1.11 - Частота патологий эндометрия в постменопаузальном периоде по данным различных авторов [125]

Патологии эндометрия \ Авторы	Dangal G. (2003) (%)	Ashraf T. et al (2006) (%)	Nasira et al (2010) (%)	Ali Hasan et al. (2010) (%)	Baral et al (2011) (%)	Kathleen G. et al (2019) (%)
Пролиферативный эндометрий	-	-	19,2	-	2	18,3
Секреторный эндометрий	-	-	4,5	-	1	6,7
Атрофический эндометрий	64,4	-	21,2	42	5	41,7
Неравномерный эндометрий	-	-	1,9	-	14	13,3
Полип эндометрия	-	-	5,1	13,7	-	8,3
Туберкулезный эндометрит	-	-	0,6	-	-	17
Гиперплазия эндометрия	-	-	9	13,2	21	3,4
Карцинома эндометрия	17,7	-	8,3	7,7	21	5
Опухоль стромы эндометрия	-	16,0	-	-	-	1,7

Исследование, проведенное Ozelci O.R. et al. [186] позволили сравнить результаты гистероскопического и гистологического исследований больных с бессимптомным течением постменопаузального периода. Результаты исследования представлены в таблице 1.12.

Таблица 1.12 - Сравнительная характеристика гистероскопического и гистологического исследований у больных с бессимптомным течением постменопаузального периода по данным Ozelci O.R. et. al. [186]

Гистероскопическое исследование	Результаты гистологического исследования							
	Пролиферативный эндометрий	Полип эндометрия	Простая гиперплазия эндометрия	Атипическая гиперплазия эндометрия	Аденомиоз	Атрофический эндометрий	Миома матки	Аденокарцинома эндометрия
Без патологий (n=34)	26	6	-	-	-	2	-	-
Атрофический эндометрий (n=8)	-	-	-	-	-	8	-	-
Карцинома	-	-	-	-	-	-	-	-
Миома матки (n=8)	-	4	-	-	-	-	4	-
Гиперплазия эндометрия (n=80)	-	40	24	4	6	-	-	6
Полип эндометрия (n=136)	-	118	-	-	8	-	8	2

Толщина эндометрия по данным трансвагинальной сонографии (ТВС) у больных с различной патологией эндометрия по Ozelci O.R., et.al. [186] представлены в таблице 1.13.

Таблица 1.13 - Изменение толщины эндометрия по данным ТВС при различных патологиях эндометрия (по данным гистологического исследования) по Ozelci O.R. et. al. [186]

Патология эндометрия по данным гистологического исследования	Толщина эндометрия по данным ТВС (мм)				
	Средняя толщина эндометрия	6-10 (%)	11-15 (%)	16-20 (%)	>20 (%)
Пролиферативный эндометрий	9,5±3,5	13,2	8,6	-	-
Полип эндометрия	13,1±7,1	61,8	65,7	64,3	62,5
Простая гиперплазия эндометрия	11,0±4,0	2,6	17,1	28,6	-
Атипическая гиперплазия эндометрия	18,3±1,9	-	-	7,1	12,5
Аденомиоз	7,8±2,0	9,2	-	-	-
Атрофический эндометрий	8,3±2,1	6,6	-	-	-
Миома матки	14,1±7,3	3,9	5,7	-	12,5
Карцинома эндометрия	12,0±2,1	2,6	2,9	-	12,5

Исследование Диваковой Т.С. и соавт. [17] позволили установить, что причиной рецидивирующей диффузной гиперплазии эндометрия является гиперэстрогения, вызванная гормонально активными структурами в яичниках и внегонадном синтезом эстрогенов в жировой ткани.

Авторы полагают, что патогенетической терапией этого контингента больных является гормональная терапия с последующей лапароскопической аднексэктомией, либо проведение абляции эндометрия в сочетании с лапароскопической аднексэктомией [170]. Причины очаговой гиперплазии эндометрия является хронические воспалительные процессы базального слоя эндометрия с последующим развитием дегенеративно-пролиферативных процессов эндометрия и развитием полипоза. Терапия рецидивирующей очаговой гиперплазии эндометрия является проведение селективной деструкции эндометрия под контролем гистероскопии на фоне антибактериальной, противовоспалительной терапии [17,38,94,151,187].

Таким образом, несмотря на многочисленные научные исследования относительно патологий эндометрия в пери- и в постменопаузальном периодах по-прежнему остается актуальной проблемой изучение новых диагностических методик с целью прогнозирования возникновения патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах, что определило цель настоящего исследования.

## **ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Характеристика клинического материала**

В наше исследование вошли 171 пациентка, находящихся в пре- и постменопаузальном периодах.

Основную группу больных (1-ая основная группа) составили 73 больные с различной патологией эндометрия в пременопаузальном периоде.

2-ую основную группу составили 58 больных с патологией эндометрия, находящихся в постменопаузальном периоде.

В сравнительную группу пациенток (1-ая сравнительная группа) были включены 20 женщин с отсутствием патологии эндометрия в пременопаузальном периоде.

2-ую сравнительную группу составили 20 пациенток с отсутствием патологии эндометрия в постменопаузальном периоде.

В исследование были включены пациентки, обратившиеся для обследования и лечения в клинику акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

#### **2.1.1. Клиническая характеристика пациенток в пременопаузе**

Средний возраст пациенток, включенных в 1-ую основную группу (больных, находящихся в пременопаузе, составили  $47,82 \pm 0,27$  (45-51) лет, существенно не отличался от возраста пациенток, включенных в 1-ую сравнительную группу, и составил  $46,2 \pm 0,9$  (40-53) лет.

Изучение менструальной и репродуктивной функций больных с патологией эндометрия в пременопаузе (n=73) и пациенток с отсутствием патологии эндометрия (n=20) представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Особенности менструальной и репродуктивной функций у пациенток в пременопаузе (по данным анамнеза)

Показатели	Группы исследования в пременопаузальном периоде	
	1-ая основная группа (n=73)	1-ая сравнительная группа (n=20)
Менархе, лет	11,0±0,15 (11-17)	13,1±0,4 (11-16)
Продолжительность менструального цикла, дни	27,24±0,47 (21-45)	28,1±0,5 (25-32)
Длительность менструации, дни	5,1±0,14 (3-8)	5,4±0,3 (4-7)
Начало половой жизни, лет	19,5±0,57 (16-31)	19,1±0,3 (18-20)
Общее количество беременностей:	5,2±0,02 (1-10)	4,8±0,08 (1-7)
- родов	1,72±0,11 (1-4)	1,89±0,3 (1-4)
- медицинских аборт	1,57±0,11 (0-4)	1,61±0,3 (0-3)
- спонтанных выкидышей	1,91±0,34 (0-4)	1,3±0,01 (0-2)

Как видно из таблицы 2.1, показатели менструальной и репродуктивной функций у больных с патологией эндометрия (1-ая основная группа) и без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа) в пременопаузальном периоде существенно не отличались друг от друга.

Частота перенесенных и сопутствующих заболеваний у пациенток в пременопаузальном периоде представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Частота перенесенных и сопутствующих заболеваний у пациенток в пременопаузальном периоде

Перенесенные заболевания	1-ая основная группа (n=73)		1-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции	68	93,1	20	100
ОРВИ, грипп, ангина	61	83,6	20	100
Гипертоническая болезнь	13	17,8	2	10
Варикозное расширение вен нижних конечностей	11	15,1	3	15
Заболевания щитовидной железы	11	15,1	2	10



## Продолжение Таблицы 2.2

Перенесенные заболевания	1-ая основная группа (n=73)		1-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронический гастрит	8	11,0	3	15
Железодефицитная анемия	8	11,0	-	-
Мочекаменная болезнь	8	11,0	-	-
Желчекаменная болезнь	6	8,2	2	10
Ожирение	5	6,8	-	-
Коронавирусная инфекция Covid-19	5	6,8	-	-
Сахарный диабет 2 типа	4	5,5	-	-
Нарушение ритма сердца	4	5,5	-	-
Остеохондроз	2	2,7	1	5
Хронический бронхит	2	2,7	1	5
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	1	1,4	-	-

Как видно из таблицы 2.2, у больных с патологией эндометрия в пременопаузе (1-ая основная группа) и с отсутствием патологии эндометрия в пременопаузе (1-ая сравнительная группа) отмечается высокая частота детских инфекционных заболеваний и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. В тоже время у больных с патологией эндометрия в пременопаузе отмечалось наличие ИБС, сахарного диабета 2 типа, ожирения, железодефицитной анемии, коронавирусной инфекции Covid-19, мочекаменной болезни почек и нарушения ритма сердца.

Частота перенесенных оперативных вмешательств у пациенток в пременопаузальном периоде представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Частота перенесенных оперативных вмешательств у пациенток в пременопаузальном периоде

Перенесенные оперативные вмешательства	1-ая основная группа (n=73)		1-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	15	20,5	2	10
Холецистэктомия	6	8,2	-	-
Тонзиллэктомия	5	6,8	-	-
Флебэктомия	2	2,7	-	-
Мастэктомия по поводу рака молочной железы	1	1,4	1	5
Тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы	1	1,4	-	-

Как видно из таблицы 2.3 исследование частоты перенесенных оперативных вмешательств у больных с патологией эндометрия в пременопаузе позволило установить высокую частоту аппендэктомии, тонзиллэктомии, холецистэктомии по сравнению с аналогичными показателями у больных без патологии эндометрия в пременопаузе.

Средний вес пациенток с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде (1-ая основная группа) составил  $89,6 \pm 8,95$  кг при росте  $164,8 \pm 2,73$  см. У пациенток с отсутствием патологии эндометрия в пременопаузальном периоде (1-ая сравнительная группа) средний вес составил  $60,8 \pm 2,85$  кг, рост  $167,9 \pm 2,68$  см. При этом в среднем индекс массы тела (ИМТ) в 1-ой основной группе составил  $33,14 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>, а в 1-ой сравнительной группе -  $21,73 \pm 0,95$  кг/м<sup>2</sup>.

Изучение частоты гинекологических заболеваний представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Частота гинекологических заболеваний у пациенток в пременопаузальном периоде

Гинекологические заболевания	1-ая основная группа (n=73)		1-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Миома матки	33	45,2	3	15
Эрозия/эктопия шейки матки	29	39,7	2	10
Аденомиоз	17	23,3	5	25
Полип эндометрия	15	20,5	1	5
Гиперплазия эндометрия	13	17,8	1	5
Наружный генитальный эндометриоз	10	13,7	1	5
Хронический сальпингоофорит	3	4,1	3	15
Опухоль яичников	3	4,1	-	-
Лейкоплакия шейки матки	3	4,1	-	-
Полип цервикального канала	1	1,4	1	5
Цистоцеле, несостоятельность мышц тазового дна	1	1,4	2	10
Киста бартолиновой железы	-	-	1	5

Изучение частоты гинекологических оперативных вмешательств представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Частота гинекологических оперативных вмешательств у пациенток в пременопаузальном периоде

Гинекологические операции	1-ая основная группа (n=73)		1-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
ДЭК/лазервапоризация шейки матки	22	30,1	1	5
Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание	20	27,4	2	10
Резекция яичников	8	41,0	1	5
Миомэктомия	5	6,8	1	5
Коррекция цистоцеле	1	1,4	2	10
Реканализация наружного зева по поводу атрезии	1	1,4	-	-
Удаление кисты бартолиновой железы	-	-	1	5

Как видно из таблиц 2.4 и 2.5 у больных с патологией эндометрия в пременопаузе отмечалась высокая частота гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств в анамнезе. Следует обратить внимание, что у пациенток 1-ой основной группы в анамнезе больше гистероскопии, раздельно-диагностических выскабливаний по сравнению с 1-ой сравнительной группой.

У больных с отсутствием патологии эндометрия в пременопаузальном периоде (1-ая сравнительная группа) показаниями к госпитализации были: опущение стенок влагалища, несостоятельность мышц тазового дна, опухоль яичника, хронический сальпингоофорит с формированием сактосальпинкса, внутриматочные синехии, полип цервикального канала, лейкоплакия шейки матки.

Особенности клинических проявлений, результаты функциональных, молекулярно-биологических, гормональных, морфологических исследований представлены в главе 3.

## 2.1.2. Клиническая характеристика пациенток в постменопаузальном периоде

Во 2-ую основную группу были включены 58 больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных составил  $58,8 \pm 0,9$  (47-74) лет. И также существенно не отличался от возраста пациенток 2-ой сравнительной группы ( $n=20$ ) у которых не отмечалась патология эндометрия в постменопаузе и составил  $62,4 \pm 1,8$  (49-74) лет

Изучение анамнеза позволили определить характер менструальной и репродуктивной функций. Полученные результаты представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Особенности менструальной и репродуктивной функций у пациенток в постменопаузальном периоде (по данным анамнеза)

Показатели	Группы исследования в постменопаузальном периоде	
	2-ая основная группа ( $n=58$ )	2-ая сравнительная группа ( $n=20$ )
Менархе, лет	$13,1 \pm 0,2$ (9-17)	$13,2 \pm 0,2$ (12-16)
Продолжительность менструального цикла, дни	$28,1 \pm 0,1$ (18-31)	$27,9 \pm 0,2$ (25-30)
Длительность менструации, дни	$5,2 \pm 0,2$ (3-9)	$5,3 \pm 0,2$ (4-7)
Начало половой жизни, лет	$20,6 \pm 0,5$ (16-30)	$19,6 \pm 0,5$ (18-24)
Общее количество беременностей:	$9,0 \pm 1,4$ (1-12)	$7,3 \pm 2,1$ (1-13)
- родов	$2,3 \pm 0,9$ (1-5)	$1,9 \pm 0,23$ (1-4)
- медицинских абортов	$4,8 \pm 1,19$ (0-10)	$3,6 \pm 1,13$ (0-9)
- спонтанных выкидышей	$1,9 \pm 0,6$ (0-4)	$1,8 \pm 0,21$ (0-3)

Как видно из таблицы 2.6, по данным анамнеза менструальная и репродуктивная функции больных с патологией эндометрия в постменопаузе (2-ая основная группа) и с отсутствием патологии эндометрия (2-ая сравнительная группа) были идентичны.

Частота перенесенных и сопутствующих заболеваний (по данным соматического анамнеза) у пациенток в постменопаузальном периоде представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Частота перенесенных соматических и сопутствующих заболеваний (по данным анамнеза) у пациенток в постменопаузальном периоде

Перенесенные заболевания	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции	54	93,1	18	90
ОРВИ, грипп, ангина	54	93,1	16	80
Гипертоническая болезнь	25	43,1	10	50
Хронический гастрит	12	20,7	2	10
Варикозное расширение вен нижних конечностей	11	19,0	3	15
Заболевание щитовидной железы	10	17,2	3	15
Ишемическая болезнь сердца	6	10,3	1	5
Сахарный диабет 2 типа	6	10,3	1	5
Коронавирусная инфекция Covid-19	6	10,3	-	-
Ожирение	5	8,6	2	10
Желчекаменная болезнь	5	8,6	2	10
Мочекаменная болезнь	4	6,9	-	-
Язва желудка/12-перстной кишки	4	6,9	-	-
Остеохондроз	2	3,4	1	5
Инсульт/инфаркт	2	3,4	-	-
Цирроз/гепатоз печени	2	3,4	-	-
Хронический бронхит	1	1,7	2	10
Нарушение ритма сердца	1	1,7	1	5

Как видно из таблицы 2.7, у больных с патологией эндометрия в постменопаузе (2-ая основная группа) отмечается некоторое увеличение частоты сахарного диабета 2 типа, хронического гастрита, ишемической болезни сердца. Во 2-ой основной группе отмечались коронавирусная инфекция Covid-19, язва желудка 12-перстной кишки, инсульт/инфаркт, цирроз/гепатоз печени, которые отсутствовали у больных с отсутствием патологии эндометрия в постменопаузе (2-ая сравнительная группа).

Частота перенесенных оперативных вмешательств, по данным анамнеза у пациенток в постменопаузальном периоде представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 - Частота перенесенных оперативных вмешательств у пациенток в постменопаузальном периоде (по данным анамнеза)

Перенесенные оперативные вмешательства	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	6	10,3	3	15

## Продолжение Таблицы 2.8

Перенесенные оперативные вмешательства	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Тонзиллэктомия	6	10,3	1	5
Холецистэктомия	5	8,6	2	10
Флебэктомия	2	3,4	1	5
Тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы	1	1,7	-	-
Мастэктомия по поводу рака молочной железы	1	1,7	-	-
Резекции кишки по поводу рака	1	1,7	-	-

Как видно из таблицы 2.8 во 2-ой основной группе больных отмечается большее количество оперативных вмешательств таких как аппендэктомия, флебэктомия, тонзиллэктомия. Также были единичные случаи тиреоид-, мастэктомии, резекции кишки по поводу рака.

В постменопаузальном периоде (2-ая основная группа) средний вес пациенток с патологией эндометрия составил  $71,5 \pm 6,0$  кг при росте  $165,5 \pm 3,3$  см. ИМТ в среднем во 2-ой основной группе составил  $26,1 \pm 2,11$  кг/м<sup>2</sup>, а во 2-ой сравнительной группе -  $23,6 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>.

Частота перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток в постменопаузальном периоде представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 - Частота перенесенных гинекологических у пациенток в постменопаузальном периоде

Гинекологические заболевания, операции	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Миома матки	26	44,8	10	50
Эрозия/эктопия шейки матки	26	44,8	7	35
Гиперплазия эндометрия	14	24,1	1	5
Полип эндометрия	10	17,2	3	15
Аденомиоз	5	8,6	2	10
Полип цервикального канала	3	5,2	2	10
Наружный генитальный эндометриоз	2	3,4	-	-
Хронический сальпингоофорит	1	1,7	-	-

## Продолжение Таблицы 2.9

Гинекологические заболевания, операции	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%		Абс.
Опухоли яичников	-	-	2	10
Цистоцеле, опущение стенок влагалища, несостоятельность мышц тазового дна	2	3,4	4	20
Бесплодие	9	15,5	-	-

Частота перенесенных гинекологических оперативных вмешательств у пациенток в постменопаузальном периоде представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 - Частота перенесенных гинекологических оперативных вмешательств у пациенток в постменопаузальном периоде

Гинекологические заболевания, операции	2-ая основная группа (n=58)		2-ая сравнительная группа (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание	27	46,5	6	30
ДЭК/лазервапоризация шейки матки	18	31,0	3	15
Коррекция цистоцеле	2	3,4	4	20
Резекция яичников	2	3,4	2	10
Реканализация наружного зева по поводу атрезии	2	3,4	-	-
Удаление кисты бартолиновой железы	1	1,7	-	-
Миомэктомия	-	-	1	5

Как видно из таблиц 2.9 и 2.10, частота перенесенных заболеваний и оперативных вмешательств у больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде (2-ая основная группа) характеризовалась некоторым снижением частоты миомы матки, полипа цервикального канала, цистоцеле и увеличением ДЭК/лазервапоризации шейки матки по сравнению с аналогичными показателями 2-ой сравнительной группы.

Обращает на себя внимание, что у пациенток 2-ой основной группы наличие в анамнезе больше гистероскопии, РДВ по сравнению с 2-ой сравнительной группой.

У пациенток 2-ой сравнительной группы с отсутствием патологии эндометрия в постменопаузе показаниями к госпитализации явились: опущение

стенок влагалища, полное/неполное выпадение матки, несостоятельность мышц тазового дна, опухоль яичника, полип цервикального канала, хронический сальпингоофорит с формированием сактосальпинкса.

При проведении настоящего исследования были определены критерии включения пациентов в данное исследование.

Критериями включения были:

- пациенты, находящиеся в пре- и постменопаузальном периодах с наличием различной выраженности кровянистых выделений, тянущих болей внизу живота и пояснице;
- пациентки, находящиеся в постменопаузальном периоде с увеличением толщины эндометрия (по данным эхографического исследования) более 5 мм;
- пациентки, находящиеся в пре- и постменопаузальном периодах с очаговым увеличением толщины эндометрия (полип эндометрия);
- клинико-диагностические проявления патологии эндометрия в пре- и постменопаузе.

Критериями исключения явились:

- пациентки, находящиеся в пре- и постменопаузальном периодах без клинико-диагностических проявлений патологий эндометрия;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- наличие инфекций, передающихся половым путем;
- пациентки репродуктивного возраста;
- пациентки с онкологическими заболеваниями;
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.



## **2.2. Методы обследования пациенток**

Пациентам, включенным в данное исследование, были проведены клинические, функциональные, гормональные, молекулярно-биологические, микробиологические, эндоскопические, гистологические исследования.

Впервые был применен экспресс метод диагностики патологии эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР, Surface-Enhanced Raman Scattering, (SERS)).

### **Клинические методы исследования**

Клиническое обследование включало в себя изучение анамнестических данных, проведение общего и гинекологического осмотра.

При проведении сбора анамнестических данных изучались жалобы, менструальная функция. У больных в постменопаузе (возраст наступления менопаузы и длительность постменопаузального периода), репродуктивная функция (количество беременностей, родов, абортов, выкидышей), сопутствующие и перенесенные соматические и гинекологические заболевания, перенесенные оперативные вмешательства.

При гинекологическом исследовании оценивались наружные половые органы, влагалище, шейка матки, характер выделений из половых путей с помощью влагалищных зеркал. При бимануальном исследовании оценивали форму, положение, консистенцию, размеры матки, состояние яичников, их подвижность и болезненность, а также наличие образований в полости малого таза.

## Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациенткам настоящего исследования проводились лабораторные исследования, включающие определение группы крови и резус принадлежности, серологические реакции на сифилис, ВИЧ инфекцию, вирусные гепатиты С и В, биохимическое и клиническое исследование крови, общий анализ мочи, коагулограмма, цитологическое исследование соскобов шейки матки, микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов.

Расширенная кольпоскопия выполнялась для уточнения состояния шейки матки.

Всем больным с различной патологией эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование на аппарате “Voluson E8 General Electric” (США) с трансвагинальным конвексным датчиком частотой 5-9 МГц.

УЗ исследование органов малого таза пациенткам в пременопаузе проводилось на 5-8 день менструального цикла, пациенткам в постменопаузе в любой день до оперативного вмешательства.

При проведении УЗ исследования оценивали размеры матки, структуру миометрия, толщину и эхо-структуру эндометрия, структуру и размеры яичников.

Всем больным были определены показатели лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, прогестерона (П), тестостерона (Т), эстрадиола ( $E_2$ ), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в сыворотке крови методом хемиллюминесцентного иммунохимического анализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе ADVIA Centaur CP.

Больным перед оперативным вмешательством брали образцы венозной крови в количестве 10 мл для молекулярно-биологического исследования и поверхностно-усиленного рамановского рассеяния. Кровь была собрана в пробирку, подвергалась центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 минут.

Полученную надосадочную жидкость собирали в пробирки типа “эппендорф”, замораживали при  $-70^{\circ}\text{C}$  и хранили до момента исследования не более 2 месяцев.

Больным проводилось микробиологическое исследование содержимого полости матки бактериологическим методом по стандартным методикам.

Взятие соскобного материала проводилось до оперативного вмешательства с целью определения микроорганизмов условно-патогенной, факультативной и облигатно-анаэробной микрофлоры. Взятый материал помещали в транспортную среду содержащей фармакологический активированный уголь для доставки в лабораторию в последующем для изучения количественного и качественного состава микрофлоры проводился посев на общие и дифференциально-диагностические питательные среды для выявления микроорганизмов.

Всем пациенткам с патологией эндометрия в пре- и постменопаузе под внутривенной анестезией была проведена гистероскопия/гистерорезектоскопия после предварительного расширения цервикального канала с последующим отдельным диагностическим выскабливанием полости матки.

Гистероскопию/гистерорезектоскопию проводили с помощью эндоскопической аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия) с наружным диаметром дистальной части гистероскопа 5,5мм, гистерорезектоскопа 10,5мм. Оценивались цервикальный канал, стенки полости матки (толщина эндометрия, наличие образований) и область устьев маточных труб.

Для молекулярно-биологического исследования интраоперационно пациенткам производилось взятие биопсийного материала помещали их в пробирки типа эппендорф, с последующим замораживанием и хранением в низкотемпературной морозильной камере на  $-70^{\circ}\text{C}$  до момента выделения РНК не более 2 месяцев.

### **Гистологическое исследование**

При проведении гистологического исследования соскобов эндометрия материал фиксировали в 10%-забуференном формалине. Изучали серийные

парафиновые срезы толщиной 4мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, проводили PAS-реакцию по общепринятым методикам.

### **Определение уровней гликоделина А, трансформирующего фактора роста бета 1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа**

Исследования проводились в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Больным с патологией эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах были определены уровни гликоделина А (ГДА), трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР- $\beta_1$ ) в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

ИФА содержания ТФР- $\beta_1$  проводили с использованием набора Sea124Hu ТФР- $\beta_1$  Cloud-Clone Corp., США (DB100B), а ИФА ГДА выполняли с использованием набора «АМГФ-Фертитест М», Диатех-ЭМ, Россия в соответствии с инструкциями производителя. Планшеты ИФА считывали с помощью считывателя микропланшетов Lab Systems Multiscan EX при 450 нм с коррекцией длины волны при 540 нм. Образцы количественно определяли с использованием анализа стандартной кривой в пределах линейного диапазона от 4000 пг/мл до 2 пг/мл для ТФР- $\beta_1$  и от 1000 до 2 нг/мл для ГДА, результаты считывания сохраняли в приборе. Полученные результаты сравнивались с аналогичными показателями женщин, находящихся в пре- и постменопаузе без патологии эндометрия.

## **Определение уровней экспрессии генов трансформирующего фактора роста бета 1 и фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия методом полимеразной цепной реакции**

Все лица, участвующие в исследовании, в соответствии с законами РФ, подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на медицинское вмешательство и публикацию полученных данных (без идентификации личности).

Замороженные образцы деградировали, гомогенизировали и выделяли общую РНК используя коммерческий набор Прота-НК (ДНК-Технология, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Обратнo-транскриптазную реакцию проводили с использованием коммерческого набора Реверта-L (ИнтерЛабСервис, Россия), согласно инструкции фирмы-производителя.

ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием прибора Амплификатор детектирующий ДТлайт (ДНК-Технология, Россия). Для приготовления реакционной смеси общим объемом 20 мкл на одну пробирку вносили 2 мкл кДНК, по 2 мкл прямого и обратного праймера, 4 мкл смеси qPCRmix-HS SYBR, 10 мкл стерильной воды. Амплификацию проводили в следующем режиме: предварительная денатурация — 1 цикл 95 °С 5 мин, денатурация — 1 цикл 95 °С 15 сек; отжиг праймера 56 °С - 20 сек; элонгация при 72 °С - 30 сек. Количество циклов - 45. Дополнительным этапом после амплификации была добавлена кривая плавления от 55 до 95 градусов по 5 секунд сопровождающееся детекцией флуоресцентного сигнала. ПЦР проводили в режиме реального времени в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия) с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HSSYBR (Евроген, Россия) и со специфичными праймерами (Евроген, Россия) для выбранных генов-кандидатов:

*ФНО $\alpha$ -for*TCTTCTCGAACCCCGAGTGA

*ФНО $\alpha$ -rev*CCTCTGATGGCACCCACAG

*TФРβ*-forCAGCAACAATTCCTGGCGATA

*TФРβ*-revAAGGCGAAAGCCCTCAATTT

Уровень экспрессии матричной РНК (мРНК) для каждого гена определяли в относительных единицах согласно методике, предложенной J. Vandesompele и соавт. (2002). При этом, меньшему показателю цикла амплификации (АЦ) соответствовал больший уровень экспрессии гена.

Данные были проанализированы с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. В случае нормально распределенных показателей использовали t-тест, для распределений, отличных от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представляли в виде средних, медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений. Различия считали значимыми при  $P < 0,05$ .

### **Метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР, Surface-Enhanced Raman Scattering, SERS)**

С целью экспресс-диагностики патологий эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах впервые был применен метод Рамановской спектроскопии – SERS – метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в плазме крови [19].

Оптическая спектроскопия основана на взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектировании оптического отклика от вещества в виде Рамановского рассеяния света с помощью матричных фотодетекторов. При взаимодействии лазерного излучения и вещества в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты, сдвинутые относительно частоты зондирующего лазерного излучения на частоты внутримолекулярных колебаний

вещества. Эти частотные сдвиги проявляются в спектре и однозначно определяют химическую структуру вещества [19].

Метод основан на регистрации и анализе результатов SERS (ПУРР) с использованием коллоидных серебряных наночастиц и микроскопической системы.

Анализ спектральных характеристик анализируемой коллоидной среды проводили на экспериментальном стенде, состоящем из спектрометрической системы (RamanLife RL785, ООО «ФОТОН-БИО», Черноголовка, Россия) на основе ПЗС-детектора и микроскопа (ADF U300, ADF, Китай). Спектры возбуждались в ближнем ИК диапазоне с помощью лазерного модуля с центральной длиной волны 785 нм. Объектив LMPlan с увеличением 50х использовался для фокусировки излучения на образце и сбора рассеянного излучения.

Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 5 мкм. Спектры регистрировали в спектральном диапазоне 380-1800 см<sup>-1</sup> со спектральным разрешением 4-9 см<sup>-1</sup>. Мощность лазера составляла 20 мВт для метода поверхностно-усиленной Рамановской спектроскопии. Время экспозиции составило 2 сек. x 10 раз для метода поверхностно-усиленной Рамановской спектроскопии. Полученный необработанный спектр для каждого образца представляет собой автоматическую последовательную запись трех спектров. Регистрация спектров осуществляется с помощью программы EnSpectr. Непосредственно перед регистрацией спектральных характеристик исследуемого образца плазмы производилась предварительная запись окружающего фонового сигнала. После этого фоновая составляющая автоматически вычиталась из последующих регистрируемых спектров образца по алгоритму, встроенному в программу EnSpectr [19].

В качестве материала субстрата для достижения поверхностного усиления рамановского сигнала плазмы использован серебряный субстрат на основе высушенного коллоида серебра. Коллоид серебра получали восстановлением из водного раствора нитрата серебра цитратом натрия при температуре 95°C в

течение 20 минут. Спектр поглощения полученного коллоидного раствора серебра демонстрирует максимум поглощения при 410 нм с полной шириной на полувысоте 40 нм, что, согласно ряду экспериментальных исследований зависимости спектра поглощения от геометрических характеристик наночастиц серебра, соответствует сферическим наночастицам диаметром 30-40 нм. Для формирования более сложных и крупных структур, полученный коллоидный раствор объемом 20 мл выливали на алюминиевую фольгу площадью 75 мм x 25 мм и сушили при комнатной температуре до полного высыхания. В результате высыхания на фольге формируются агломераты серебряных частиц с кристаллами нитрата натрия объемной концентрации 0,02%. Кристаллы нитрата натрия обеспечивают возникновение капиллярного эффекта. Полученный субстрат представляет собой агломераты сферических частиц размером около 200 нм [19].

Полученные данные, будучи по своей сути многомерными и многопараметрными, анализировали с использованием метода дискриминантного анализа посредством проекции на латентные структуры (PLS-DA).

Суть метода состояла в том, что дискриминационные правила для классов были заданы линейными регрессионными уравнениями. Каждому образцу плазмы соответствует априорная информация о принадлежности к определенной группе [19].

Для ПУРР - анализа плазмы крови были сформированы следующие группы: полип (31 образца), гиперплазия (10 образцов) и контроль (7 образцов).

Во избежание переоценки какой-либо из исследуемых групп моделью необходимо обеспечить анализ равнообъемных выборок. Для этого из общего набора данных случайным образом отбиралось по 21 спектру для каждой анализируемой группы. На основе отобранных данных строилась классификационная модель. Процесс отбора равнообъемных выборок с последующим построением модели таким образом повторялся 5 раз. Итоговая характеристика классификации получена на основе усреднения результатов по 5 построенным моделям. Классификационную задачу также решали с использованием метода проекций на латентные структуры, что позволило в



дальнейшем предсказывать появление и принадлежность новых образцов. Также PLS-DA позволил выявить спектральные особенности классов, связанных с наличием соединений и молекул, определяемых в качестве маркеров заболеваний эндометрия. Перед применением метода PLS-DA регистрируемые данные были избавлены от шума методом Савицкого-Голея, а от фонового излучения – коррекцией опорной и базовой линий с использованием метода ассиметричных наименьших квадратов [19].

Определение принадлежности Рамановских пиков к определенным классам веществ выполняли с помощью базы данных Рамановских спектров биологических тканей [19].

### 2.3. Статистические методы исследования

Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок ( $M$ ), их среднеквадратические отклонения ( $\sigma$ ), стандартные ошибки ( $m$ ), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные ( $\min$ ) и максимальные ( $\max$ ) значения рядов.

Полученные результаты подвергались статистической обработке. При этом применялась компьютерная программа “Statgraph”, предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом.

Результаты молекулярно-биологического исследования были проанализированы с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. В случае нормально распределенных показателей использовали t-тест, для распределений, отличных от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты представляли в виде средних, медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Клинические проявления патологии эндометрия и частота их встречаемости в пре- и постменопаузальном периодах

При проведении настоящего исследования были обследованы 73 больных с различной патологией эндометрия в пременопаузальном периоде (1-ая основная группа).

В 1-ую сравнительную группу были включены 20 пациентов без патологии эндометрия в пременопаузе.

Результаты клинических проявлений патологии эндометрия в пременопаузальном периоде представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Особенности клинических проявлений патологии эндометрия в пременопаузальном периоде

Клинические проявления	Группы обследования в пременопаузальном периоде			
	С патологией эндометрия (1-ая основная группа) (n=73)		Без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа) (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Полименорея	31	42,5	-	
Ациклические кровянистые выделения	29	39,7	-	
Меноррагия	20	27,4	-	
Опсоменорея	14	19,2	-	
Боли в пояснице и внизу живота	12	16,4	6	30
Пройоменорея	9	12,3	-	-
Ощущение инородного тела в области промежности	-	-	8	40
Недержание мочи при физическом напряжении	-	-	5	25
Диспаурения	-	-	1	5
Отсутствие жалоб	4	5,5	1	5

Как видно из таблицы 3.1, у 31 (42,5%) из 73 больных с патологией эндометрия отмечались полименорея, у 29 (39,7%) – ациклические кровянистые выделения, у 20 (27,4%) – меноррагия, у 14 (19,2%) – опсоменорея, у 12 (16,4%) – боли в пояснице и внизу живота, у 9 (12,3%) – пройоменорея. У 4 (5,5%) отсутствовали клинические проявления патологии эндометрия.

Следует отметить, что у больных без патологии эндометрия в пременопаузе данные клинические проявления отсутствовали.

Наличие в пременопаузе болей в пояснице и внизу живота у 6 (30%), ощущение инородного тела в области промежности у 8 (40%), недержание мочи при физическом напряжении у 5 (25%) являются проявлением других гинекологических заболеваний, включая опущение стенок влагалища, несостоятельность мышц тазового дна, внутриматочные синехии и т.д.

Во 2-ую основную группу настоящего исследования были включены 58 больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде.

2-ую сравнительную группу составили 20 пациенток без патологии эндометрия в постменопаузе.

Особенности клинических проявлений патологии эндометрия в постменопаузальном периоде представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Особенности клинических проявлений патологии эндометрия в постменопаузальном периоде

Клинические проявления	Группы обследования в постменопаузальном периоде			
	С патологией эндометрия (2-ая основная группа) (n=58)		Без патологии эндометрия (2-ая сравнительная группа) (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%
Боли в пояснице и внизу живота	47	81	6	30
Кровянистые выделения из половых путей	41	70,7	1	5,0
Кровотечения	2	3,4	-	-
Отсутствие жалоб	11	19	13	65

Как видно из таблицы 3.2, у 47 (81,0%) больных в постменопаузе из 58 отмечались боли в пояснице и внизу живота, у 41 (70,7%) – кровянистые выделения из половых путей, у 2 (3,4%) – кровотечение. У 11 (19,0%) отсутствовали клинические проявления. У больных без патологии эндометрия в постменопаузальном периоде (2-ая сравнительная группа) у 6 (30%) больных отмечались боли в пояснице и внизу живота, у 1 (5%) были кровянистые выделения из половых путей, 13 (65%) пациенток жалоб не предъявляли.

В настоящем исследовании были сравнены частота клинических проявлений патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах. Результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Сравнительная характеристика клинических проявлений патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах

Клинические проявления	Группы обследования пациенток с патологией эндометрия	
	В пременопаузальном периоде (n=73)	В постменопаузальном периоде (n=58)
Полименорея	42,5	-
Ациклические кровянистые выделения	39,7	-
Меноррагия	27,4	-
Опсоменорея	19,2	-
Боли в пояснице и внизу живота	16,4	81
Пройоменорея	12,3	-
Кровянистые выделения из половых путей	-	70,7
Кровотечение	-	3,4
Отсутствие жалоб	5,5	19

Как видно из таблицы 3.3 в пременопаузальном периоде патология эндометрия проявляется преимущественно нарушением менструаций (полименореей и меноррагией) - 69,9% и нарушением менструального цикла

(ациклическими кровянистыми выделениями, опсоменореей и пройоменореей) – 71,2%. В постменопаузальном периоде патология эндометрия проявляется высокой частотой болей в пояснице и внизу живота (81%) и кровянистыми выделениями из половых путей (70,7%). Следует отметить, что патология эндометрия в постменопаузальном периоде может быть диагностирована на фоне отсутствия клинических проявлений.

Таким образом, у 69,9% больных в пременопаузальном периоде патология эндометрия проявляется нарушением менструации, у 71,2% - нарушением менструального цикла. У 5,5% больных отсутствовали клинические проявления.

В постменопаузальном периоде патология эндометрия проявляется у 81,0% больных наличием болей в пояснице и внизу живота, у 70,7% - кровянистыми выделениями из половых путей. Кровотечение отмечается у 3,4% больных. Отсутствие клинических проявлений патологии эндометрия у 19,0% больных.

## **3.2. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в пре- и постменопаузе**

### **3.2.1. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в пременопаузальном периоде**

Всем пациенткам настоящего исследования было проведено скрининговое ультразвуковое исследование органов малого таза.

При проведении настоящего исследования была проведена трансвагинальная сонография больным с патологией эндометрия (n=73) в пременопаузальном периоде.

Результаты эхографических показателей были сравнены с аналогичными показателями пациенток без патологии эндометрия в пременопаузе (n=20).

Показатели трансвагинальной сонографии органов репродуктивной системы представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Показатели трансвагинальной сонографии органов репродуктивной системы у больных с патологией эндометрия в пременопаузе ( $M \pm Se$ )

Показатели трансвагинальной сонографии	Больные с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде (n=73) (1-ая основная группа)	Пациентки в пременопаузальном периоде без патологии эндометрия (n=20) (1-ая сравнительная группа)	P
Матка:			
- длина, мм;	56,6±0,23 (39-95)	60,8±0,17 (45-76)	<0,05
- ширина, мм	40,95±0,25 (31-77)	47,2±0,3 (34-57)	<0,05
- передне-задний размер, мм	53,97±0,3 (40-70)	47,1±0,8 (43-65)	<0,05
Толщина эндометрия, мм	10,1±0,12 (3-29)	6,5±0,9 (2,2-13)	<0,05
Правый яичник:			
- длина, мм	26,81±0,4 (13-67)	28,7±0,05 (19-35)	<0,05
- ширина, мм	20,1±0,11 (10-48)	24,4±0,08 (9-22)	<0,05
Левый яичник:			
- длина, мм	24,0±0,11 (10-48)	29,8±0,2 (20-36)	<0,05
- ширина, мм	21,0±0,07 (12-55)	26,1±0,06 (11-22)	<0,05

Как видно из таблицы 3.4, у больных с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде отмечается увеличение передне-заднего размера матки и толщины эндометрия ( $P < 0,05$ ).

По данным трансвагинального УЗ исследования полип эндометрия характеризовался повышенной эхогенностью, неоднородной структурой эндометрия с гиперэхогенными включениями. Размеры полипа эндометрия варьировались от 4 мм до 19 мм.

По данным УЗ исследования в пременопаузе у 37 (50,7%) из 73 пациенток с патологией эндометрия были обнаружены эхографические признаки полипа эндометрия, у 26 (35,6%) – гиперплазии эндометрия, у 4 (5,5%) – полипа цервикального канала, у 6 (8,2%) – сочетание полипа и гиперплазии эндометрия.

Следует отметить, что у 17 (45,9%) пациенток (из 37) полип эндометрия сочетался с миомой матки, у 4 (10,8%) – с аденомиозом, у 3 (8,11%) – и с миомой, и с аденомиозом.

У 9 больных (34,6%) из 26 гиперплазия эндометрия сочеталась с миомой матки, у 5 (19,2%) – с аденомиозом, у 6 (23,1%) – и с миомой, и с аденомиозом [2].

Таким образом, патология эндометрия в пременопаузальном периоде, по данным УЗ исследования, проявлялась у 50,7% наличием эхографических признаков полипа эндометрия, у 35,5% - гиперплазии эндометрия. У 5,5% определялся полип цервикального канала. Следует обратить внимание, что у пациенток с патологией эндометрия в пременопаузе отмечается высокая частота сопутствующих гинекологических заболеваний.

### 3.2.2. Результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы в постменопаузальном периоде

При проведении настоящего исследования пациенткам с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде (2-ая основная группа) также было проведено УЗ исследование органов репродуктивной системы (n=58).

Полученные результаты были сравнены с аналогичными показателями пациенток с отсутствием патологии эндометрия в постменопаузальном периоде (n=20). Результаты исследования представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Показатели эхографического исследования органов репродуктивной системы у больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде (M±Se)

Эхографические показатели	Больные с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде (n=58) (2-ая основная группа)	Больные без патологии эндометрия в постменопаузальном периоде (n=20) (2-ая сравнительная группа)	P
Матка:			
- длина, мм;	46,6±0,23 (31-82)	43,7±0,14 (32-65)	<0,05
- ширина, мм	39,1±0,13 (21-70)	34,9±0,09 (28-59)	<0,05
- передне-задний размер, мм	48,8±0,4 (33-83)	45,6±0,11 (31-75)	<0,05
Толщина эндометрия, мм	9,0±0,13 (3-23)	2,7±0,05 (1-3,4)	<0,05
Правый яичник:			
- длина, мм	21,2±0,8 (10-31)	18,2±0,08 (13-25)	<0,05
- ширина, мм	13,8±0,9 (5-31)	11,1±0,04 (5-24)	<0,05
Левый яичник:			
- длина, мм	22,4±0,9 (9-30)	18,6±0,09 (11-26)	<0,05
- ширина, мм	13,3±0,8 (8-23)	11,3±0,02 (9-23)	<0,05



Как видно из таблицы 3.5, у больных с патологией эндометрия в постменопаузе отмечается статистически достоверное увеличение эхографических показателей размеров матки, обоих яичников и толщина эндометрия ( $P < 0,05$ ).

В результате проведенного УЗ исследования было установлено, что у больных в постменопаузальном периоде патология эндометрия проявляется наличием полипа эндометрия у 24 (41,4%) из 58 больных, гиперплазии эндометрия у 28 (48,3%), сочетанием полипа и гиперплазии эндометрия у 6 (10,3%). При этом размеры полипа варьировались от 5 мм до 35мм.

Следует отметить, что у больных с патологией эндометрия отмечались сопутствующие гинекологические заболевания наличие миомы матки у 24 (41,4%), аденомиоза у 8 (13,8%), внутриматочных синехий у 2 (3,4%) опухоли и опухолевидные образования яичников у 4 (6,9%) больных.

Таким образом, УЗ исследование больных с подозрением на патологию эндометрия в постменопаузальном периоде позволили установить наличие у 41,4% полипа эндометрия, у 48,3% гиперплазию эндометрия. У 10,1% сочетание гиперплазии и полипа эндометрия [4].

По данным трансвагинальной сонографии у 41,4% патология эндометрия сочетались с миомой матки, у 13,8% аденомиозом, у 6,9% образованиями яичников, у 3,4% наличием внутриматочных синехий.

### **3.3. Результаты гормональных исследований в пре- и постменопаузальном периодах**

При проведении настоящего исследования были определены показатели лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, прогестерона (П), тестостерона (Т), эстрадиола ( $E_2$ ), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), глобулин связывающего половые гормоны (ГСПГ) в плазме крови иммуноферментным методом.

Результаты исследования гормонов у больных с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Показатели гормонов при патологии эндометрия в пременопаузальном периоде ( $M \pm Se$ )

Показатели	Группы обследования в пременопаузальном периоде		P
	С патологией эндометрия (1-ая основная группа) (n=73)	Без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа) (n=20)	
ЛГ, мМЕ/мл	12,1±1,1 (2,5-21,3)	28,5±1,4 (25-33)	<0,05
ФСГ, мМЕ/мл	20,6±2,7 (5,1-42,8)	37,4±1,6 (31,0-51)	<0,05
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	473±20,0 (97-1436)	167,0±25,1 (100-649)	<0,05
ДГЭА-С, мкмоль/л	4,5±0,01 (1,9-5,8)	4,2±0,04 (1,6-8,1)	<0,05
Т, нмоль/л	2,4±0,05 (1-3,9)	2,5±0,02 (2,0-3,0)	>0,05
П, нмоль/л	1,2±0,03 (0,6-2,7)	1,1±0,02 (0,7-1,3)	>0,05
ГСПГ, нмоль/л	52,5±2,7 (39-78)	50,3±1,6 (36-75)	<0,05

Как видно из таблицы 3.6, при патологии эндометрия в пременопаузальном периоде отмечаются статистически достоверно высокие уровни Э<sub>2</sub> и ДГЭА-С и низкие показатели ЛГ, ФСГ по сравнению с аналогичными показателями пациенток без патологии эндометрия в пременопаузе.

В постменопаузальном периоде показатели гормонов при патологии эндометрия представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Показатели гормонов при патологии эндометрия в постменопаузальном периоде ( $M \pm Se$ )

Показатели	Группы обследования в постменопаузальном периоде		P
	С патологией эндометрия (2-ая основная группа) (n=58)	Без патологии эндометрия (2-ая сравнительная группа) (n=20)	
ЛГ, мМЕ/мл	36,5±1,9 (6,2-67,3)	29,7±0,13 (11,5-59,3)	<0,05
ФСГ, мМЕ/мл	67,3±1,29 (16,2-151,7)	46,6±0,9 (29-116,6)	<0,05
Э <sub>2</sub> , пмоль/л	143,9±11,8 (42-947)	46,9±0,29 (44-169)	<0,05
ДГЭА-С, мкмоль/л	1,3±0,1 (1,1-1,5)	1,1±0,3 (0,21-2,3)	>0,05
Т, нмоль/л	12,3±0,1 (1,2-2,9)	1,4±0,3 (1,0-1,9)	<0,05
П, нмоль/л	0,8±0,1 (0,1-1,7)	0,6±0,1 (0,1-1,3)	>0,05
ГСПГ, нмоль/л	58,5±1,23 (29-149)	59,1±1,3 (36-98)	>0,05

Как видно из таблицы 3.7, при патологии эндометрия в постменопаузальном периоде отмечается существенное увеличение показателей ЛГ, ФСГ, Э<sub>2</sub> и Т по сравнению с аналогичными показателями пациентов без патологии эндометрия в постменопаузе.

Таким образом, патология эндометрия в пременопаузальном периоде сопровождается низкими показателями ЛГ ( $12,1 \pm 1,1$  мМЕ/мл), ФСГ ( $20,6 \pm 2,7$  мМЕ/мл) и высоким уровнем Э<sub>2</sub> ( $473 \pm 20,0$  пмоль/л) и ДГЭА-С ( $4,5 \pm 0,01$  мкмоль/л).

Патология эндометрия в постменопаузальном периоде сопровождается существенным увеличением уровней ЛГ ( $36,5 \pm 1,9$  мМЕ/мл), ФСГ ( $67,3 \pm 1,29$  мМЕ/мл), Э<sub>2</sub> ( $143,9 \pm 118$  пмоль/л) и Т ( $2,3 \pm 0,1$  нмоль/л), что является важным прогностическим и диагностическим критериями патологии эндометрия в постменопаузальном периоде.

### **3.4. Результаты микробиологического исследования содержимого полости матки при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

При проведении настоящего исследования 25 пациенткам в пременопаузальном периоде было проведено микробиологическое исследование соскоба эндометрия. Из них 20 больных были 1-ой основной группы с патологией эндометрия и 5 пациенток 1-ой сравнительной группы без патологии эндометрия. Результаты микробиологического исследования представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Результаты микробиологического исследования содержимого матки при патологиях эндометрия в пременопаузе

Результаты микробиологического обсеменения	При патологии эндометрия (n=20)		Без патологии эндометрия (n=5)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие роста микроорганизмов	16	80	5	100
Echerichia coli+Staphylococcus aureus+ Enterococcus faecalis	1	5	-	-
Streptococcus oralis+Gardnerella vaginalis	1	5	-	-

## Продолжение Таблицы 3.8

Результаты микробиологического обсеменения	При патологии эндометрия (n=20)		Без патологии эндометрия (n=5)	
	Абс.	%		Абс.
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5	-	-
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1	5	-	-

Как видно из таблицы 3.8, у 16 (80%) больных из 20 с патологией эндометрия и у 5 (100%) больных без патологии эндометрия в пременопаузе по данным бактериологического исследования отсутствовал рост микроорганизмов. У 2 больных (10%) с патологией эндометрия отмечалась сочетанный рост микроорганизмов: *Echerichia coli*+*Staphylococcus aureus*+ *Enterococcus faecalis* и *Streptococcus oralis*+*Gardnerella vaginalis*. В единичных случаях у больных с патологией эндометрия (10%) отмечался рост *Enterococcus faecalis* и *Lactobacillus crispatus*.

Особенности биоценоза соскоба эндометрия в пременопаузальном периоде представлен на рисунке 3.1.

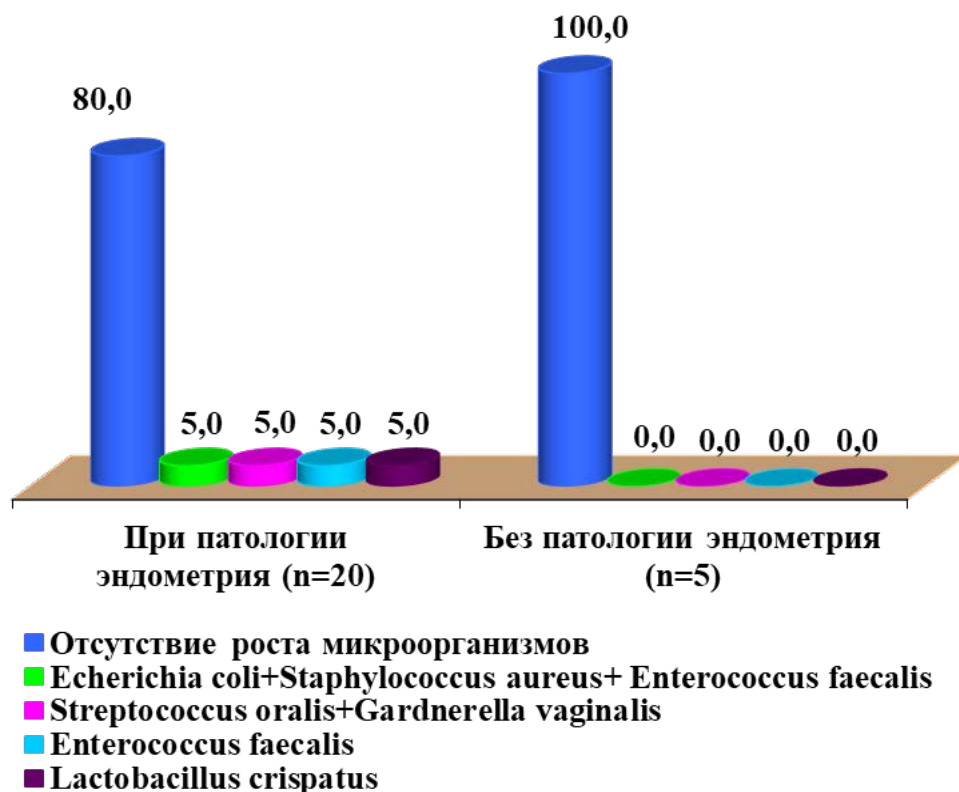


Рисунок 3.1 - Особенности биоценоза соскоба эндометрия в пременопаузальном периоде

В постменопаузальном периоде 23 пациенткам также было проведено микробиологическое исследование соскоба эндометрия. 16 из них были больные 2-ой основной группы у которых определялась патология эндометрия и 7 пациенток 2-ой сравнительной группы без патологии эндометрия. Результаты микробиологического исследования представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Особенности микробиологического исследования содержимого полости матки при патологии эндометрия в постменопаузе

Результаты микробиологического обсеменения	При патологии эндометрия (n=16)		Без патологии эндометрия (n=7)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие роста микроорганизмов	10	62,5	6	85,7
<i>Streptococcus vestibularis</i> + <i>Veillonella atypica</i> + <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	6,25	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Lactobacillus gasseri</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	6,25	-	-
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	12,5	-	-
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	6,25	-	-
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1	6,25	1	14,3

Как видно из таблицы 3.9, у больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде у 10 (62,5%) из 16 отсутствовал рост микроорганизмов. У 6 (37,5%) отмечалось бактериологическое обсеменение содержимого полости матки. Были высеяны сочетания: *Streptococcus vestibularis*+*Veillonella atypica*+*Staphylococcus haemolyticus* и *Enterococcus faecalis*+*Lactobacillus gasseri*+*Escherichia coli*, а также моноинфекции: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguis*, *Lactobacillus crispatus*.

Особенности биоценоза соскоба эндометрия в постменопаузальном периоде представлен на рисунке 3.2.

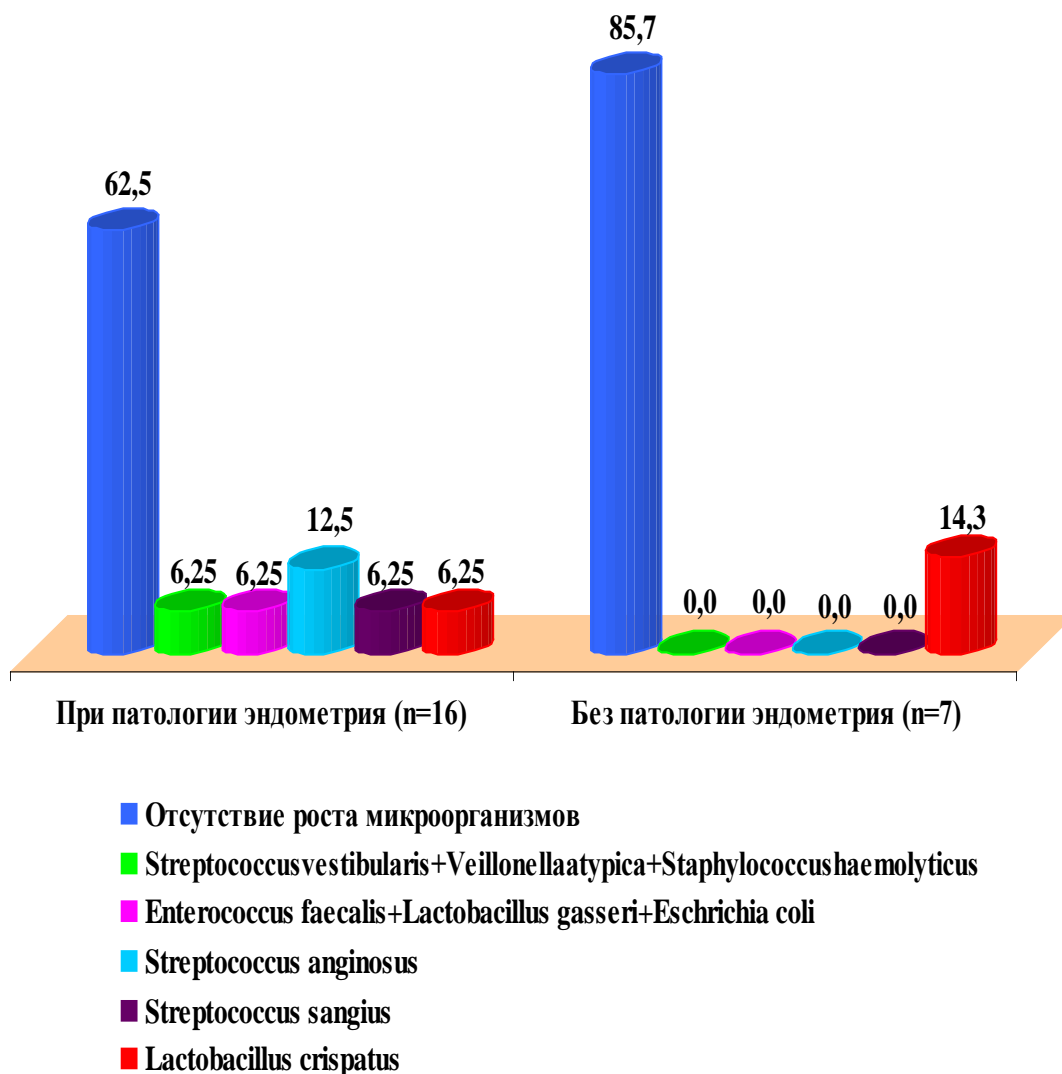


Рисунок 3.2 - Особенности биоценоза соскоба эндометрия в постменопаузальном периоде

Таким образом, частота больных с бактериальной обсемененностью при патологии эндометрия в пременопаузе составила 20%. В постменопаузальном периоде данный показатель был в пределах 37,5%. Увеличение частоты бактериальной обсемененности в постменопаузальном периоде является, по-видимому, результатом изменения рН влагалища, резким снижением лактобацилл в содержимом влагалища, соответственно увеличением частоты атрофического (сенильного) кольпита, что предполагает восходящий путь инфицирования эндометрия.

### **3.5. Особенности изменений показателей гликоделина А, трансформирующего фактора роста бета-1 в плазме крови и уровней трансформирующего роста бета-1 и фактора некроза опухоли альфа в биопсийном материале при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

#### **3.5.1. Результаты определения показателей трансформирующего фактора роста бета-1 и гликоделина А в плазме крови при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

При проведении настоящего исследования были изучены показатели: трансформирующий фактор роста бета1 (ТФР- $\beta_1$ ) и гликопротеин – Гликоделин А (ГДА) в плазме крови при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах. Полученные результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Показатели ТФР- $\beta_1$  и ГДА в плазме крови обследованных пациенток в пре- и постменопаузе, Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группа	ТФР- $\beta_1$ , пг/мл	ГДА, нг/мл
Пременопауза		
С патологией эндометрия (1-ая основная группа)	59,28 [39,17;86,27] 1	0,67 [0,33;3,93] 5
Без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа)	98,59 [78,41;132,38] 2	0,3 [0,17;2,14] 6
Постменопауза		
С патологией эндометрия (2-ая основная группа)	73,84 [62,92;103,24] 3	0,14 [0,06;0,36] 7
Без патологии эндометрия (2-ая сравнительная группа)	64,48 [60,84;84,03] 4	0,18 [0,18;0,25] 8
Значимость различий	P <sub>1-2</sub> =0,028 P <sub>1-3</sub> =0,139 P <sub>2-4</sub> =0,046 P <sub>3-4</sub> =0,379	P <sub>5-6</sub> =0,005 P <sub>5-7</sub> =0,032 P <sub>6-8</sub> =0,046 P <sub>7-8</sub> =0,32

Как видно из таблицы 3.10, у пациенток в пременопаузе с патологией эндометрия уровень ТФР- $\beta_1$  в плазме крови был статистически значимо ниже, чем у пациенток без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа).

В постменопаузе достоверные различия по уровням ТФР- $\beta_1$  между группами отсутствовали.

Содержание ГДА в плазме крови пациенток 1-ой основной группы было значительно выше, чем у пациенток 1-ой сравнительной группы в пременопаузе.

Изучение ГДА позволило выявить статистически значимо более высокие уровни данного гликопротеина у пациенток, как 1-ой основной, так и 1-ой сравнительной групп в пременопаузе по сравнению с таковыми 2-ой основной и 2-ой сравнительной групп в постменопаузе.

В результате проведенного исследования установлено, что патологические изменения в эндометрии в пременопаузе сопровождались системным снижением содержания ТФР- $\beta_1$  и повышением уровня ГДА, тогда как в постменопаузальном периоде изменений этих показателей не выявлено.

### **3.5.2. Результаты определения уровней трансформирующего фактора роста бета-1 и фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

При проведении настоящего исследования также были изучены показатели: трансформирующий фактор роста бета1 (ТФР- $\beta_1$ ) фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в тканях эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

Показатели средних значений пороговых циклов (Ct) ТФР- $\beta_1$  и ФНО- $\alpha$  для исследованных образцов биопсийного материала в группах пациенток в пре- и постменопаузе представлены в таблице 3.11.

Следует отметить, что величина порогового цикла (Ct) определяется как номер цикла, при котором флуоресценция в процессе реакции превышает пороговое значение. Величина Ct обратно пропорциональна логарифму первоначального числа копий ДНК и, таким образом, отражает точку накопления достаточного количества ампликонов.



Таблица 3.11 - Результаты определения средних значений пороговых циклов (Ct) ТФР-β<sub>1</sub> и ФНО-α для исследованных образцов биопсийного материала в группах пациенток в пре- и постменопаузе, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Группа	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ФНО-α	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ТФР-β <sub>1</sub>
Пременопауза		
С патологией эндометрия (1-ая основная группа)	21,7 [21,55;25,05] 1	38,6 [38,55;39,05] 5
Без патологии эндометрия (1-ая сравнительная группа)	21,9 [21,6;22,2] 2	38,9 [38,8;39] 6
Постменопауза		
С патологией эндометрия (2-ая основная группа)	22,55 [21,1;26,08] 3	38,8 [38,53;38,9] 7
Без патологии эндометрия (2-ая сравнительная группа)	24,35 [23,48;26,3] 4	39,2 [38,5;39,63] 8
Значимость различий	P <sub>1-2</sub> =0,379 P <sub>1-3</sub> =0,988 P <sub>2-4</sub> =0,007 p <sub>3-4</sub> <0,001	P <sub>5-6</sub> =0,188 P <sub>5-7</sub> =0,596 P <sub>6-8</sub> =0,238 P <sub>7-8</sub> =0,242

*Примечание.* меньшему показателю Ct соответствует больший уровень экспрессии гена.

Как видно из таблицы 3.11, экспрессия генов ФНО-α в тканях эндометрия была более высокой в постменопаузе у пациенток с патологией эндометрия (2-ая основная группа) по сравнению с таковой во 2-ой сравнительной группе, учитывая, что меньшему показателю цикла амплификации (Ct) соответствует больший уровень экспрессии генов. Следует отметить, что уровень экспрессии ТФР-β<sub>1</sub> статистически значимо не различался во всех группах.

Таким образом в результате проведенного исследования установлено, что различным видам патологии эндометрия в постменопаузе сопутствовали локальные изменения, представленные увеличением экспрессии ФНО-α в эндометрии.

С учетом полученных данных можно предположить, что определение уровней ТФР-β<sub>1</sub> и ГДА в плазме крови у пациенток в пременопаузальном периоде и экспрессии гена ФНО-α в ткани эндометрия у пациенток в постменопаузальном периоде может быть полезным дополнением к традиционным методам диагностики патологии эндометрия у больных в пре- и постменопаузе, а также

может позволить начать поиск новых путей эффективного терапевтического воздействия на эту патологию.

### **3.6. Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах**

В результате гистологического исследования соскобов эндометрия у больных с патологией эндометрия в пременопаузе (n=73) были установлены патологические процессы, представленные в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Патологические процессы эндометрия в пременопаузальном периоде по данным гистологического исследования (n=73)

Результаты гистологического исследования	Абс.	%
Полип эндометрия:	40	54,8
- железисто-фиброзный полип	39	53,4
- железисто-фиброзный полип с очаговым аденоматозом	1	1,4
Гиперплазия эндометрия:	22	30,1
- гиперплазия эндометрия без атипии	21	28,7
- атипическая гиперплазия	1	1,4
Хронический эндометрит	9	12,4
Аденокарцинома эндометрия	2	2,7

Как видно из таблицы 3.12, при гистологическом исследовании соскобов эндометрия пациенток с различными клиническими, функциональными и эндоскопическими проявлениями патологии эндометрия в пременопаузальном периоде были диагностированы:

- 1) полип эндометрия у 40 (54,8% больных, из них:
  - железисто-фиброзный полип у 39 (53,4%) (Рисунок 3.3);

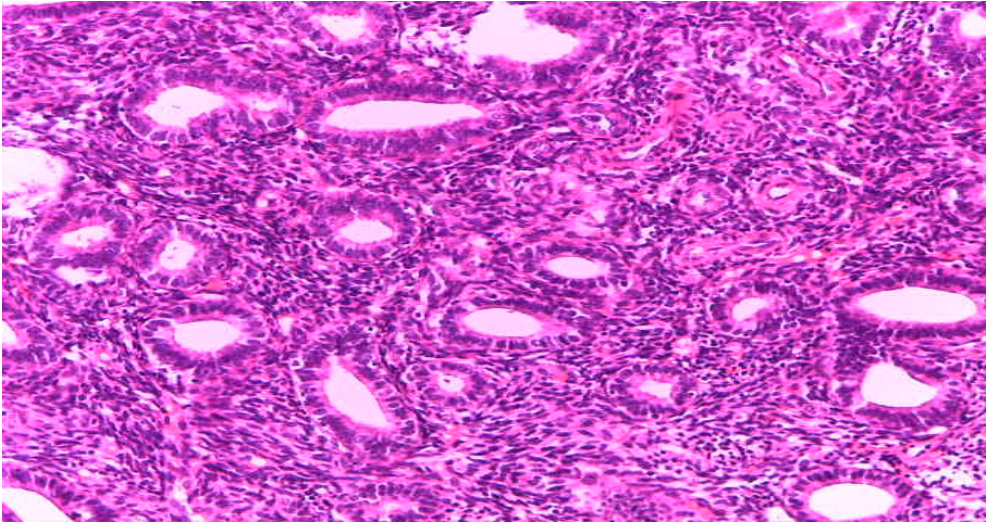


Рисунок 3.3 - Железисто-фиброзный полип эндометрия. окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

- железисто фиброзный полип с очаговым аденоматозом у 1 (1,4%).
- 2) гиперплазия эндометрия у 22 (30,1%) больных, из них:
  - гиперплазия эндометрия без атипии у 21 (28,7%) (Рисунок 3.4);

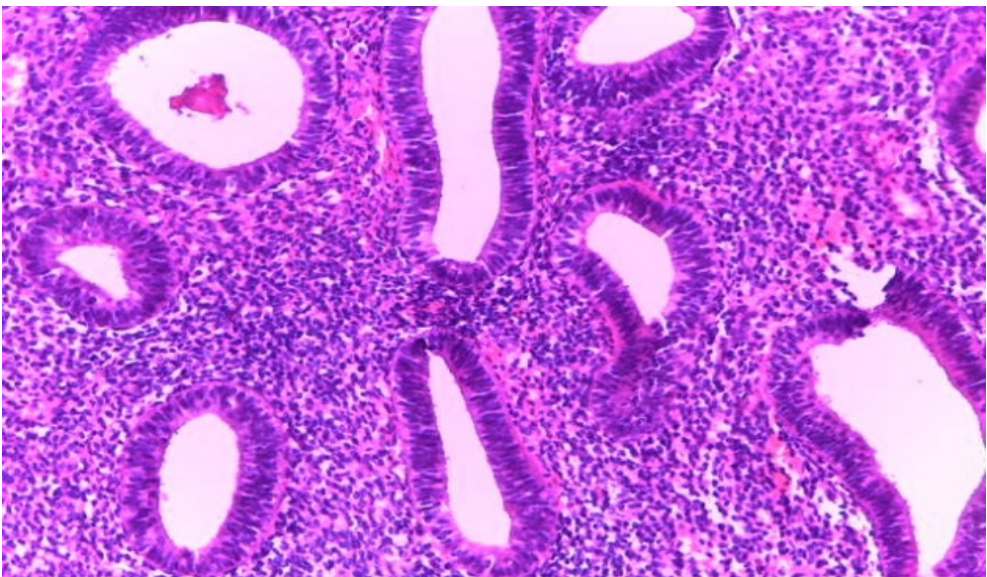


Рисунок 3.4 - Железистая гиперплазия без атипии. окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

- атипическая гиперплазия у 1 (1,4%).

Нужно отметить, что у 7 пациенток гиперплазия эндометрия без атипии сочеталась с субмукозной лейомиомой.

- 3) хронический эндометрит у 9 (12,4%) больных (Рисунок 3.5).

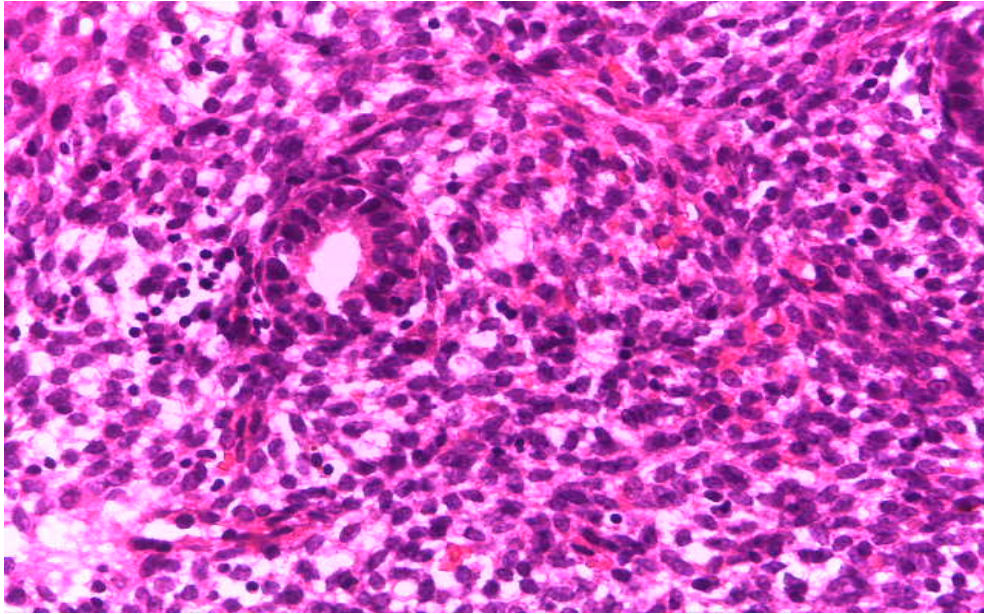


Рисунок 3.5 - Хронический эндометрит. окраска гематоксилином и эозином, ×400

4) аденокарцинома эндометрия у 2 (2,7%) больных.

Гистологически хронический эндометрит и аденокарцинома выявлены у женщин с гистероскопической картиной гиперплазии эндометрия.

Таким образом, по данным нашего исследования, наиболее частой патологией эндометрия у женщин пременопаузального периода является полип эндометрия, который диагностирован в 54,8% (40 случаев). При этом у одной пациентки (1,4%) в ткани полипа были обнаружены предраковые изменения – участки атипичной гиперплазии (очаговый аденоматоз).

В 30,1% (22 случая) диагностирована гиперплазия эндометрия, в 1 из них (1,4%) выявлена атипичная гиперплазия.

В 7 случаях (31,8%) у женщин с гиперплазией эндометрия в соскобах также визуализировались фрагменты подслизистой лейомиомы.

В 12,4% (9 случаев) был поставлен диагноз хронического эндометрита, у 2 пациенток (2,7%) диагностирована аденокарцинома эндометрия.

При сопоставлении клинических данных с данными гистологического исследования установлено, что у больных с полименореей чаще всего диагностировался железисто-фиброзный полип эндометрия (61,3%), реже



отмечалась гиперплазия эндометрия без атипии (22,6%) и хронический эндометрит (6,4%).

У пациенток, основными клиническими симптомами у которых были ациклические кровянистые выделения и меноррагия, при морфологическом исследовании также наиболее часто диагностировались: железисто-фиброзный полип эндометрия (50%) и гиперплазия эндометрия без атипии – 35%.

У женщин с предраковыми процессами (атипической гиперплазией и аденоматозным полипом) и раком эндометрия основным клиническим проявлением были ациклические кровянистые выделения в сочетании с меноррагией и нарушением менструального цикла по типу пройоменореи.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлено, что наиболее частыми гистологическими находками при патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде являлись полипы эндометрия (54,8%), из них 97,5% имели строение железисто-фиброзных полипов эндометрия, а также гиперплазия эндометрия (30,1%), из которой 95,5% составила гиперплазия эндометрия без атипии.

В пременопаузальном периоде предраковые процессы в эндометрии выявлялись у 2,7% женщин (полип эндометрия с очаговой атипической гиперплазией и атипическая гиперплазия эндометрия) в таком же проценте случаев (2,7%) диагностировался рак эндометрия (аденокарцинома).

Аденокарцинома эндометрия при гистероскопическом исследовании визуализировалась в виде диффузной гиперплазии эндометрия, что не позволяет диагностировать неопластический процесс эндометрия по данным гистероскопии и требует обязательного проведения морфологического исследования соскоба эндометрия у всех больных с патологией эндометрия.

Выявленное многообразие клинических симптомов, а также отсутствие их в ряде случаев, многообразие гистероскопических и морфологических вариантов патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде, вплоть до обнаружения рака эндометрия, позволило в очередной раз подтвердить необходимость как скринингового ультразвукового исследования, так и

обязательного вмешательства в объеме гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания эндометрия с последующей патоморфологической верификацией при эхопризнаках внутриматочной патологии для своевременной диагностики и адекватного лечения в первую очередь неопластических процессов эндометрия.

При проведении настоящего исследования было проведено гистологическое исследование соскобов эндометрия больных с патологией эндометрия в постменопаузальном периоде.

Результаты гистологического исследования представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Патологические процессы эндометрия в постменопаузальном периоде по данным гистологического исследования (n=58)

Результаты гистологического исследования	Абс.	%
Полип эндометрия:	43	74,1
- железисто-фиброзный полип:	42	72,4
а) полип в сочетании с хроническим эндометритом;	1	1,7
б) полип в сочетании с гиперплазией эндометрия без атипии;	1	1,7
в) полип в сочетании с атипической гиперплазией;	2	3,4
г) полип в сочетании с субмукозной лейомиомой;	1	1,7
д) полип эндометрия в сочетании с полипом цервикального канала;	2	3,4
е) полип в сочетании с атрофией эндометрия	5	8,6
- железисто-фиброзный полип с аденоматозом в сочетании с атипической гиперплазией эндометрия	1	1,7
Гиперплазия эндометрия без атипии:	6	10,3
- гиперплазия эндометрия без атипии в сочетании с субмукозной лейомиомой	2	3,4
Хронический эндометрит	3	5,2
Атрофический эндометрий	2	3,4
Аденокарцинома эндометрия	4	6,9

Как видно из таблицы 3.13 при гистологическом исследовании соскобов эндометрия пациенток с различной патологией эндометрия в постменопаузальном периоде позволило установить наличие полипа эндометрия у 74,1% (n=43).

Следует отметить, что у 72,4% отмечалось наличие железисто-фиброзного полипа (Рисунок 3.6).

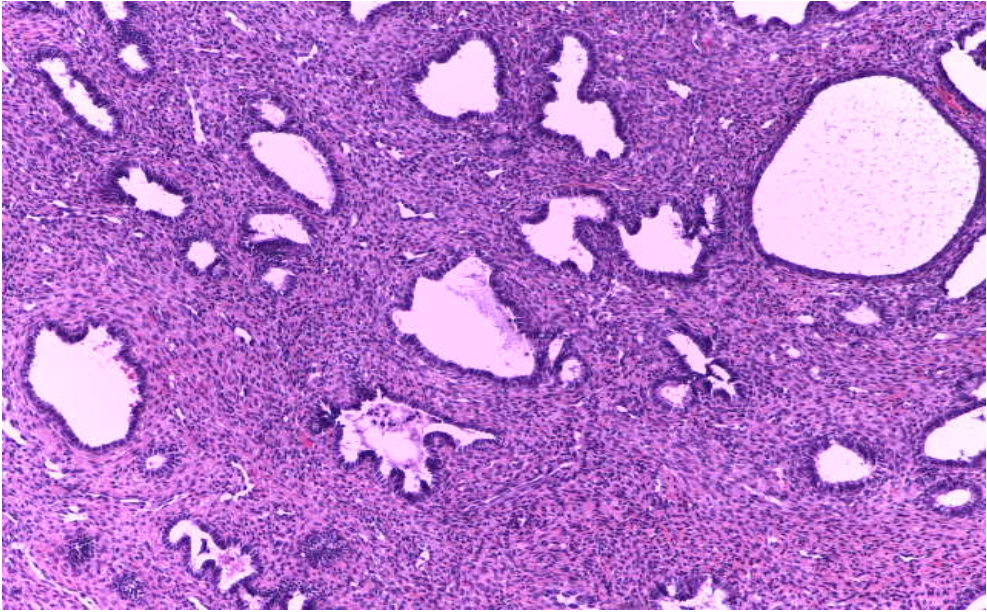


Рисунок 3.6 - Железисто-фиброзный полип эндометрия, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Железисто-фиброзный полип сочетался с атрофией эндометрия (у 5), с атипической гиперплазией эндометрия (у 2), с полипом цервикального канала (у 2), с наличием хронического эндометрита (у 1), с гиперплазией эндометрия без атипии (у 1), с субмукозной лейомиомой (у 1).

Установлено сочетание также железисто-фиброзного полипа с атипической гиперплазией эндометрия и с аденоматозом (у 1).

У 10,3% (n=6) больных была диагностирована гиперплазия эндометрия без атипии. Из них у 2 отмечалось сочетание с субмукозной лейомиомой.

По данным гистологического исследования у 5,2% (n=3) определялся хронический эндометрит (Рисунок 3.7).

Частота атрофического эндометрия составила 3,4% (n=2).

У больных в постменопаузальном периоде предраковые процессы эндометрия выявились у 5,2% (n=3) (железисто-фиброзный полип сочетался с атипической гиперплазией эндометрия (n=2), железисто-фиброзного полипа с аденоматозом и с атипической гиперплазией эндометрия (n=1)). частота аденокарциномы эндометрия составила 6,9% (n=4).

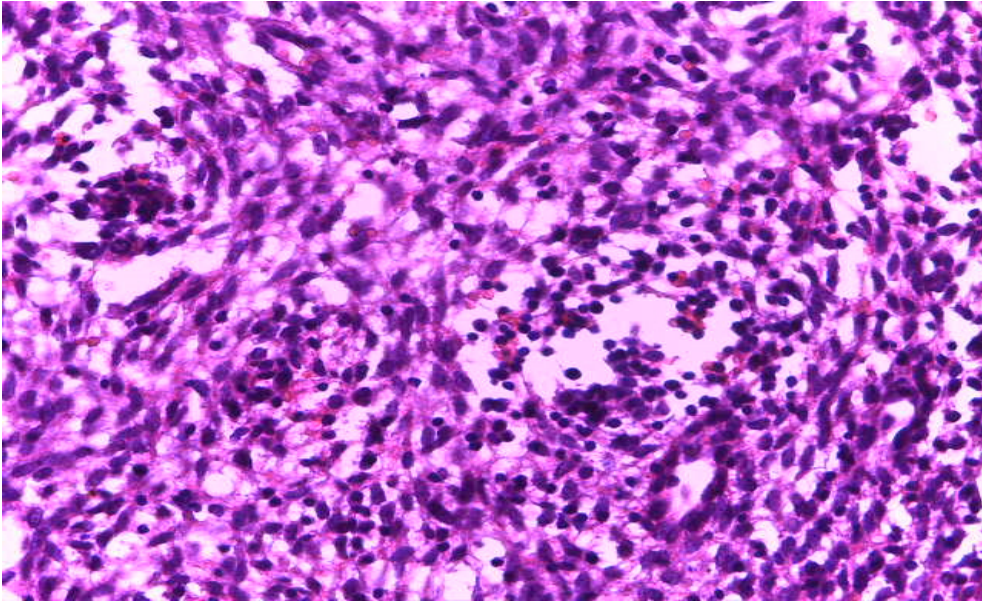


Рисунок 3.7 - Хронический эндометрит. Окраска гематоксином и эозином, х400

Таким образом, гистологическое исследование патологии эндометрия в постменопаузальном периоде по сравнению с патологией эндометрия в пременопаузе позволило установить существенное увеличение частоты полипа эндометрия на 19,3%, увеличение предраковых процессов эндометрия на 2,5% и увеличение частоты аденокарциномы эндометрия на 3,2%, что позволило отнести различные формы патологии эндометрия в постменопаузальном периоде к фактору высокого риска развития предрака и рака эндометрия.

### **3.7. Результаты экспресс-диагностики патологии эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния у пациентов в пре- и постменопаузе**

Впервые для экспресс диагностики патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах был применен метод Рамановской спектроскопии - SERS - метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в плазме крови (ПУРР).

На основании патоморфологической верификации патологии эндометрия (гиперплазия и полип эндометрия) строилась классификационная модель для



проведения поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в плазме крови и получения спектральных характеристик

При этом для ПУРР плазмы крови были сформированы следующие группы: гиперплазия, полип и контроль.

В результате проведенного исследования были получены спектральные картины больных с полипом и гиперплазией эндометрия.

Следует отметить, что различий в зависимости от возраста не имелись.

Результаты регистрируемых усредненных спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния при полипе, гиперплазии эндометрия и в контрольных образцах, представлены на рисунках 3.8, 3.9.

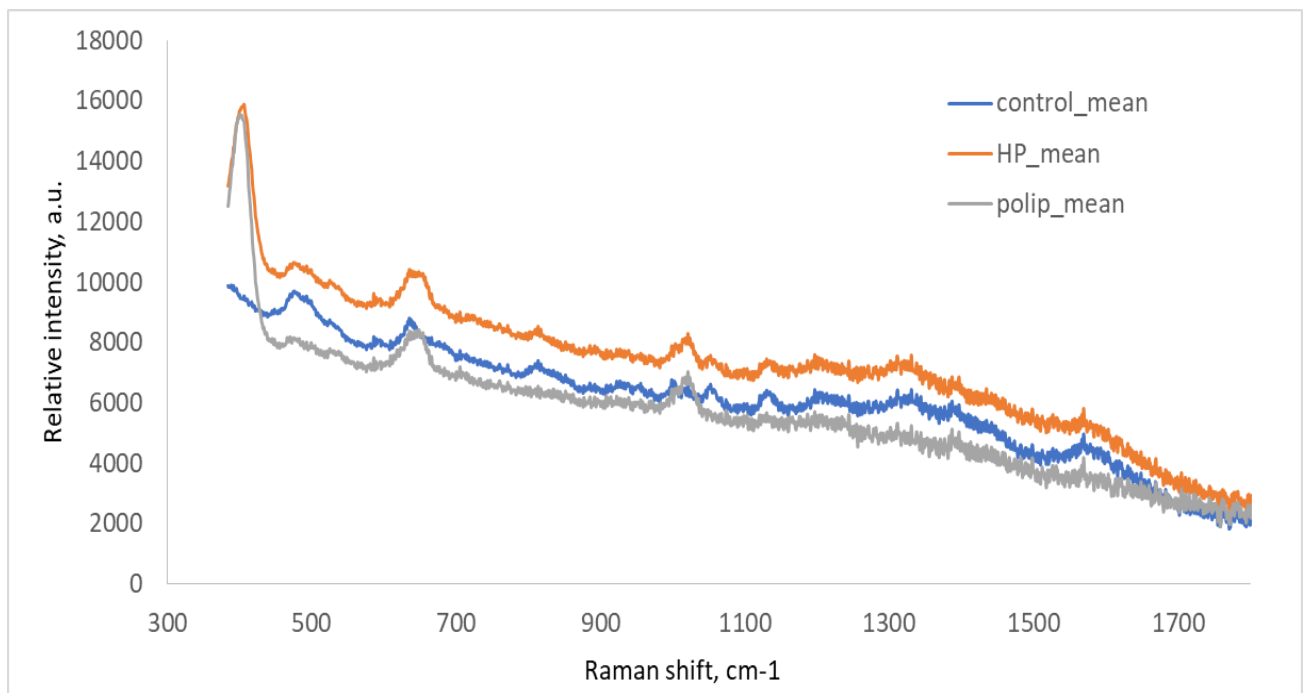


Рисунок 3.8 - Регистрируемые усредненные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови от образцов с полипом, гиперплазией в сравнении с контрольной группой

Исследование регистрируемых усредненных спектров поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови позволило установить, что для исследуемых групп с одинаковым положением пиков соответствует:  $484\text{ см}^{-1}$  (гликоген);  $596\text{ см}^{-1}$  (фосфатидилинозитол);  $640\text{ см}^{-1}$  (C-S растяжение и C-C скручивание в тирозине);  $726\text{ см}^{-1}$  (C-S в белке,  $\text{CH}_2$ , аденин);  $766\text{ см}^{-1}$  (сжатие

пиримидинового кольца);  $815\text{ см}^{-1}$  (пролин, гидроксипролин, тирозин, растяжение  $\text{PO}_2$  в нуклеиновых кислотах);  $891\text{ см}^{-1}$  (сахарид);  $933\text{ см}^{-1}$  (пролин, гидроксипролин);  $956\text{ см}^{-1}$  и  $1527\text{ см}^{-1}$  (каротиноид);  $1004\text{ см}^{-1}$  (фенилаланин);  $1055\text{ см}^{-1}$  (C-C растяжение в липидах);  $1132\text{ см}^{-1}$  (тирозин);  $1208\text{ см}^{-1}$ ,  $1265\text{ см}^{-1}$  и  $1276\text{ см}^{-1}$  (амид III),  $1314\text{ см}^{-1}$  ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2$  скручивание в коллагене);  $1477\text{ см}^{-1}$  (дезоксирибоза);  $1617\text{ см}^{-1}$  (фенилаанин, тирозин) [19].

Теперь рассмотрим общие полосы для групп с полипом и гиперплазией эндометрия:  $858\text{ см}^{-1}$  (тирозин, коллаген);  $917\text{ см}^{-1}$  и  $974\text{ см}^{-1}$  (вибрация рибозы);  $1080\text{ см}^{-1}$  фосфатные колебания (фосфодиэфирные группы в нуклеиновых кислотах). Полоса на  $1242\text{ см}^{-1}$  принадлежит группе с полипами, она характерна колебанию амида III, для двух остальных групп полоса отсутствует. Полоса  $1418\text{ см}^{-1}$  колебание  $\text{CH}_2$  в липидах характерна для группы с полипами, для контрольной группы смещена в полосу  $1416\text{ см}^{-1}$ , а для группы с гиперплазией отсутствует. Исследуемые группы можно также обнаружить не только по смещению полос, но и по интенсивности, наиболее показательными стали полосы на  $465\text{ см}^{-1}$ ,  $536\text{ см}^{-1}$ ,  $816\text{ см}^{-1}$ ,  $996\text{ см}^{-1}$ ,  $1055\text{ см}^{-1}$ ,  $1132\text{ см}^{-1}$  и  $1208\text{ см}^{-1}$  [19].

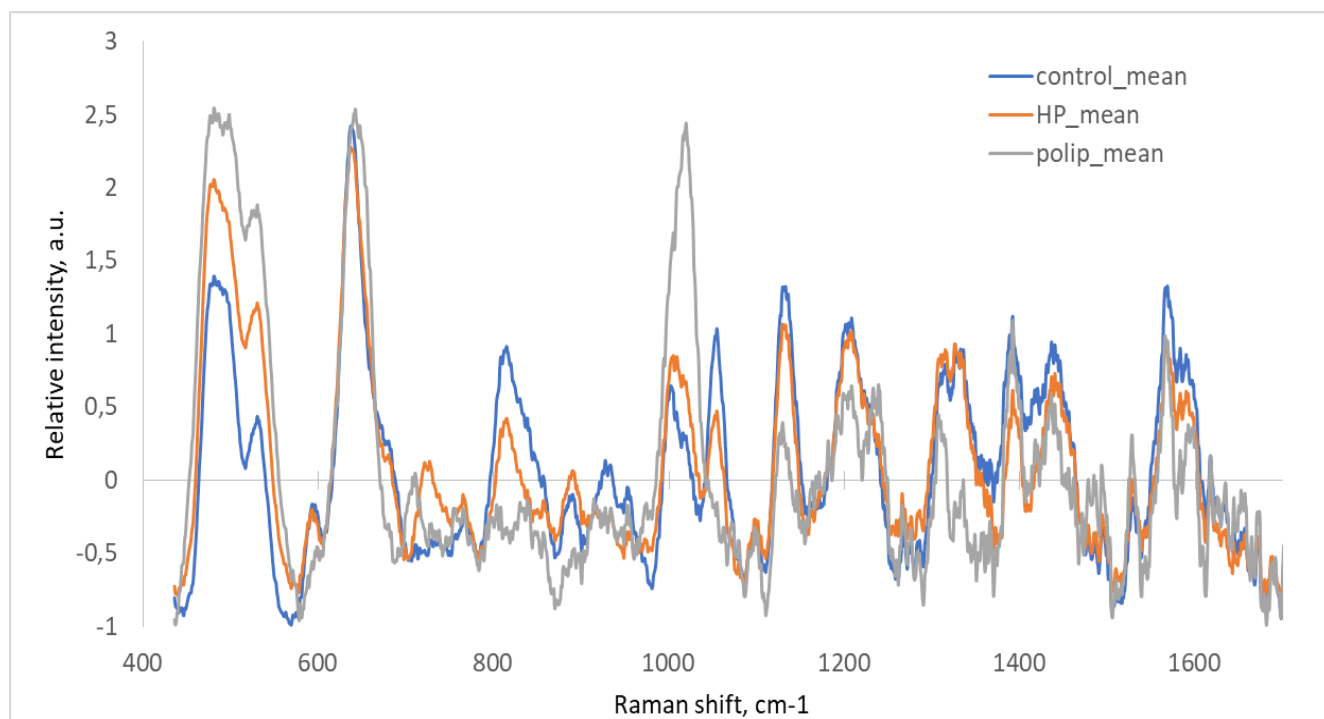


Рисунок 3.9 - Усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови от образцов с полипом, гиперплазией в сравнении с контрольной группой

В группах с полипом и гиперплазией эндометрия положение пиков:  $858\text{ см}^{-1}$  (тирозин, коллаген),  $917\text{ см}^{-1}$  и  $974\text{ см}^{-1}$  (вибрация рибозы);  $1080\text{ см}^{-1}$  (фосфатные колебания, фосфодиэфирные группы в нуклеиновых кислотах) [19].

Распределение важности переменных поверхностно-усиленных Рамановских спектров плазмы в классификации образцов по патолого-ассоциированному признаку представляет возможность разделить группы по наиболее значимым полосам при реализации методов анализа экспериментальных данных на основе PLS-DA [21] представлены на рисунке 3.10.

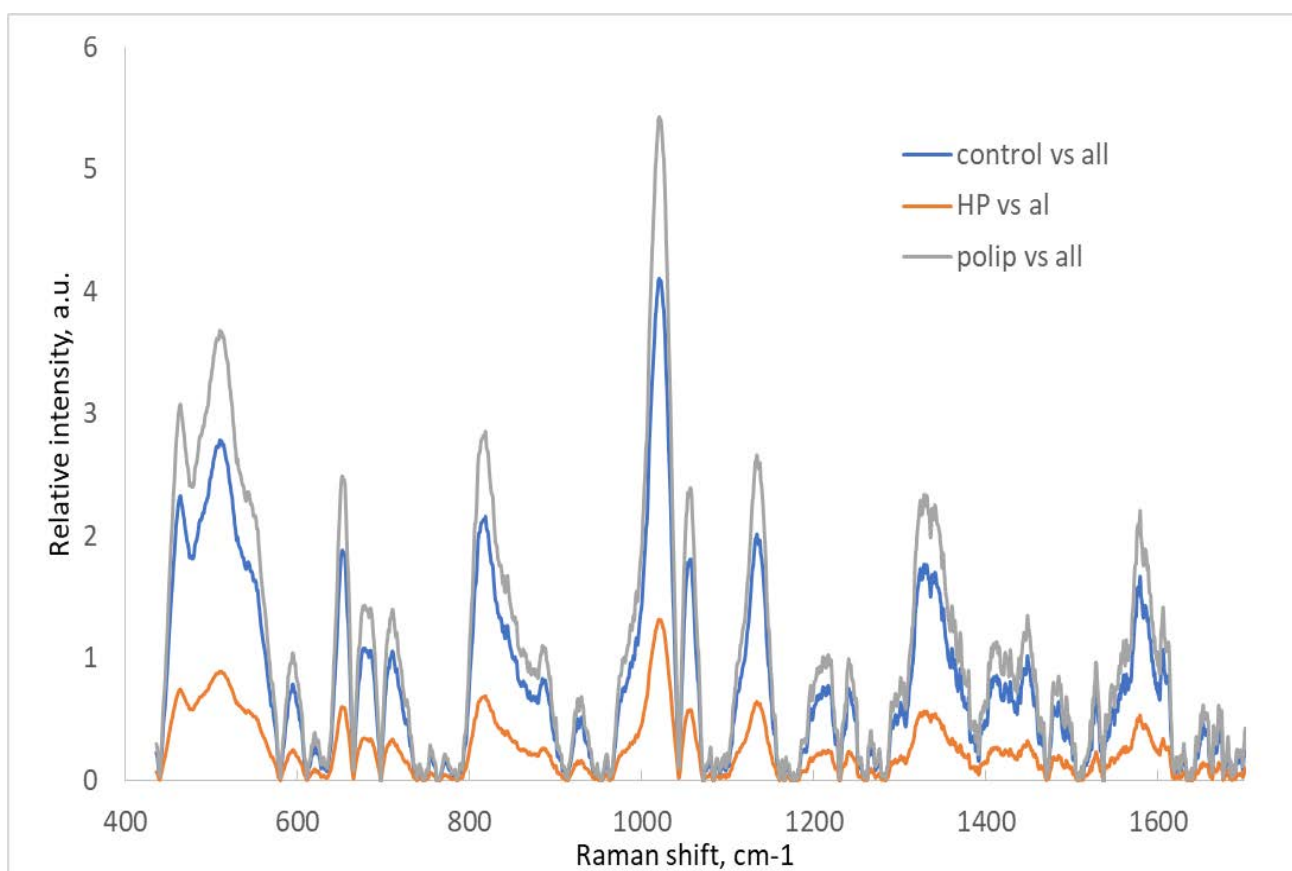


Рисунок 3.10 - Распределение важности переменных поверхностно-усиленных рамановских спектров плазмы в классификации образцов по патолого-ассоциированному признаку при реализации методов анализа экспериментальных данных на основе PLS-DA

В результате проведенного исследования установлено, что изменение интенсивности на полосе  $1018\text{ см}^{-1}$  характерно для полипов эндометрия, при этом

по усредненным спектрам видно увеличение интенсивности рамановского рассеяния в этой полосе [19].

Это может быть связано с угловым колебанием фенильного кольца из-за более высокого содержания фенилапанина или изгибных колебаний C-CH бета-каротина в основном состоянии.

После построения модели PLS-DA, проведен анализ важности переменных, результаты которых представлены на рисунке 3.11.

```
PLS-DA model (class plsda) summary
-----
Info:  serum_sers(1-control,2-hyperplasia,3-Polip)
Number of selected components: 1
Cross-validation: random with 7 segments

Class #1 (a)
  X cumexpvar Y cumexpvar TP FP TN FN Spec. Sens. Accuracy
Cal      22.02      21.38  7  4 38 14 0.905 0.333  0.714
Cv       NA        NA   5  7 35 16 0.833 0.238  0.635

Class #2 (b)
  X cumexpvar Y cumexpvar TP FP TN FN Spec. Sens. Accuracy
Cal      22.02      21.38  0  0 42 21 1.000  0  0.667
Cv       NA        NA   0  2 40 21 0.952  0  0.635

Class #3 (c)
  X cumexpvar Y cumexpvar TP FP TN FN Spec. Sens. Accuracy
Cal      22.02      21.38 13  3 39  8 0.929 0.619  0.825
Cv       NA        NA  13  4 38  8 0.905 0.619  0.810
```

Рисунок 3.11 - Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови от образцов с полипом, гиперплазией в сравнении с контрольной группой (по данным PLS-DA)

В результате построения аналитической модели с помощью метода PLS-DA, точность разделения Рамановских спектров плазмы крови пациентов с полипом относительно контрольной группы и гиперплазии для калибровочного и проверочного набора достигает 83% и 81%, соответственно. Близкие значения говорят о хорошей устойчивости математической модели. Также были

рассчитаны значения точности выделения гиперплазии относительно полипа и контроля 64-67% и контрольной группы относительно гиперплазии и полипа – 64-71%. При этом чувствительность и специфичность метода для проверочного набора составляют 62% и 91%, соответственно. Точность в первую очередь достигается за счет высоких значений специфичности [19].

Таким образом, проведенные исследования показали достоверные различия Рамановских спектров плазмы крови пациенток 3-х выделенных групп, что может быть основой для предиктивной неинвазивной диагностики патологических процессов эндометрия в пре- и постменопаузе с использованием потенциала метода SERS.

Исходя из результатов исследования, учитывая информативность, простоту, неинвазивность метода SERS при определении патологии эндометрия, разработан алгоритм обследования пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, представленный в схеме 3.1.

Данный алгоритм позволит провести скрининговое обследование пациенток на наличие патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах, что существенно снизит частоту неопластических процессов эндометрия.

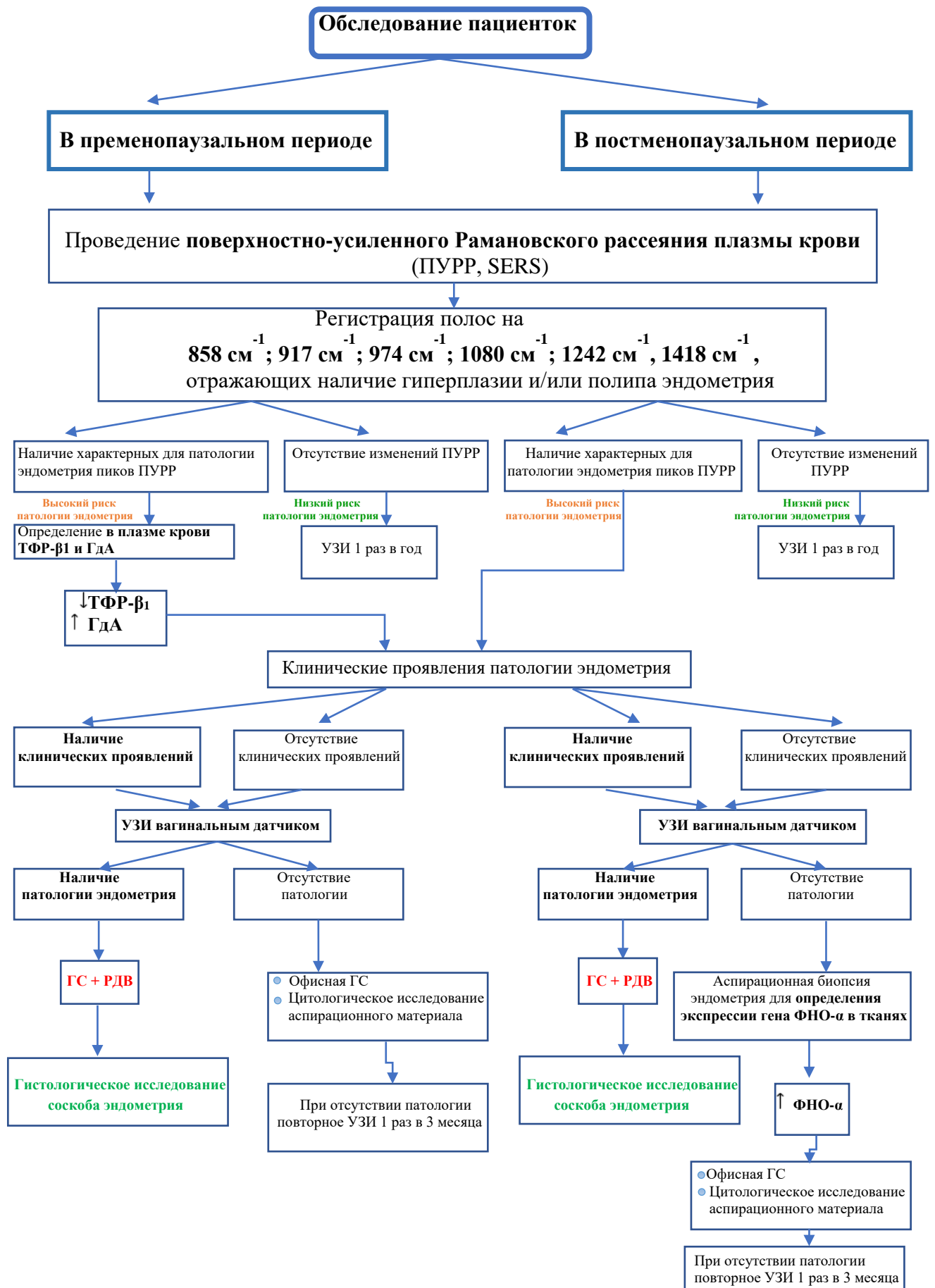


Схема 3.1 - алгоритм обследования пациенток в пре- и постменопаузальном периодах

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пременопаузальный период характеризуется множеством изменений, связанных с постепенным угасанием функциональной активности яичников. Эти изменения существенно увеличивают риск преинвазивных и инвазивных процессов в органах репродуктивной системы и, прежде всего, в эндометрии [51,98,148].

Частота гиперплазии эндометрия в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах достигает 50% [51,52,99].

В патогенезе гиперплазии эндометрия существенное значение имеет абсолютная или относительная гиперэстрогения. Причинами гиперэстрогении могут быть:

### 1) Функциональные нарушения:

- наличие длительной персистенции и атрезии фолликулов, сопровождающееся волнообразным повышением секреции эстрогенов на фоне отсутствия желтого тела;

### 2) Органические изменения в яичниках:

- наличие фолликулярных кист, сопровождающихся гиперсекрецией эстрогенов, эпителием фолликулярной кисты;
- гиперплазия тека-ткани и хилусных клеток яичника;
- синдром Штейна-Левенталя;
- наличие феминизирующих опухолей яичников

### 3) Изменение метаболизма половых гормонов:

- патология печени;
- наличие гиперинсулинемии при сахарном диабете, приводящей к гиперплазии и стимуляции стромы яичников;
- наличие гипотиреоза, сопровождающийся хронической ановуляцией;
- ожирение;
- гиперплазия коркового слоя надпочечников;

- неадекватная терапия эстрогенами [1,18,24,52,154].

Перименопаузальный период характеризуется снижением количества зреющих фолликулов, числа овуляторных циклов и появлением ановуляторных циклов [52].

Пременопаузальный период характеризуется вариабельностью менструального цикла, начиная с 40 лет до наступления менопаузы. Снижение уровня эстрадиола, прогестерона, ингибина В и антимюллерова гормона, колебание фолликулостимулирующего гормона влияет на метаболические процессы в этом периоде жизни. У большинства женщин в этом периоде отмечается склонность к увеличению массы тела и перераспределению жировой ткани с последующим развитием абдоминального и висцерального ожирения.

В этом возрасте частота сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта увеличивается в 3 раза [74].

Увеличение жировой ткани приводит к гиперэстрогении за счет периферической ароматизации андростендиона, что может быть причиной развития гиперпластических процессов эндометрия [15,26,74].

Частота гиперплазии эндометрия колеблется в пределах от 25,9 до 78%, что приводит к возникновению ациклических маточных кровотечений.

По данным различных авторов перименопаузальный период характеризуется высокой частотой воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы – 52,6%, предраковых заболеваний шейки матки – 31,6% [8,74].

Постменопаузальный период – период, при котором наблюдается увеличение частоты преинвазивных и инвазивных заболеваний эндометрия [102,104,130].

По данным современных научных исследований, частота гиперплазии эндометрия в постменопаузальном периоде составляет 42%, комплексной атипической гиперплазии эндометрия – 23%, полипа эндометрия – 35% [73,78,181].



В постменопаузальном периоде увеличивается вероятность малигнизации преинвазивных заболеваний эндометрия.

Установлено, что в 75-80% рак эндометрия проявляется эндометриальной аденокарциномой. С меньшей частотой определяется муцинозная карцинома – 5%, ясенклеточная карцинома – 5%, папиллярно-серозная карцинома – 4% и сквамозноклеточная карцинома – 1%. Эти типы карцином встречаются редко и имеют более агрессивное течение [68,79,99].

Следует отметить, что несмотря на многообразие научных исследований о патологии эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах имеются ограниченные сведения об информативности современных методов диагностики патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

В нашем исследовании обследована 171 пациентка, находящиеся в пре- и постменопаузальном периодах. В 1-ую основную группу (n=73) были включены больные с различной патологией эндометрия в пременопаузальном периоде.

2-ую основную группу составили больные с патологией эндометрия (n=58) находящиеся в постменопаузальном периоде.

Полученные результаты были сравнены с данными пациенток (n=20) с отсутствием эндометрия в пременопаузальном периоде (1-ая сравнительная группа).

2-ую сравнительную группу составили пациентки (n=20) с отсутствием патологии эндометрия в постменопаузальном периоде.

Пациентам, включенным в данное исследование, были проведены клинические, функциональные, гормональные, молекулярно-биологические, микробиологические, эндоскопические, гистологические методы исследований. Впервые с целью экспресс диагностики патологии эндометрия был применен метод поверхностного усиленного Рамановского рассеяния.

В результате проведенного исследования установлено, что в пременопаузальном периоде патология эндометрия у 42,5% проявляется наличием полименореи, у 39,7% ациклическими кровянистыми выделениями, у 27,4% - меноррагией, у 19,2% - опсоменореей, у 16,4% - болями в пояснице и

внизу живота, у 12,3% - пройоменореей. У 5,5% больных отмечалось бессимптомное течение патологии эндометрия.

У 81% больных клиническим проявлением патологии эндометрия в постменопаузальном периоде были боли в пояснице и внизу живота, у 70,7% - кровянистые выделения из половых путей, у 3,4% - кровотечение. У 19% больных патология эндометрия протекала бессимптомно [5].

Аналогичные результаты представлены в исследовании Beniuk V.O. [74], по данным которого гиперплазия эндометрия в пременопаузальном периоде характеризуется высокой частотой ациклических маточных кровотечений (76%).

В результате нашего исследования установлена высокая частота кровянистых выделений в пременопаузе, что совпадает с исследованием Kocavska A. и соавт. [99].

По данным Kocavska A. и соавт. [99] интенсивность маточных кровотечений в пременопаузе больше, чем в постменопаузе. Авторами установлено, что у 41,7% находящихся в перименопаузе и 18,3% в постменопаузе отмечается незначительные маточные кровянистые выделения. У 15% больных в перименопаузе отмечались профузные маточные кровотечения, что не отмечалось в постменопаузальном периоде.

По данным Капитановой О.В. и соавт [23,24] у пациенток с отсутствием симптомов заболевания, частота атипических гиперпластических полипов составил 1,2%, при наличии кровотечения – 2,2%. Риск выявления рака эндометрия при отсутствии клинических проявлений зависит от размера полипа.

Авторами установлено, что в пери- и постменопаузальном периодах патологические процессы эндометрия чаще всего протекают бессимптомно. Частота неоплазии эндометрия существенно высока при наличии кровотечений и рецидивов патологических процессов эндометрия.

По данным нашего исследования частота рака эндометрия в пременопаузальном периоде составила 2,7%. В постменопаузальном периоде данный показатель составил 6,9%. Полученные результаты позволяют относить

постменопаузальный период к одним из основных факторов риска развития рака эндометрия.

Учитывая возможность бессимптомного течения патологических процессов эндометрия является важным проведение скринингового ультразвукового исследования больных в пре- и постменопаузальном периодах.

При проведении нашего исследования по данным трансвагинальной сонографии при патологии эндометрия в пременопаузе отмечается увеличение переднезаднего размеров матки ( $53,97 \pm 0,3$ ) и толщины эндометрия ( $10,1 \pm 0,12$  мм). Было установлено, что по данным УЗ исследования патология эндометрия у 50,7% проявляется наличием полипа эндометрия, у 35,5% - гиперплазии эндометрия [3].

По данным литературы патология эндометрия в перименопаузальном периоде сопровождается отсутствием изменений эхографических показателей размеров матки у 41,9%, увеличением размеров матки у 41,3%. По данным трансвагинальной сонографии гиперплазия эндометрия проявляется повышенной эхогенностью, неоднородностью структуры с множеством мелких включений и эффектом акустического усиления. У 78,2% толщина эндометрия колебалась от 10 до 15 мм. Полипы эндометрия определялись в виде округлых образований с повышенной эхогенностью, однородностью эхоструктуры с четкими ровными контурами [14,52].

По данным проведенного нами исследования при эхографическом исследовании больных с патологией эндометрия в постменопаузе наблюдались наличие полипа эндометрия у 41,4%, гиперплазии эндометрия у 4,3%, у 10,1% сочетанием полипа и гиперплазии эндометрия [5].

Исследование, проведенное Кобаидзе Е.Г. и соавт. [28] при УЗИ органов таза позволило установить у  $50,0 \pm 7,91\%$  больных наличие полипа эндометрия, у  $83,3 \pm 5,89\%$  отмечались эхографические признаки очаговой гиперплазии эндометрия, толщина эндометрия составила  $7,34 \pm 1,67$  мм, средний размер полипа -  $11,01 \pm 0,95$  мм. Авторы отмечают, что по данным трансвагинальной сонографии объем яичников составил в среднем  $3 \text{ см}^3$ , в ранней постменопаузе данный

показатель составил  $2,3 \text{ см}^3$ , в поздней постменопаузе  $1,4 \text{ см}^3$ . Было установлено, что у больных с полипом эндометрия в постменопаузе отсутствуют специфические эхографические проявления.

Исследование, проведенное Mohammad A.R. et al. [139] позволили определить толщину эндометрия у больных с различной патологией в постменопаузе. Авторами установлено, что у 92,7% больных с атрофическим эндометрием (по данным гистологического исследования) толщина эндометрия составила менее 4 мм. При гиперплазии эндометрия у 76,7% больных толщина эндометрия составила 4-10 мм. При полипе эндометрия у 100% больных толщина эндометрия также была в пределах 4-10 мм. При аденокарциноме у 66,7% больных толщина эндометрия была 16-20 мм, у 22,2% - 11-15 мм.

В проведенном нами исследовании толщина эндометрия при различных патологиях эндометрия в постменопаузе в среднем составила  $9,0 \pm 0,13$  мм.

По данным литературы чувствительность трансвагинальной сонографии в диагностике патологии эндометрия в постменопаузе составила 96,0%, специфичность 84,9% [196].

При проведении настоящего исследования у больных с патологией эндометрия в пременопаузе были определены показатели гормонов. Было установлено, что при патологии эндометрия в пременопаузе сопровождается низким уровнем ЛГ ( $12,1 \pm 1,1$  мМЕ/мл), ФСГ ( $20,6 \pm 2,7$  мМЕ/мл) и высокими показателями  $\text{Э}_2$  ( $473 \pm 20,0$  пмоль/л) и ДГЭА-С ( $4,5 \pm 0,01$  мкмоль/л).

В постменопаузальном периоде отмечается существенное увеличение уровня ЛГ ( $36,5 \pm 1,9$  мМЕ/мл), ФСГ ( $67,3 \pm 1,29$  мМЕ/мл),  $\text{Э}_2$  ( $143,9 \pm 11,8$  пмоль/л) и Т ( $2,3 \pm 0,1$  нмоль/л) ( $P < 0,05$ ) [4].

Таким образом, в проведенном нами исследовании патология эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах сопровождается гиперэстрогенией и гиперандрогенией надпочечникового генеза. У больных с патологией эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах сопровождается гиперэстрогенией за счет увеличения уровня эстрадиола, что отражает повышенную функциональную активность яичников у данного контингента женщин. Аналогичные результаты

были получены в исследовании Kacalska-Janseen O. и соавт. [135], по данным которых патология эндометрия в постменопаузальном периоде также сопровождается гиперэстрогенией за счет повышения уровня эстрогена (E<sub>1</sub>) и гиперандрогенией надпочечникового генеза.

В результате проведенного нами исследования, изучение бактериальной обсемененности содержимого полости матки у больных с патологией эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах было установлено, что у 20% больных отмечался как сочетанный рост микроорганизмов (10%), так и рост моноинфекций. При этом были высеяны грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательные кокки (*E. coli*), грамположительные факультативные анаэробы (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus oralis*, *Gardnerella vaginalis*), грамположительные анаэробные не спорообразующие бактерии (*Lactobacillus crispatus*), у 80% больных с патологией эндометрия в пременопаузе отсутствовал рост микроорганизмов.

В постменопаузальном периоде у 37,5% были высеяны грамположительные факультативные анаэробы (*Streptococcus Vestibularis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sangius*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные кокки (*Veillonella atypica*), грамположительные анаэробные не спорообразующие бактерии (*Lactobacillus gasseri*), у 62,5% больных с патологией эндометрия отсутствовал рост микроорганизмов.

В проведенном нами исследовании высокая частота отсутствия бактериологической обсемененности можно объяснить периодическим применением пациентками антибактериальной терапии по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза.

По данным современных научных исследований у больных с патологией эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах отмечается высокая частота бактериологической обсемененности содержимого полости матки. Бактериологические исследования содержимого цервикального канала у больных с гиперпластическими процессами эндометрия позволило определить выявляемость бактерий семейства *Staphylococcaceae*: у 43,8% – *S. epidermitis*, у

21,8% - *S.saprophyticus*; бактерии семейства *Enterobacteriaceae*: у 10,9% - *Escherichia coli*, у 47% - *Proteus vulgaris*; и бактерии семейства *Enterococcaceae* – 14,1% [53].

При проведении настоящего исследования нами были изучены особенности изменений трансформирующего фактора роста – бета1 (ТФР  $\beta_1$ ), гликоделина А (ГДА) в плазме крови в пре- и постменопаузальном периодах.

Были установлены низкие показатели ТФР  $\beta_1$  (59,28 пг/мл) и высокий уровень ГДА (0,67 нг/мл) в плазме крови у больных с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде.

В постменопаузальном периоде патология эндометрия не сопровождается существенным изменением ТФР  $\beta_1$  и ГДА в плазме крови.

Изучение экспрессии генов ФНО- $\alpha$  и ТФР  $\beta_1$  в тканях эндометрия позволили определить высокую экспрессию гена ФНО- $\alpha$  (22,55 Ct) при патологии эндометрия в постменопаузальном периоде, учитывая, что меньшему показателю Ct соответствует больший уровень показателя.

Полученные результаты позволяют считать определение ТФР  $\beta_1$  и ГДА в плазме крови и экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в тканях эндометрия информативным методом диагностики патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах [16].

По данным А. Faraji et al. [181], изучавшие экспрессию ТФР  $\beta_1$  в полипах и лейомиомах, было установлено, что патологически неизмененные ткани эндометрия имели высокий уровень экспрессии ТФР  $\beta_1$  по сравнению с полипами и лейомиомами матки.

Исследование, проведенное V. Wieser et al. [188] позволили установить, что высокий уровень ФНО- $\alpha$  отражает вероятность развития рака эндометрия и может быть использована в качестве прогностического критерия развития данного неопластического процесса.

В результате проведенного исследования было проведено гистологическое исследование соскоб эндометрия. Было установлено, что частота полипа

эндометрия в пременопаузе составило 54,8% из них, у 97,5% больных диагностировался железисто-фиброзный полип.

Частота гиперплазии эндометрия составила 30,1%. При этом 95,5% определялась гиперплазия эндометрия без атипии.

В проведенном нами исследовании было установлена частота преинвазивных процессов эндометрия – 2,7%. Частота аденокарциномы эндометрия также составила 2,7% [6,27].

В постменопаузальном периоде частота полипа эндометрия составила 74,1%, при этом также отмечалась высокая частота железисто-фиброзного полипа 72,4%.

У 10,3% больных была диагностирована гиперплазия эндометрия без атипии, у 5,2% определялся хронический эндометрит, у 3,4% - атрофический эндометрит. Частота аденокарциномы эндометрия в постменопаузальном периоде составила 6,9%. В результате проведенного гистологического исследования было установлено существенное увеличение частоты полипа эндометрия (на 19,3%), частоты железисто-фиброзного полипа (на 19%) и частоты аденокарциномы эндометрия (на 3,2%) по сравнению с аналогичными показателями пременопаузального периода, что позволяет относить постменопаузальный период к факторам высокого риска развития рака эндометрия. Аналогичные данные были проведены Polishchuk Т. и соавт. [147]. Авторами установлено, что частота хронического эндометрита составила 4%, железисто-фиброзного полипа 64%, аденокарциномы эндометрия 2%.

По данным Sattanakho Р. и соавт. [161] больные с патологическими патогенными кровотечениями в пременопаузальном периоде имеют низкий риск гиперплазии рака эндометрия.

Факторами высокого риска в пременопаузальном периоде являются индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, не рожавшие, женщины с хронической ановуляцией или синдромом поликистозных яичников, сахарный диабет, артериальная гипертензия, прием тамоксифена у женщин после мастэктомии по поводу рака молочных желез.

По данным современных исследований частота гиперплазии эндометрия с атипией и без атипии и рака эндометрия в пременопаузе колеблется от 5 до 17% [154,155,161,173].

При проведении настоящего исследования для экспресс диагностики патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах впервые был применен один из методов Рамановской спектроскопии – метод ПУРР в плазме крови.

Были определены усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного рассеяния плазмы крови от образцов полипа эндометрия, гиперплазии эндометрия у пациенток, получившие патоморфологическую верификацию патологии эндометрия и контрольных образцов.

При этом было установлено, что точность разделения Рамановских спектров плазмы крови пациентов с полипом относительно контрольной группы и гиперплазии для калибровочного и проверочного набора достигает 83% и 81%, соответственно, точность выделения рамановских спектров контрольной группы относительно полипа и гиперплазии эндометрия составила 64-71% и гиперплазия эндометрия относительно полипа эндометрия и контроля – 64-67% [19].

Метод SERS позволяет определить возможность наличия патологии эндометрия для последующего применения других методов диагностики. Метод прост, доступен, экономичен для применения в широкой гинекологической практике как предиктивный метод диагностики.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм ведения пациенток, находящихся в пре- и постменопаузальном периодах. Основой данного алгоритма является метод SERS - простой, высокоспецифичный, неинвазивный экспресс метод диагностики патологии эндометрия, что позволит прогнозировать патологию эндометрия и снизить вероятность развития неопластических процессов эндометрия.



## ВЫВОДЫ

1. Комплексное исследование, включающее проведение Рамановской спектроскопии и определение биомаркеров выявило соответствие полученных изменений с морфологической картиной патологии эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, что имеет важное прогностическое значение.

2. Системное снижение трансформирующего фактора роста бета1 (59,28 пг/мл) и повышение уровня гликоделина А (0,67 нг/мл) в плазме крови является значимым прогностическим фактором риска развития патологии эндометрия у пациенток в пременопаузальном периоде. В постменопаузальном периоде достоверных изменений этих показателей не выявлено.

3. При наличии патологического процесса эндометрия у пациенток в постменопаузальном периоде, в отличие от пременопаузального периода, отмечается достоверное увеличение экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия, что является дополнительным методом при прогнозировании патологии.

4. Экспресс диагностика патологии эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в плазме крови в пре- и постменопаузальном периодах позволяет с высокой точностью, что подтверждено патоморфологическим исследованием, диагностировать патологию эндометрия (полип эндометрия - 83%, гиперплазию эндометрия – 64%), при этом специфичность данного метода достигает 91%.

5. У пациенток пременопаузального периода регистрируемые усредненные спектры поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови в совокупности с системным снижением трансформирующего фактора роста бета 1 и повышением уровня гликоделина А в плазме крови с высокой долей вероятности можно прогнозировать развитие патологии эндометрия.

6. Разработанный алгоритм ведения пациенток пре- и постменопаузального возраста, в зависимости от изменений спектральных характеристик и уровней биомаркеров, позволяет прогнозировать и расширить комплекс диагностических мероприятий при патологии эндометрия.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам в пременопаузальном периоде, с точки зрения оценки риска развития патологии эндометрия, целесообразно проведение скринингового обследования, включающее проведение поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в совокупности с определением уровней трансформирующего фактора роста бета 1 и гликоделина А в плазме крови.

2. Наличие в пременопаузальном периоде характерных для патологии эндометрия пиков поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния, уменьшение трансформирующего фактора роста бета 1 и повышение уровня гликоделина А в плазме крови предполагает проведение ультразвукового исследования с последующим проведением гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания и гистологического исследования соскоба эндометрия.

3. При выявлении характерных для патологии эндометрия пиков поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния, уменьшение трансформирующего фактора роста бета 1, и повышение уровня гликоделина А в плазме крови на фоне отсутствия клинико-функциональных проявлений патологии эндометрия является целесообразным проведение офисной гистероскопии с последующим цитологическим исследованием аспирационного материала.

4. Пациенткам в постменопаузальном периоде для оценки риска развития патологии эндометрия целесообразно проведение скринингового экспресс-метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в плазме крови. При выявлении характерных спектральных изменений в плазме крови пациенткам следует провести аспирационную биопсию эндометрия с последующим определением экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа в тканях эндометрия, офисную гистероскопию и цитологическое исследование аспирационного материала.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГдА - гликоделин А

ГПЭ - гиперпластические процессы эндометрия

ГСПГ - глобулин связывающие половые гормоны

ГС - гистероскопия

ГЭ - гиперплазия эндометрия

ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат

ДМК - дисфункциональное маточное кровотечение

ДЭК - диатермоэлектрокоагуляция

ЗГТ - заместительная гормональная терапия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИП - истинноположительный результат

ИФА - иммуноферментный анализ

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛН - ложнонегативный результат

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

П - прогестерон

ПУРР - поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РДВ - раздельное диагностическое выскабливание

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

Т - тестостерон

ТВС - трансвагинальная сонография

ТФР - трансформирующий фактор роста

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО - фактор некроза опухоли

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

Э<sub>2</sub> - эстрадиол

ACOG - Американский Колледж Акушеров и Гинекологов

Ct - пороговое значение циклов

EIN - Endometrial Intraepithelial Neoplasia

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics

PALM-COEIN - Polyp, Adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia;  
coagulopathy; ovulatory dysfunction; endometrial; iatrogenic; not yet classified

PLS-DA - Partial Least-Squares Discriminant Analysis

SERS - Surface-Enhanced Raman Scattering

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. - 2015. - № 1. - С. 4-13.
2. Алиева, Ф.Т. Особенности эхографических показателей органов репродуктивной системы при патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева. - Текст: непосредственный // Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». - Москва: МЕДИ Экспо, 2022. - С. 126-127.
3. Алиева, Ф.Т. Информативность трансвагинальной сонографии при патологии эндометрия в пременопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин // Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии. - 2021. - № 3. - С. 35-39.
4. Алиева, Ф.Т. Особенности изменения уровня гормонов при патологии эндометрия в постменопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14. - № 5. - С. 18-21.
5. Алиева, Ф.Т. Особенности клинических проявлений и ультразвукового исследования органов репродуктивной системы при патологии эндометрия в постменопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева // Медицинские новости. - 2021. - Т. 326. - № 11. - С. 82-84.
6. Алиева, Ф.Т. Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д. В. Брюнин // Лечащий врач. - 2022. - Т. 25. - № 12. - С. 41-43.
7. Амирасланов, А.Т. Факторы риска и прогностические показатели атипичской гиперплазии эндометрия / А.Т. Амирасланов, С.И. Сафарова // Вестник современной клинической медицины. - 2019. - Т. 12. - № 2. - С. 7-11.

8. Бабурин, Д.В. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин пременопаузального возраста: вопросы патогенеза и тактики лечения : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бабурин Дмитрий Валерьевич ; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2020. - 224 с.
9. Бабурин, Д.В. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия / Д.В. Бабурин, А.Л. Унанян // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2016. - №4. - С. 188-192.
10. Берлев, И.В. Рак эндометрия / И.В. Берлев, Л.М. Бернштейн, А.Ф. Урманчеева. – Москва : Эко-вектор, 2017. - 263-267 с. - ISBN 978-5-906648-40-2. – Текст : непосредственный.
11. Вольфф, М.Ф. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / М.Ф. Вольфф, П. Штуте. – Москва : МЕДпресс-информ, 2017. - 378-380 с. - ISBN 5907504528. – Текст : непосредственный.
12. Гарашова, М.А. Диагностические возможности ультразвука и выбор метода оперативного вмешательства у больных с доброкачественными новообразованиями яичников в постменопаузальном периоде / М.А. Гарашова, Э.М. Алиева // Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии. - Баку. - 2020. - № 1. - С. 25-31.
13. Гилевич-Родкина, И.В. Содержание АМГФ в менструальной крови женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, ассоциированных с неудачной попыткой ЭКО / И.В. Гилевич-Родкина, Д.Л. Прибытков // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». - 2019. - № 3. - С. 74-78.
14. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, С.В. Вдовин, Д.Л. Сперанский // Вестник ВолгГМУ. - 2012. - Т. 42. - № 2. - С. 95-98.
15. Диагностическая значимость современных методов исследования у женщин с гиперандрогенией в постменопаузальном периоде / В.В. Рагимова,

В.А. Мирзазаде, Э.М. Алиева, С.Г. Султанова, С.С. Сафарова // Медицинские новости. - 2018. - Т. 283. - № 4. - С. 72-74.

16. Диагностическая значимость трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и гликоделина А при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, А.П. Алексанкин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2022. - № 4. - С. 25-30.

17. Дивакова, Т.С. Ведение больных с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в пери- и постменопаузе / Т.С. Дивакова, С.Е. Медведская // Вестник ВГМУ. - 2006. - Т. 5. - № 3. - С. 1-7.

18. Доброхотова, Ю.Э. Гиперплазия эндометрия / Ю.Э. Доброхотова Л.В. Сапрыкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. 2018. - 112 с. – ISBN 978-5-9704-4423-8. – Текст : непосредственный.

19. Значение поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови для диагностики патологических состояний эндометрия / В.М. Зуев, Д.В. Лысцев, Д.Н. Артемьев, Л.А. Братченко, В.И. Кукушкин, А.А. Шацкая, Т.А. Федорова, О.А. Быстрых // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2023. - Т. 22. - № 1. - С. 27-33.

20. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия / М.А. Сабанцев, Л.Г. Баженова, С.В. Шрамко, В.Г. Левченко, Л.А. Маркина, Е.П. Хвостова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. – Т. 17. - № 1. - С. 62-66.

21. Исследование поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови / В.В. Евстифорова, А.А. Шацкая, Л.А. Братченко, Д.Н. Артемьев. - Текст: непосредственный // XX Всероссийский молодежный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике, посвященный 100-летию со дня рождения Н.Г. Басова: сборник трудов конференции, (Самара, 8–12 ноября 2022 г.). - Москва: Тривант, 2022. - С. 328-335 .

22. Исследование роли альфа-2-микроглобулина фертильности (гликоделина) в репродукции человека / Н.А. Старосветская, А.А. Степанов, И.И. Степанова,



- С.В. Назимова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2012. - № 1. - С. 8-13.
23. Капитанова, О. В. Оптимизация диагностики патологических состояний эндометрия у пациенток в пери- и постменопаузе : специальность 3.1.4 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Капитанова Ольга Владимировна ; «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области. - Москва, 2021. - 140 с.
24. Капитанова, О.В. Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе / О.В. Капитанова, М.А. Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. - Т. 20. - № 3. - С. 35-40.
25. Каркусова, А.В. Гиперплазия эндометрия – проблема XXI века / А.В. Каркусова, И.Р. Гудиева // Молодой ученый. - 2019. - № 5. - С. 57-61.
26. Клинико-диагностические особенности синдрома гиперандрогении в различные периоды жизни женского организма / Н.Э. Ахундова, Э.М. Алиева, Р.М. Мамедгасанов, М.А. Гарашова // Медицинские новости. - 2018. – Т. 290. - № 11. - С. 40-42.
27. Клинико-морфологические особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Н.Б. Парамонова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2022. - Т. 9. - № 4. - С. 213-219.
28. Клиническая характеристика пациенток с эндометриальными полипами в постменопаузе / Е.Г. Кобаидзе, Ю.Н. Матвеева, Е.В. Ширинкина, Н.В. Статных, Н.М. Пирожникова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2022. - Т. 16. - № 3. - С. 255-265.
29. Ковалькова, И.В. Профилактика и лечение эстрогендефицитных состояний у женщин в постменопаузе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ковалькова Ирина Викторовна ; Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. - Москва. 2010. - 26 с.

30. Корниенко, С.М. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста / С.М. Корниенко // Репродуктивная эндокринология. - 2017. - Т. 34. - № 2. - С. 28-31.
31. Кузнецова, И.В. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями / И.В. Кузнецова, И.В. Тихоновская // Гинекология Эндокринология. - 2016. - Т. 120. - № 3. - С. 25-29.
32. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, О.В. Большакова, Е.А. Обухова // Проблемы репродукции. - 2017. - Т. 23. - № 2. - С. 33-36.
33. Лызикова, Ю.А. Оценка уровня Альфа-2 микроглобулина фертильности на системном и тканевом уровнях как показатель функционального состояния эндометрия / Ю.А. Лызикова, Н.М. Голубых, А.Е. Козлов // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. - № 3. - С. 26-30.
34. Лысенко, О.В. Факторы риска развития гиперпластических процессов и полипов эндометрия в разные возрастные периоды / О.В. Лысенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2014. - № 3. - С. 71-75.
35. Мамедова, С.М. Особенности распространения доброкачественных, преинвазивных и инвазивных процессов в органах репродуктивной системы в постменопаузальном периоде / С.М. Мамедова, М.А. Гарашова, Э.М. Алиева // Медицинские новости. Ежемесячный научно-практический информационно-аналитический журнал. - 2018. - Т. 290. - № 11. - С. 33-35.
36. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, А.Г. Кедрова, А.С. Федотова, Е.А. Обухова // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2018. - Т. 14. - № 2. - С. 76-81.

37. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, С.П. Пахомов, В.С. Орлова // Актуальные проблемы медицины. - 2014. - Т. 175. - № 4. - С. 177-182.
38. Оптимизация диагностики и лечения у больных с гиперплазией эндометрия в постменопаузе при сочетанной гинекологической патологии / С.Н. Буянова, Э.М. Гитинов, Н.В. Юдина, И.Д. Рижинашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 4. - С. 58-62.
39. Осипова, А.Д. Клиническое значение лазерной флюоресцентной спектроскопии в экспресс-диагностике патологических состояний эндометрия у женщин в перименопаузе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Осипова Анна Данииловна : Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва. 2020. - 18 с.
40. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы / Г.П. Честнова, Е.А. Кулюшина, В.Г. Абашин, Н.А. Ефименко // Клиническая Медицина. - 2013. - № 9. - С. 46-47.
41. Отдаленные результаты лечения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде / А.И. Узденова, Е.А. Павлова, С.Э. Аракелов, И.М. Ордиянц // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - Т. 40. - № 4. - С. 233-236.
42. Патент № 2430365 Российская Федерация МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде : № 2010120937/15 : заявл. 26.05.2010 : опубл. 27.09.2011 / О.В. Макаров, Т.Н. Савченко, В.А. Алёшкин, С.С. Афанасьев, Е.А. Воропаева, Н.С. Матвеевская, О.Г. Гречишникова, Т.С. Батиян; заявитель и патентообладатель ГОУВПО РГМУ Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.
43. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе / Е.А. Коган, Ш.Н. Сатаров, С.Э. Саркисов, М.А. Бойко // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. - С. 60-66.

44. Роль патологического неоангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений / И.А. Иванов, А.В. Асатурова, Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, М.В. Мнихович // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2019. – Т. 2. - № 8. - С. 28-34.
45. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского . - 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1136 с. - ISBN 978-5-9704-4004-9. - Текст : непосредственный.
46. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. - 2012. - Т. 3. - № 1. - С. 5-12.
47. Современные аспекты и новые технологии экспресс-диагностики заболеваний эндометрия у женщин в перименопаузе на основе оптической спектроскопии / А.Д. Осипова, В.С. Фролова, В.И. Кукушкин, А.И. Ищенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - М. - 2019. - Т. 18. - № 4. - С. 52-58.
48. Современный взгляд на тактику ведения пациенток с патологическими процессами эндометрия в пери- и постменопаузе / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Т.Д. Ковалева, Т.П. Юрасов // Гинекология. - 2020. - Т. 22. - № 4. - С. 49-54.
49. Структурно-молекулярные перестройки в полипах и окружающем эндометрии в постменопаузе: процессы пролиферации, неоангиогенеза, старения и апоптоза / Е.А. Коган, Ш.Н. Сатаров, С.Э. Саркисов, Н.М. Файзулина // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 1. - С. 46-53.
50. Татарчук, Т.Ф. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? / Т.Ф. Татарчук, Л.В. Калугина, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2015. – Т. 25. - № 5. - С. 7-13.
51. Ткаченко, Л.В. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Л.В. Исаева // Вестник ВолгГМУ. - 2017. – Т. 64. - № 4. - С. 25-27.

52. Ткаченко, Л.В. Роль гормонального статуса при выборе объема оперативного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, М.Ю. Гушина // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2009. - Т. 23. - № 3. - С. 52-56.
53. Ткаченко, Л.В. Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Гинекология Эндокринология. - 2016. - Т. 124. - № 7. - С. 15-20.
54. Чернуха, Г.Е. Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, Е.А. Коган // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 10. - С. 51-585.
55. Чехоева, А.Н. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций / А.Н. Чехоева, Г.М. Габараев, М.Д. Бароева // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - № 4. - С. 41-49.
56. Чистякова, Г.Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика / Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина, И.И. Ремизова // Проблемы репродукции. - 2018. - Т. 24. - № 5. - С. 53-57.
57. Ярман, С.А. Клинико-морфологическая характеристика женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузальном периоде / С.А. Ярман, В. Г. Абашин // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - № 3. - С. 86-91.
58. A Comparative Evaluation of the Three Different Methods of Endometrial Sampling in the Diagnosis of Perimenopausal Bleeding / P. Patil, S. Venigalla, M.L.N. Kumar, K. Raju // Clin Gynecol Obstet. - 2014. - Vol. 3. - № 4. - P. 133-137.
59. A risk-scoring model for the prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness >4 mm / L. Giannella, T. Mfuta, T. Setti, L.B. Cerami // BioMed Research Int. - 2014. - № 10. - P. 1-7.
60. A Smad3-PTEN regulatory loop controls proliferation and apoptotic responses to TGF- $\beta$  in mouse endometrium / N. Eritja, I. Felip, M.A. Dosil, L. Vigezzi // Cell Death Differ. - 2017. - Vol. 24. - № 8. - P. 1443-1458.

61. A study to correlate histopathological findings in patients with abnormal uterine bleeding / M. Shukla, M.N. Fonseca, D. Kharat, P. Tekale // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. - 2017. - № 6. - P. 654.
62. Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women / S. Singh, C. Best, S. Dunn, N. Leyland, W.L. Wolfman // *J Obstet Gynaecol Can.* - 2013. - Vol. 35. - № 5. - P. 473-475.
63. Accuracy of transvaginal ultrasonography, hysteroscopy and uterine curettage in evaluating endometrial pathologies / M.S. Wanderley, M.M. Alvares, M.F. Vogt, L.M. Sazaki // *Rev Bras Ginecol Obstet.* - 2016. - Vol. 38. - № 10. - P. 506-511.
64. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation / N. Kourkoumelis, I. Balatsoukas, V. Moulia, A. Elka // *Mol Sci.* - 2015. - № 16. - P. 14554-14570.
65. Alok, A. Glycodelin A, an immunomodulatory protein in the endometrium, inhibits proliferation and induces apoptosis in monocytic cells / A. Alok, D. Mukhopadhyay, A.A. Karande // *Int J Biochem Cell Biol.* - 2009. - Vol. 41. - № 5. - P. 1138-1147.
66. Application of Linear Discriminant Analysis and Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Microspectroscopy for Diagnosis of Colon Cancer / M. Khanmohammadi, A.B. Garmarudi, S. Samani, K. Ghasemi // *Pathol Oncol Res.* - 2011. - № 17. - P. 435-441.
67. Assessment of perimenopausal bleeding / M. Baghel, N. Chandwaskar, S. Agrawal, S. Sonker // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* - 2016. - Vol. 5. - № 2. - P. 487-490.
68. Association of Endometrial Cancer Risk with Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis / M.A. Clarke, B.J. Long, A. Del Mar Morillo, M. Arbyn, J.N. Bakkum-Gamez, N. Wentzensen // *JAMA Intern Med.* - 2018. - Vol. 178. - № 9. - P. 1210-1222.
69. Association of the apolipoprotein E2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma / T.I. Ivanova, L.I. Krikuniva, N.I. Ryabchenko, L.S. Mkrtchyan, V.A. Khorokhorina, L.E. Salnikova // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* - 2015. - P. 593-658.

70. ATR-FTIR spectroscopy coupled with chemometric analysis discriminates normal, borderline and malignant ovarian tissue: classifying subtypes of human cancer / G. Theophilou, K.M.G. Lima, P.L. Martin-Hirsch, H.F. Stringfellow // *Analyst*. - 2016. - Vol. 141. - № 2. - P. 585-594.
71. Baber, R.J. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton; IMS Writing Group // *Climacteric*. - 2016. - Vol. 19. - № 2. - P. 109-150.
72. Bazot, M. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis / M. Bazot, E. Daraï // *J Fertil Steril*. - 2018. - Vol. 109. - № 3. - P. 389-397.
73. Begum, J. A Clinicopathological Evaluation of Postmenopausal Bleeding and Its Correlation with Risk Factors for Developing Endometrial Hyperplasia and Cancer: A Hospital-Based Prospective Study / J. Begum, R. Samal // *J Midlife Health*. - 2019. - Vol. 10. - № 4. - P. 179-183.
74. Beniuk, V.O. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relapse in premenopausal women / V.O. Beniuk, V.H. Ginzburg, D.O. Govsiev // *Reproductive endocrinology*. – 2021. - Vol. 58. - № 2. - C. 67-70.
75. Ben-Neriah, Y. Inflammation meets cancer, with NF- $\kappa$ B as the matchmaker / Y. Ben-Neriah, M. Karin // *Nat Immunol*. - 2011. - Vol. 12. - № 8. - P. 715-723.
76. Blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy for non-invasive optical detection of cervical cancer / S. Feng, D. Lin, J. Lin, B. Li, Z. Huang, G. Chen, W. Zhang // *Analyst*. - 2013. - Vol. 138. - № 14. - P. 3967-3974.
77. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women / M.R. Wise, P. Gill, S. Lensen, J.M.D. Thompson // *J Obstet Gynecol*. - 2016. - Vol. 215. - № 5. - P. 598-615.
78. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis / M.C. Bieijer, J.A. Peeters, B.C. Opmeer, T.J. Clark, R.H. Verheijen, B.W. Mol, A. Timmermans // *Ultrasound Obstet Gynecol*. - 2012. - Vol. 40. - № 6. - P. 621-629.

79. Castaneda, N. Sonographic Presentation of Endometrial Carcinoma Stage I: A Case Study / N. Castaneda // *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. - 2018. - Vol. 34. - № 4. - P. 292-297.
80. Cervical cancer detection based on serum sample Raman spectroscopy / J.L. González-Solis, J.C. Martínez-Espinosa, L.A. Torres-González, A. Aguilar-Lemarroy, L.F. Jave-Suárez, P. Palomares-Anda // *Lasers Med Sci*. - 2014. - Vol. 29. - № 3. - P. 979-985.
81. Chen, H. Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions / H. Chen, A. Strickland, D.H. Castrillon // *Seminars in Diagnostic // Pathology*. - 2022. - Vol. 39. - № 3. - P. 137-147.
82. Cheong, M.L. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor  $\beta$ -induced collagen expression in human endometrial stromal cells / M.L. Cheong, T.H. Lai, W.B. Wu // *PloS One*. - 2019. - Vol. 14. - № 1. - P. 1-15.
83. Chermak, I. New approaches to the treatment of endometrial pathology in patients with extragenital diseases / I. Chermak, V. Chermak, R. Zakordonets // *Biological update*. - 2021. - № 2. - P. 22-27.
84. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature / E. Rakha, S.C. Wong, I. Soomro, Z. Chaudry // *Surg Pathol*. - 2012. - Vol. 36. - № 11. - P. 1683-1690.
85. Clinicopathological spectrum of endometrial changes in peri-menopausal and post-menopausal abnormal uterine bleeding: A2 years study / R.P. Damle, N.V. Dravid, K.H. Suryawanshi, A.S. Gadre // *Clin Diagn Res*. - 2013. - № 7. - P. 2774.
86. Comparative effectiveness and impact on health-related quality of life of hysterectomy vs. levonorgestrel intra-uterine system for abnormal uterine bleeding / G. Cozza, A. Pinto, V. Giovanale, P. Bianchi, A. Guarino, R. Marziani, A Frega, D. Caserta // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2017. - Vol. 21. - № 9. - P. 2255-2260.
87. Comparative Study of Transvaginal Sonography and Hysteroscopy for the Delection of Endometrial Lesions in Women with Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Age Group / A. Gadge, N. Acharya, S. Shukla, S. Phatak // *J SAFOG*. - 2018. - № 10. - P. 155-160.



88. Cui, J. The roles of glycodefin in cancer development and progression / J. Cui, Y. Liu, X. Wang // *Front Immunol.* - 2017. - № 8. - P. 1685.
89. Daga, S. Sonography evaluation of abnormal uterine bleeding in perimenopausal women with pathological correlation / S. Daga, S. Phatak // *Datta Meghe Institute of Medical Sciences University.* - 2019. - Vol. 14. - № 4. - P. 288-292.
90. Development of Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) - Based Surface-Corrugated Nanopillars for Biomolecular Detection of Colorectal Cancer / K.H. Chen, M.J. Pan, Z. Jargalsaikhan, T.O. Ishdorj, F.G. Tseng // *Biosensors.* - 2020. - № 10. - P. 1-13.
91. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding / A. Tehranian, L. Bayani, S. Heidary, H. Rastad, A. Rahimi // *J Obstet Gynecol Res.* - 2015. - № 31. - P. 480-485.
92. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach / N. Van Hanegem, M.C. Breijer, K.S. Khan, T.J. Clark, M.P. Burger, B.W. Mol, A. Timmermans // *Maturitas.* - 2011. - Vol. 68. - № 2. - P. 155-164.
93. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance / S.A. Salama, M.W. Kamel, C.R. Diaz-Arrastia, X. Xu, D.V. Timothy, S. Sana, K.B. Shaleen, K. Raj // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* - 2009. - Vol. 94. - № 1. - P. 285-293.
94. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: Systematic review and metaanalysis / D. Cintron, M. Lipford, L. Larrea-Mantilla, G. Spencer-Bonilla // *Endocrine.* - 2017. - Vol. 55. - № 3. - P. 702-711.
95. El-khayat, W. Comparative study of transvaginal sonography and hysteroscopy for the detection of pathological endometrial lesions in women with perimenopausal bleeding / W. El-khayat, M.E. Sleet, E.Y. Mahdi // *Middle East Fertility Society.* - 2011. - Vol. 16. - № 1. - P. 77-82.
96. Elkholi, D.G.E. Unexplained postmenopausal uterine bleeding from atrophic endometrium: Histopathological and hormonal studies / D.G.E. Elkholi, H.M. Nagy // *Middle East Fertility Society Journal.* - 2015. - № 20. - P. 262-270.

97. Ellis, P.E. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis / P.E. Ellis, G.A. Barron, G. Bermano // *Gynecol Oncol.* - 2020. - Vol. 158. - № 2. - P. 507-516.
98. El-Tamamy, E.A.E. Comparative Study of Transvaginal Sonography and Hysteroscopy for Detection of Pathological Endometrial Lesions in Women with Perimenopausal Bleeding / E.A.E. El-Tamamy, M.F. El-Sayed // *Egyptian Journal of Hospital Medicine.* - 2018. - Vol. 73. - № 9. - P. 7566-7573.
99. Endometrial pathological changes in perimenopausal and postmenopause – association with some anamnestic and ultrasonographic parameters / A. Kocevskaja, D. Zafirov, G. Petrushevska, B. Ismaili, K. Skeparovska, D. Georgiev, S. Tahir, T. Plasheski // *JMS.* - 2022. - Vol. 5. - № 1. - P. 28-38.
100. Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings / M. Donne, A. Alibrandi, L. Ciancimino, A. Azzerboni, B. Chiofalo, O. Triolo // *Oncol Lett.* - 2013. - Vol. 5. - № 4. - P. 1305-1310.
101. Endometrial pathology in postmenopausal women with no bleeding / M. Genc, B. Genc, N. Sahin, E. Celik // *Climacteric.* - 2015. - Vol. 18. - №2. - P. 241-245.
102. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy / A. Uglietti, C. Mazzei, N. Deminico, E. Somigliana, P. Vercellini, L. Fedele // *Arch Gynecol Obstet.* - 2014. - Vol. 289. - № 4. - P. 839-843.
103. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy / A.Jr. Antunes, L. Costa-Paiva, M. Arthuso, J.V. Costa, A.M. Pinto-Neto // *Maturitas.* - 2007. - Vol. 57. - № 4. - P. 415-421.
104. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide / S.G. Vitale, S. Haimovich, A.S. Lagana, L. Alons // *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol.* - 2021. - № 260. - P. 70-77.
105. Evaluation and histopathological correlation of abnormal uterine bleeding in perimenopausal women / A. Gupta, A.M. Rathore, U. Manaktala, P. Rudingwa // *IJBAR.* - 2013. - № 4. - P. 509-513.

106. Evaluation of endometrial histopathological patterns in abnormal uterine bleeding: A study of 1545 cases / C. Chhatrasal, G. Shelgaonkar, C.V. Kulkarni, S. Ghanghoria // International Journal of Medical Science and Public Health. - 2017. - Vol. 6. - № 8. - P. 1240-1243.
107. Evaluation of the diagnostic role of transvaginal to detect endometrial malignancy in asymptomatic postmenopausal women / C. Yasa, O. Dural, E. Bastu, F.G. Ugurlucan, A. Nehir, A.C. İyibozkurt // Arch Gynecol Obstet. - 2016. - Vol. 294. - № 2. - P. 311-316.
108. Famuyide, A.O. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk / A.O. Famuyide, D.M. Breitkopf, M.R. Hopkins, S.K. Laughlin-Tommaso // J Minim Invasive Gynecol. - 2014. - Vol. 21. - № 5. - P. 782-786.
109. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / M.G. Munro, H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser // Int J Gynaecol Obstet. - 2011. - Vol. 113. - № 1. - P. 3-13.
110. Frequency of outcomes of diagnostic dilation & curettage in women with abnormal uterine bleeding / R. Sadaf, S. Perveen, A. Gul, F. Khanum // Journal of Medical Sciences. - 2014. - Vol. 22. - № 2. - P. 60-62.
111. Gale, K. Histopathological correlation of endometrial samples in pre and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding / K. Gale, S.P. Mahesh, A.S. Anand // Journal of Diagnostic Pathology and Oncology. - 2019. - Vol. 4. - № 1. - P. 32-38.
112. Gkrozuu, F. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies / F. Gkrozuu, G. Dimakopoulos, T. Vrekoussis, L. Lavasidis, A. Koutlas, I. Navrozoglou, T. Stefos, M. Paschopoulos // Arch Gynecol Obstet. - 2015. - Vol. 291. - № 6. - P. 1347-1354.
113. Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia // HKCOG Guidelines. - 2015. - № 16. - P. 1-14.

114. Haider, S. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium / S. Haider, M. Knöfler // *Placenta*. - 2009. - Vol. 30. - № 2. - P. 111-123.
115. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding / S. Sharma, R. Makaju, S. Shrestha, A. Shrestha // *Kathmandu Univ Med J*. - 2014. - Vol. 48. - № 4. - P. 275-278.
116. Histopathological pattern of abnormal uterine bleeding in endometrial biopsies / M. Talat, A. Saadia, M. Aamir, A. Sadiya, M. Tariq, M. Tazeen // *J of Basic and applied Sciences*. - 2012. - № 8. - P. 114-117.
117. Histopathological study of endometrium in cases of abnormal uterine bleeding / S.A. Bolde, S.S. Pudale, G.A. Pandit, P.P. Matkari // *Int J Res Med Sci*. - 2014. - Vol. 4. - № 2. - P. 1378-1381.
118. Histopathological study of endometrium in dysfunctional uterine bleeding / P.D. Bhoomika, A.D. Gauravi, H.A. Amit, M.P. Krupal // *Int J Res Med*. - 2013. - Vol. 2. - № 1. - P. 20-24.
119. Influences of the menopause transition and adverse childhood experiences on peripheral basal inflammatory markers / C.A. Metcalf, R.L. Johnson, E.W. Freeman, M.D. Sammel // *Brain Behav Immun Health*. - 2021. - № 15. - P. 100-280.
120. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women / T. Van de Bosh, L. Ameye, D. Van Schoubriek, T. Bourne, D. Timmerman // *Facts Views Vis Obgyn*. - 2015. - Vol. 7. - № 1. - P. 17-24.
121. Investigation of the potential of Raman spectroscopy for oral cancer detection in surgical margins / F.L. Cals, T.C. Bakker Schut, J.A. Hardillo, R.J. Baatenburg // *Lab Invest*. - 2015. - Vol. 95. - № 10. - P. 1186-1196.
122. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo, D.A. Tompkins, AM. Zeidan // *Gynecol Oncol*. - 2014. - № 135. - P. 163-171.

123. Jain, M. Evaluation of abnormal uterine bleeding with transvaginal sonography / M. Jain, S. Chakraborty // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. - 2017. - Vol. 6. - № 7. - P. 2794-2799.
124. Jetley, S. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases / S. Jetley, S. Rana, Z.S. Jairajpuri // J Midlife Health. - 2013. - Vol. 4. - № 4. - P. 216-220.
125. Kathleen, G. Histopathological correlation of endometrial samples in pre and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding / G. Kathleen, S. Mahesh. Patil, A.S. Anand // Journal of Diagnostic Pathology and Oncology. - 2019. - Vol. 4. - № 1. - P. 32-38.
126. Kim, M.J. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women / M.J. Kim, J.K. Kim, S.M. Kim // Obstet Gynecol Sci. - 2016. - Vol. 59. - № 3. - P. 192-200.
127. Kotdawala, P. Evaluation of endometrium in peri-menopausal abnormal uterine bleeding / P. Kotdawala, S. Kotdawala, N. Nagar // J Midlife Health. - 2013. - Vol. 4. - № 1. - P. 16-22.
128. Lee, S.C. When Should Endometrial Polyps Be Treated? / S.C. Lee, B. Seibel, A.M. Kaunitz // Curr Obstet Gynecol Rep. - 2012. - № 1. - P. 89-93.
129. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women / O. Taleb-Belkadi, H. Chaib, L. Zemour, A. Fatah, B. Chafi // Gynecol Endocrinol. - 2016. - Vol. 32. - № 12. - P. 982-985.
130. Long-term outcome of postmenopausal women with proliferative endometrium on endometrial sampling / O. Rotenberg, G. Doulaveris, D. Fridman, M. Renz, J. Kaplan, X. Xianhong, G.L. Goldberg, P. Dar // American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2020. - Vol. 223. - № 6. - P. 896 E1-896 E7.
131. Mahapatra, M. Clinicopathological evaluation of abnormal uterine bleeding / M. Mahapatra, P. Mishra // Health Research and Reviews. - 2015. - Vol. 2. - № 2. - P. 45-48.

132. Mahmoud, N.E. Underling endometrial pathology in non-bleeding postmenopausal women / N.E. Mahmoud // Al-Azhar Assiut Medical Journal. - 2015. - Vol. 13. - № 3. - P. 381-387.
133. Management of endometrial hyperplasia: A Survey of Members of the Korean Gynecologic Oncology Group / M.K. Kim, S.J. Seong, J.W. Kim, D.S. Bae, S. Jeon, S.H. Kwon, T.S. Lee // Int J Gynecol Cancer. - 2015. - Vol. 25. - № 7. - P. 1277-1284.
134. Management of endometrial precancers / C.L. Trimble, M. Method, M. Leitao, K. Lu, O. Ioffe, M. Hampton, R. Higgins, R. Zaino, G.L. Mutter // Obstet Gynecol. - 2012. - Vol. 120. - № 5. - P. 1160-1175.
135. Markers of insulin resistance in perimenopausal women with endometrial pathology / O. Kacalska-Janseen, A. Rajtar-Ciosek, A. Zmaczynski, J. Wyroba, T. Milewicz, M. Krzyczkowska-Sendrakowska, J. Krzysiek // Ginekol.Pol. - 2013. - Vol. 84. - № 11. - P. 922-929.
136. Masood, H. Frequency of positive endometrial pipelle biopsies in patients with abnormal uterine bleeding fordetection of endometrial carcinoma / H. Masood, S. Ashraf, M.S. Masood // Pak J Med Health Sci. - 2015. - № 9. - P. 256-258.
137. Melanoma Diagnosis by Raman Spectroscopy and Neural Networks: Structure Alterations in Proteins and Lipids in Intact Cancer Tissue / M. Gniadecka, P.A. Philipsen, S. Wessel, R. Gniadecki, H.C. Wulf, S. Sigurdsson, O.F. Nielsen // Investigative dermatology. - 2004. - Vol. 122. - № 2. - P. 443-449.
138. Mishra, D. FIGO's PALM-COEIN classification of abnormal uterine bleeding: A clinico-histopathological correlation in Indian setting / D. Mishra, S. Sultan, // J Obstet Gynecol India. - 2017. - Vol. 67. - № 2. - P. 119-125.
139. Mohamed, S.E. Relationship between Transvaginal Ultrasound Endometrial Volume, Body Mass Index and Endometrial Pathology in Women with Post-Menpausal Bleeding / S.E. Mohamed, M.G. Mahmoud, H.M. Rowyna // An International Journal of Medicine. - 2021. - Vol. 114. - № 1. - P. 33-40.
140. Morphologic patterns of endometrium in biopsy/curettng specimens of patients with abnormal uterine bleeding / U. Shaheen, S. Majeed, Y.N. Khan, H.A. Adnan, K. Muhammad // Pakistan Journal of Physiology. - 2020. - Vol. 16. - № 1. - P. 24-27.

141. Nicula, R. Management of endometrial modifications in perimenopausal women / R. Nicula, N. Costin // Clujul Med. - 2015. - Vol. 88. - № 2. - P. 101-110.
142. Nirupama, V. Postmenopausal bleeding: An analytic study of 100 cases / V. Nirupama, Y. Sunectha, K. Prabha Devi // International Journal of Science and Research (IJSR). - 2015. – Vol. 4. - № 6. - P. 2588-2590.
143. Nonassessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore / K. Ragupathy, N. Cawley, A. Ridout, P. Iqbal // Arch Gynecol Obstet. - 2013. - № 288. - P. 375-378.
144. Owings, R.A. Endometrial intraepithelial neoplasia / R.A. Owings, C.M. Quick // Arch Pathol Lab Med. - 2014. - Vol. 138. - № 4. - P. 484-491.
145. Pandey, J. Premalignant lesions of the endometrium / J. Pandey, S. Yonder // StatPearls [Internet]. - 2023. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562215> (дата обращения: 25.07.2023).
146. Panty and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies / Q.J. Wu, Y.Y. Li, C. Tu, J. Zhu // J Sci Rep. - 2015. - № 5. - P. 14243.
147. Peculiarities of intrauterine pathological processes in women of the postmenopausal period / T. Polishuk, S. Vdovichenko, O. Lubkovska, D. Ledin // EUREKA: Health Science. - 2021. - № 3. - P. 16-23.
148. Pence, I. Clinical instrumentation and applications of Ramam spectroscopy / I. Pence, A. Mahadevan-Jansen // Chem Soc Rev. - 2016. - Vol. 45. - №7. - P. 1958-1979.
149. Performance of multidetector CT in the evaluation of the endometrium: Measurement of endometrial thickness and detection of disease / S.K. Kang, G. Giovanniello, S. Kim, S. Bedell // Clin Radiol. - 2014. - Vol. 69. - № 11. - P. 1123-1128.
150. Pillai, S.S. Sonographic and histopathological correlation and evaluation of endometrium in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding / S.S. Pillai // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. - 2016. - Vol. 3. - № 1. - P. 113-117.

151. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke impact of the route of estrogen administration and type of progestogen / M. Canonico, L. Carcaillon, G. Plu-Bureau, E. Oger, A. Singh-Manoux, P. Tubert-Bitter, A. Elbaz, P.Y. Scarabin // *J Stroke*. - 2016. - Vol. 47. - № 7. - P. 1734-1741.
152. Practical Utility of Color Doppler Sonography in the Evaluation of Endometrial Pathology / G.J. Runner, E.O. Gerscovich, A. Fodor, S. Shakeri // *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. - 2014. - Vol. 30. - № 6. - P. 281-287.
153. Prediagnostic circulating inflammation markers and endometrial cancer risk in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLOCO) screening trial / B. Trabert, R.C. Eldridge, R.M. Pfeiffer, M.S. Shiels, T.J. Kemp, C. Guillemette, P. Hartge, M.E. Sherman, L.A. Brinton, A. Black, A.K. Chaturvedi, A. Hildesheim, S.I. Berndt, M. Safaeian, L. Pinto, N. Wentzensen // *Int J Cancer*. - 2017. - Vol. 140. - № 3. - P. 600-610.
154. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding / L. Giannella, L.B. Cerami, T. Setti, E. Bergamini // *Hindawi BioMed Research Int*. - 2019. - № 1. - P. 1-6.
155. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer / M.E. Pennant, R. Mehta, P. Moody, G. Hackett, A. Prentice, S.J. Sharp, R. Lakshman // *BJOG*. - 2017. - Vol. 124. - № 3. - P. 404-411.
156. Quantitative surface-enhanced Raman spectroscopy-based analysis of microRNA mixtures / J.D. Driskell, O.M. Primera-Pedrozo, R.A. Dluhy, Y. Zhao, R.A. Tripp // *Appl Spectrosc*. - 2009. - Vol. 63. - № 10. - P. 1107-1114.
157. Raman Spectral Mapping in the Assessment of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer / J. Smith, C. Kendal, A. Sammon, J. Christie-Brown, N. Stone // *Technology in Cancer Research and Treatment*. - 2003. - Vol. 2. - № 4. - P. 327-331.
158. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma / A. Paraskevaidi, K.M. Ashton, H.F. Stringfellow, N.J. Wood // *Talanta*. - 2018. - № 189. - P. 281-288.



159. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis / U. Parlatan, M.T. Inanc, B.Y. Ozgor, E. Oral, E. Bastu // *Scientific Reports*. - 2019. - № 9. - P. 19795-19800.
160. Raman spectroscopy for medical diagnostics – From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection / K. Kong, C. Kendall, N. Stone, I. Notingher // *Advanced Drug Delivery Reviews*. - 2015. - Vol. 89. - P. 121-134.
161. Rate of Significant Endometrial Pathology in Women at Low Risk for Endometrial Hyperplasia or Cancer Presenting with Abnormal Uterine Bleeding / P. Sattanakho, P. Kleebkaow, U. Sangkomkumhang, S. Booranabunyat, P. Buppasiri // *Pragmatic and Observational Research*. - 2020. - № 11. - P. 13-18.
162. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study / A.S. Wong, T.T. Lao, C.W. Cheung, S.W. Yeung, H.L. Fan, P.S. Ng, P.M. Yuen, D.S. Sahota // *BJOG*. - 2016. - Vol. 123. - № 3. - P. 439-446.
163. Recurrence of endometrial polyps / R. Paradisi, S. Rossi, M.C. Scifo, F. Dall'O', C. Battaglia, S. Venturoli // *Gynecol Obstet Invest*. - 2014. - Vol. 78. - № 1. - P. 26-32.
164. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps / S.L. Wethington, T.J. Herzog, W.M. Burke, X. Sun // *Ann Surg Oncol*. - 2011. - № 18. - P. 3819-3823.
165. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics / L. Costa-Paiva, CE.Jr. Godoy, A. Jr Antunes, J.D. Caseiro, M. Arthuso, A.M. Pinto-Neto // *Am.J.Menopause*. - 2011. - Vol. 18. - № 12. - P. 1278-1282.
166. Role of Mucin I and Glycodelin A in recurrent implantation failure / E. Bastu, M.F. Mutlu, C. Yasa, O. Dural // *J Fertil Steril*. - 2015. - Vol. 103, № 4. - P. 1059-1064.
167. Role of transvaginal ultrasound in identifying endometrial hyperplasia / F. Nazim, Z. Hayat, A. Hannan, U. Ikram, K. Nazim // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. - 2013. - Vol. 25. - № 1-2. - P. 100-102.
168. Rosengarten, A.M. Perimenopausal Bleeding: How to Investigate and Treat / A.M. Rosengarten // *The Canadian Journal of Diagnosis*. - 2012. - № 21. - P. 37-40.

169. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline № 67. RCOG/BSGE Joint Guideline. - 2016.
170. Russu, M.C. Endometrial histology and safety on Non-Oral routes hormone therapy for perimenopausal/early menopausal women: transdermal estrogens and vaginal micronized progesterone / M.C. Russu // Hormone therapy and replacement in cancer and Aging-Related diseases. - 2019. - P. 1-31.
171. Sakshi, D.S. Sonography evaluation of abnormal uterine bleeding in perimenopausal women with pathological correlation / D.S. Sakshi, P. Suresh // Datta Meghe Institute of Medical Sciences University. - 2019. - Vol. 14. - № 4. - P. 288-292.
172. Simultaneous FTIR and Raman Spectroscopy in Endometrial Atypical Hyperplasia and Cancer / E. Barnas, J. Skret-Magierlo, A. Skret, E. Kaznowska // Int J Mol Sci. - 2020. - № 21. - P. 4828-4841.
173. Singh, P. Abnormal uterine bleeding- evaluation by endometrial aspiration / P. Singh // J Midlife Health. - 2018. - № 9. - P. 32-35.
174. SPATA2 links CYLD to the TNF- $\alpha$  receptor signaling complex and modulates the receptor signaling outcomes / S.A. Wagner, S. Satpathy, P. Beli, C. Choudhary // EMBO J. - 2016. - Vol. 35. - № 17. - P. 1868-1884.
175. Spectroscopic evaluation of carcinogenesis in endometrial cancer / J. Depciuch, E. Barnas, J. Skret-Magierto, A. Skret, E. Kaznowska, K. Łach, P. Jakubczyk, J. Cebulski // Scientific reports. - 2021. - № 11. - P. 9079.
176. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding / A. Khan, R. Khandelwal, S. Arya, H. Pant // Int J Biomed Advance Research. - 2017. - Vol. 8. - № 2. - P. 38-43.
177. Study of organic lesions causing abnormal uterine bleeding (AUB) / S. Pathak, S. Joshi, D. Kendre, J. Jaison, P. Banwaskar // Indian J Basic and Applied Med Research. - 2015. - № 4. - P. 171-178.
178. Supervised clustering of adipokines and hormonal receptors predict prognosis in a population of obese women with type 1 endometrial cancer / J. Uzan, E. Laas, I.A. Alsamad, D. Skalli, D. Mansouri, B. Haddad, C. Touboul // Int J Mol Sci. - 2017. - Vol. 18. - № 5. - P. 1055.

179. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood plasma and serum using Ag and Au nanoparticles: a systematic study / A. Bonifacio, V.S. Dalla, R. Spizzo, S. Cervo, A. Steffan, A. Colombatti, V. Sergio // *Anal Bioanal Chem.* - 2014. - Vol. 406. - № 9-10. - P. 2355-2365.
180. Talukdar, B. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens / B. Talukdar, S. Mahela // *J Midlife Health.* - 2016. - Vol. 7. - № 2. - P. 73-77.
181. TGF- $\beta$ 1 role in uterine leiomyoma and endometrial polyp: an insight to drug-based treatment instead of surgical techniques / A. Faraji, R. Shamsadinimoghadam, M.A. Jahromi, N. Namazi // *Obstet Gynecol Sci.* - 2021. - Vol. 64. - № 1. - P. 107-113.
182. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin: Endometrial Cancer // *Obstet Gynecol.* - 2015. - № 125. - P. 1006-1026.
183. The role of endometrial thickness for detecting endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal women / B. Saatli, N. Yildirimi, S. Olgan, M. Koyuncuoglu // *ANZJOG.* - 2014. - Vol. 54. - № 1. - P. 36-40.
184. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen / A.S. Dieudonne, D. Lambrechts, D. Smeets, A. Belmans // *An Oncol.* - 2014. - Vol. 25. - № 1. - P. 90-95.
185. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients / A. Lev-Sagie, Y. Hamani, T. Imbar, A. Hurwitz // *BJOG.* - 2005. - № 112. - P. 379-381.
186. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women / R. Ozelci, B. Dilbaz, F. Akpınar, T. Kinay // *J Obstet Gynecol Sci.* - 2019. - Vol. 62. - № 4. - P. 273-279.
187. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Candra, J.J. Kim, D.M. Benbrook, A. Dwivedi // *J Gynecol Oncol.* - 2016. - Vol. 27. - № 1. - P. 128-136.

188. TNF- $\alpha$  signaling predicts poor prognosis of patients with endometrial cancer / V. Wieser, S. Abdel Azim, S. Sprung, K. Knoll // *J Carcinogenesis*. - 2020. - Vol. 41. - № 8. - P. 1065-1073.
189. To correlate histopathological changes and transvaginal sonography findings in the endometrium of patients with abnormal uterine bleeding / A. Wankhade, S. Vagha, S. Shukla, A. Bhake // *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. - 2019. - Vol. 14. - № 1. - P. 11-15.
190. Transvaginal ultrasound for diagnosing endometrial hyperplasia in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding / S. Afzal, R. Manzoor, S. Tazion, M. Hafeez // *PJMHS*. - 2018. - Vol. 12. - № 1. - P. 400-403.
191. Tumor necrosis factor receptor modulator spermatogenesis-associated protein 2 is a novel predictor of outcome in ovarian cancer / V. Wieser, I. Tsibulak, C. Degasper, H. Welpner, K. Leitner, W. Parson, A.G. Zeimet, C. Marth, H. Fiegl // *Cancer Sci*. - 2019. - Vol. 110. - № 3. - P. 1117-1126.
192. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mRNA and protein in endometrial tumors: analysis by in situ hybridization and immunocytochemistry / F.U. Garcia, H.L. Chen, Y. Yang, J.L. Pace, X.L. Hu // *Hum Pathol*. - 1994. - Vol. 25. - № 12. - P. 1324-1331.
193. Ubeja, A. Clinicopathological evaluation of postmenopausal bleeding in rural hospital set up / A. Ubeja, A. Singh // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. - 2017. - Vol. 6. - № 8. - P. 3556-3559.
194. Ultrasonographic evaluation of abnormal uterine bleeding in postmenopausal women / B. Kadakola, G. Gurushankar, G. Shivamurthy, M.N. Rashmi // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. - 2015. - № 4. - P. 229-234.
195. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias / G. Emons, M.W. Beckmann, D. Schmidt, P. Mallmann // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. - 2015. - Vol. 75. - № 2. - P. 135-136.
196. Value of Hysteroscopy and Transvaginal Sonography in Endometrial Pathology in Bleeding and Nonbleeding Postmenopausal Women / P. Mani, L. Yadav, A. Singh,

- T. Gupta // South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology. - 2020. - Vol. 12. - № 2. - P. 91-95.
197. Wheeler, K.C. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of abnormal uterine bleeding / K.C. Wheeler, S.R. Goldstein // J Clin Obstet Gynecol. - 2017. - Vol. 60. - № 1. - P. 11-17.
198. Whitaker, L. Abnormal uterine bleeding / L. Whitaker, H.O. Critchley // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. - 2016. - № 34. - P. 54-65.
199. Wouk, N. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women / N. Wouk, M. Helton // Family Physician. - 2019. - Vol. 99. - № 7. - P. 435-443.
200. Zaino, R. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors / R. Zaino, S.G. Carinelli, L.H. Ellenson // Lyon. WHO Press. - 2014. - P. 125-126.
201. Zaman, B.S. Frequency of positive endometrial pipelle biopsies in for detection of endometrial carcinoma in patients of civil hospital with abnormal uterine bleeding / B.S. Zaman, S. Jabeen, J. Rashid // Pakistan Journal of Medical & Health Science. - 2013. - Vol. 7. - № 3. - P. 743-747.
202. Zeeba, S.J. Atypical Uterine Bleeding-Histopathological audit of endometrium a study of 638 cases / S.J. Zeeba, S. Rana, S. Jetley // Al Ameen J Med Sci. - 2013. - Vol. 6. - № 1. - P. 21-28.