

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



Грибова Мария Романовна

**Клиническая оценка различных режимов ультрасонографии в диагностике
патологии эндометрия**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Давыдов Александр Ильгизирович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы).....	14
1.1. Гиперплазия эндометрия	14
1.2. Полип эндометрия	25
1.3. Современные технологии ультразвуковой диагностики	29
Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток	37
2.2. Методы исследования	47
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
3.1. Результаты исследований у пациенток с гиперплазией эндометрия	55
3.1.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с гиперплазией эндометрия	55
3.1.2. Результаты 2D трансвагинальной эхографии у пациенток с гиперплазией эндометрия	57
3.1.3. Результаты 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с гиперплазией эндометрия	70
3.1.4. Результаты гистероскопии у пациенток с гиперплазией эндометрия	74
3.2. Результаты исследований у пациенток с полипами эндометрия	80
3.2.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с полипами эндометрия	80
3.2.2. Результаты 2D и 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с	

полипами эндометрия	82
3.2.3. Результаты гистероскопии у пациенток с полипами эндометрия	91
3.3. Результаты исследования у пациенток с карциномой эндометрия	98
3.3.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с карциномой эндометрия	98
3.3.2. Результаты 2D и 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с карциномой эндометрия	99
3.3.3. Роль трансвагинальной соноэластографии в дифференциации злокачественной и доброкачественной патологии эндометрия у женщин в постменопаузе	109
3.3.4. Результаты гистероскопии у пациенток с аденокарциномой эндометрия	114
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гиперпластические процессы в эндометрии – термин собирательный, нередко включающий все доброкачественные нозологии слизистой тела матки. Однако в современных классификациях к гиперпластическим процессам отнесена только гиперплазия эндометрия, в том числе атипичная, а другие доброкачественные типы патологии эндометрия (эндометриальный полип, эндометриальная метаплазия) вынесены за рамки гиперпластических процессов [124].

Несмотря на то, что гиперплазия эндометрия без атипичии крайне редко (менее 0,02%) перерождается в карциному, тем не менее, риски ее злокачественной трансформации или появления клеточного атипизма, особенно у женщин в постменопаузе, остаются высокими [69, 73]. Также нередки случаи обнаружения фокусов атипизма и/или раковых клеток в полипах эндометрия [124].

Не вызывает дискуссий, что только патологоанатомическое исследование полных соскобов эндометрия или его резецированных фрагментов позволяет окончательно установить вид патологии слизистой тела матки и разработать дальнейшую тактику лечения пациентов [19, 48, 80]. Тем не менее, полный кюретаж или резекция эндометрия – это хирургическое вмешательство, которое, как и все оперативные пособия, имеет свои строго обоснованные показания. Поэтому дооперационная диагностика патологии эндометрия всегда остается в центре внимания акушеров-гинекологов. Сегодня приоритет в этом направлении ультразвукового сканирования не вызывает сомнений [36, 195].

Современная сонография представляет принципиально новый метод ультразвуковой диагностики благодаря разработке и внедрению в практику сканеров так называемого экспертного класса, в которых реализованы различные цифровые технологии (мультислайсинг, подавление шума, автоматическая настройка изображения, цифровое усиление по глубине, компьютерное моделирование срезов в объемные структуры, наличие датчиков с переменной частотой волновых колебаний, использование контрастного усиления сканограмм

и др.) [60, 152]. Поэтому многие исследователи справедливо считают, что в настоящий момент по информативности уровень ультразвукографии в гинекологии достиг таковой магнитнорезонансной томографии (МРТ), а некоторых ситуациях (например, в оценке состояния эндометрия) экспертная эхография превосходит МРТ [122, 180]. Поэтому вопросы ультразвуковой диагностики патологии эндометрия требуют дальнейшего всестороннего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Изучение состояния эндометрия с помощью ультразвукового сканирования изучается на протяжении многих десятилетий, фактически – с момента становления эхографии в режимах реального времени и серой шкалы. На протяжении длительного периода времени ведущим сонографическим маркером гиперплазии эндометрия (или его патологии в целом) считалось увеличение толщины (переднезаднего размера) маточного эха сверх нормативных значений. Данный постулат и сегодня не утратил своей актуальности, особенно в постменопаузальном периоде [1], так как в традиционном представлении патологическое расширение полости матки у женщин в постменопаузе является прогностическим критерием карциномы слизистой тела матки [79].

В 2010 г. экспертной группой авторов по Международному анализу опухолей эндометрия (International Endometrial Tumor Analysis, IETA) представлены детальные рекомендации по систематизации и количественной оценке акустического отражения от эндометрия и стенок полости матки, в которых также приведена терминология сонографических особенностей эндометрия и внутриполостной патологии [5, 79, 134, 167, 171].

Согласно заключению авторов IETA, анализ эхоструктуры эндометрия, направленный на установление рисков карциномы должен включать целый комплекс диагностических приемов [188].

Однако система IETA, несмотря на ее очевидные достоинства, несколько громоздка и не в полной мере отвечает требованиям клиницистов, а также практикующих специалистов ультразвуковой диагностики. Кроме этого, в данной системе не отражены возможности соноэластографии – метода, который позволяет оценить упругость биологических тканей [92, 93, 131, 165]. Сегодня соноэластографии отводится пристальное внимание, так как считается, что метод позволяет с высокой точностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования [82, 191].

Цель исследования

Разработать и предложить для внедрения в практическое здравоохранение дифференцированный подход к оценке результатов комплексного ультразвукового исследования (2D/3D трансвагинальная эхография, энергетический доплер, соноэластография) для оптимизации эхографической диагностики патологии эндометрия и, соответственно, предоперационного обследования пациенток.

Задачи исследования

1. На основании результатов патологоанатомического исследования выделить наиболее значимые акустические критерии различных морфотипов патологии эндометрия, установленные в ходе комплексной ультрасонографии, базируясь на рекомендациях IETA и с клинических позиций оценить значение современной трансвагинальной эхографии в выборе тактики ведения пациенток.

2. Изучить возможности комплексной трансвагинальной эхографии в дифференциации гиперплазии без атипии и атипической гиперплазии эндометрия у пациенток в постменопаузе.

3. Провести сравнительный анализ информативности 2D и 3D трансвагинальной эхографии в оценке состояния эндометрия, на основании

которого разработать рекомендации для их применения в практике с учетом предполагаемого морфотипа патологии слизистой тела матки.

4. Уточнить прогностическую ценность энергетического доплера в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия, а также определить чувствительность и специфичность его отдельных индексов для прогнозирования аденокарциномы эндометрия.

5. Изучить возможности соноэластографии в дифференциации аденокарциномы эндометрия и любой другой незлокачественной патологии слизистой тела матки, на основании чего предложить внести в систему IETA дополнительные параметры, способные улучшить догистологическую диагностику злокачественного процесса.

6. Разработать количественные показатели компрессионного индекса соноэластографии, критичные для эндометриальной аденокарциномы с учетом их чувствительности и специфичности, а также положительной и отрицательной прогностической ценности.

Научная новизна

Впервые разработан дифференцированный подход к оценке результатов комплексного ультразвукового исследования (2D/3D трансвагинальная эхография, энергетический доплер, соноэластография), верифицированных патологоанатомическим исследованием. С клинических позиций изучены возможности и перспективы 2D и 3D трансвагинальной эхографии в оценке состояния эндометрия при использовании ультразвуковых сканеров экспертного класса, работающих на базе искусственного интеллекта и имеющих встроенные программные пакеты визуализации, улучшающие диагностику патологии внутренних гениталий в целом и эндометрия в частности. Определено клиническое значение энергетического доплера в дифференциальной диагностике доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия. Изучены

возможности и перспективы соноэластографии в дифференциации аденокарциномы эндометрия и любой другой незлокачественной патологии слизистой тела матки. В совокупности все это позволило с клинических позиций оценить значение современной ультразвукографии в диагностике патологии эндометрия и внести коррективы в систему IETA.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснованы эффективность, преимущества и ограничения каждого метода, составляющего комплексное ультразвуковое исследование (2D/3D трансвагинальная эхография, энергетический доплер, соноэластография), в диагностике патологии эндометрия. Анализ данных ультразвукографии выполнен в соответствии с международной системой IETA. Для объективной оценки все результаты ультразвукового сканирования эхографии сопоставлены с таковыми видеогистероскопии и верифицированы патологоанатомическим исследованием. На основании проведенного исследования конкретизированы рекомендации для использования в практическом здравоохранении. В частности, изучены и систематизированы наиболее важные прогностические критерии инвазивной карциномы эндометрия в режиме серой шкалы, доказана целесообразность применения PD-картированием срединной структуры матки при подозрении на злокачественный процесс в слизистой тела матки, выделены принципы оценки результатов энергетического доплера при проведении скрининговых исследований. Показана роль соноэластографии в дифференциации доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия, а также выделены определенные типы эластичности (цветовой гаммы) соноэластограмм для аденокарциномы, полипов и гиперплазии эндометрия без атипии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Тип исследования: проспективное когортное рандомизированное исследование. Исследуемая популяция: женщины с патологией эндометрия или подозрением на нее, у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов, фрагментов слизистой тела матки. Метод выборки: сплошной.

Работа основана на проспективном анализе историй болезней 236 пациенток, находившихся на стационарном лечении, у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов эндоцервикса и эндометрия или резецированных фрагментов эндометрия (100%). Клиническое, лабораторные и патологоанатомические исследования осуществляли в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 07.04.2022, протокол № 07-22.

Во всех наблюдениях с пациентками проводилась разъяснительная беседа о цели и виде ультразвукового исследования, объеме и характере предполагаемого хирургического вмешательства, после чего все обследованные женщины подписали письменное информированное согласие на проведение манипуляций, операций и участие в исследовании.

Для статистического анализа полученных результатов исследования использован специализированный пакет программного обеспечения Statsoft Statistica 10. Сравнения по количественным показателям осуществляли в соответствии с непараметрическим критерием Манна–Уитни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Энергетический доплер (PD) позволяет с высокой точностью прогнозировать карциному эндометрия, а минимальные временные затраты на проведение PD-картирования маточного эха дает основание рекомендовать данный метода в качестве скрининга при обследовании пациенток групп высокого риска. При этом необязательно осуществлять математический подсчет индексов PD, а достаточно выполнить его качественную (бальную) оценку в соответствии с рекомендациями IETA.

2. Систему IETA следует дополнить результатами соноэластографии с целью повышения качества дифференциальной диагностики между аденокарциномой и незлокачественной патологией слизистой тела матки. На соноэластограммах 100% эндометриальных карцином демонстрируют типы эластичности 4-5.

3. Современные ультразвуковые сканеры экспертного класса, в котором адаптированы программные пакеты визуализации, направленные на оптимизацию эхографического изображения и, тем самым, существенно улучшающие диагностику заболеваний внутренних органов (типа nSIGHT и iSCAN фирмы Philips) позволяют нивелировать преимущества 3D эхографии в оценке состояния эндометрия. Единственное достоинство 3D моделирования маточного эха в сравнении 2D методом – это получение полного объема данных в одном изображении, оптимизирующее восприятие анатомо-топографических соотношений эндо-, миометрия и внутриматочных структур.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология – науке о женском здоровье, медицинской помощи при беременности, родах и заболеваниях органов репродукции. Отрасль

наук: медицинские науки. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности в соответствии с пунктами 4 и 6.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Обоснованность и достоверность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, грамотным дизайном исследования, применением комплексных методов обследования пациенток и корректного статистического анализа полученных данных.

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, сентябрь 2022), XXXV Международном конгрессе с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний" (Москва, июнь 2022), XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, июнь 2022).

Апробация работы состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 12 от 30.05.2023 г.).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы, ее основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практику гинекологических отделений Городской клинической больницы им. С.С. Юдина ДЗМ.

Результаты научного исследования и его основные рекомендации включены в учебный процесс для студентов 5 и 6 курсов, клинических ординаторов кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им.

Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично производился отбор и обследование всех 236 пациенток, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.С. Юдина ДЗМ. Автор самостоятельно курировал и проводил консультирование пациенток. Все ультразвуковые исследования, гистероскопии с раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием слизистых матки, а также анализ результатов патологоанатомического исследований автором выполнены лично. Также лично автором проведены логистическая и статистическая обработка полученных результатов, подготовлен текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования было опубликовано 6 работ: 4 статьи в журнале, индексируемом в международной базе Scopus (Q2) и 2 работы представлены в виде тезисов научных докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 162 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, клиническая характеристика обследованных пациенток и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Список цитируемой литературы

включает 203 источника, из них 96 отечественных и 107 зарубежных. Текст диссертации иллюстрирован 17 таблицами и 48 рисунками.

Глава 1. ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

Гиперпластические процессы эндометрия – термин собирательный, не отвечающий сегодняшним реалиям. В настоящее время в структуре гиперпластических процессов эндометрия упоминается только гиперплазия эндометрия (без атипии, атипическая), а другие доброкачественные типы патологии эндометрия (эндометриальный полип, эндометриальная метаплазия) вынесены за рамки гиперпластических процессов.

1.1. Гиперплазия эндометрия

Гиперплазию эндометрия традиционно рассматривают в качестве некоего плацдарма (основы) для развития эндометриальной карциномы. Хотя простая гиперплазия эндометрия крайне редко (менее 0,02%) трансформируется в рак, тем не менее, риски ее злокачественного перерождения или появления клеточного атипизма в менопаузе остаются высокими [7, 69, 73]. Факторы риска развития гиперплазии эндометрия многогранны и охватывают различные категории. В 2017 г. P.A. Sanderson et al. попытались сгруппировать эти факторы, исходя из потенциально ведущей причины формирования гиперплазии слизистой тела матки, среди которых можно выделить, прежде всего, несбалансированную гиперэстрогению, ожирение, сахарный диабет, отягощенную наследственность, позднюю менопаузу (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторы риска по развитию гиперплазии эндометрия [156]

Категория	Факторы риска
Немодифицируемые	Возраст старше 35 лет Европеодная раса Семейный анамнез
Менструальные/репродуктивные	Постменопауза Раннее менархе/поздняя менопауза Длительная перименопауза Отсутствие беременностей
Преморбидный фон	Ожирение Сахарный диабет Синдром поликистозных яичников Гормонопродуцирующие опухоли яичников Синдром Линча (наследственный неполипозный колоректальный рак)
Ятрогенные	Длительная терапия тамоксифеном Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), содержащая только эстрогены Воздействие экзогенных эстрогенов
Другие	Курение Генетические мутации

Анализируя таблицу 1, можно констатировать, что трансформация доброкачественной гиперплазии эндометрия в карциному, в том числе через фазу атипической гиперплазии, вполне вероятно зависит не столько от отдельного фактора риска (или их категории), сколько от их совокупности – например, преморбидного фона, генетических мутаций, несбалансированной гиперэстрогении и др. [68, 146, 151, 187].

В отношении *патогенеза* гиперплазии эндометрия существует большое количество концепций (первичная недостаточность функции щитовидной железы, повышенная активность коры надпочечников, нарушения рецепторного аппарата слизистой тела матки, изменения в мутации гена GРIІа, который кодирует одноименный гликопротеид и др.) [21, 30, 57]. Однако все вышперечисленные концепции основаны на несбалансированной гипозэстрогении по отношению к структуре, наиболее восприимчивой к действию половых стероидов – эндометрию.

Именно отсутствие циклических процессов, характерных для нормального менструального цикла, способствует избыточной пролиферации желез слизистой тела матки [59, 60, 89]. Последняя вследствие недостатка либо полного дефицита прогестерона, оказывающего протективное действие на эндометрий, прогрессирует и в конечном итоге достигает состояния гиперплазии [6, 121, 166].

Классификация гиперплазии эндометрия за многолетнюю ее историю претерпела существенные изменения, тем не менее многие ее аспекты и по сей день остаются нерешенными. Прежде всего, это обусловлено многообразием терминологий данной нозологии, а также отсутствием унифицированной ее клинико-морфологической классификации. На территории РФ по сей день действует Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10), в которой доброкачественная патология эндометрия представлена следующими нозологиями:

N84.0 Полип тела матки.

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия.

N85.1 Атипическая (аденоматозная) гиперплазия эндометрия.

В июле 2018 г. ВОЗ обновляет клинический классификатор (МКБ-11) и в его последней версии (02.2022) железистая гиперплазия эндометрия (GA16.0 Endometrial glandular hyperplasia) включена в раздел «Приобретенные аномалии матки, исключая шейку» (GA16 Acquired abnormalities of uterus, except cervix). Что касается атипической гиперплазии эндометрия, то она (Atypical hyperplasia of the endometrium) вместе с аденокарциномой на месте (Adenocarcinomas in situ) отнесена в общий раздел «Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия» (XH4Z68 Endometrioid intraepithelial neoplasia), последний в свою очередь включен в длинный перечень аденокарцином на месте. То есть, в МКБ-11 не делается принципиальных различий между атипической гиперплазией эндометрия и аденокарциномой in situ [13].

Другая концепция представлена в морфологических классификациях. Однако прежде, чем говорить о современных классификациях, необходимо

обратиться к истории этого вопроса, так как это имеет принципиальное значение для понимания сегодняшних реалий.

Долгое время (почти 20 лет) ведущей классификацией гиперплазии эндометрия считалась классификация, предложенная R.J. Kurman et H.J. Norris (1984) и стратифицированная ВОЗ в 1994 г. (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация гиперплазии эндометрия [140]

Тип гиперплазии	Гистологическая характеристика
Простая	повышенное количество тесно сгруппированных желез без клеточной атипии
Сложная	железы с неправильной выстилкой, нарушениями архитектоники без клеточной атипии
Простая атипическая	повышенное количество тесно сгруппированных желез с клеточной атипией
Сложная атипическая	железы с неправильной выстилкой, нарушениями архитектоники и клеточной атипией

Несмотря на 20-летнее существование [141, 158], данная классификация постоянно подвергалась критике. Ее оппоненты указывали, что в ней присутствуют излишние критерии качества, затрудняющие интерпретацию гистологической картины. Причем в большей степени это касалось признаков атипической гиперплазии, которые обуславливали либо гипердиагностику, либо недооценку тяжести патологического процесса [37, 161]. Также указывались трудности дифференциальной диагностики сложной атипической гиперплазии эндометрия и аденокарциномы *in situ* [97, 203].

Аббревиатура EIN (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия) впервые была предложена в 2000 г. группой патологоанатомов (International Endometrial Collaborative Group, ECG). Они охарактеризовали EIN как

собирательное понятие всех предраковых изменений слизистой тела матки, когда происходит не только увеличение объема железистой ткани, но и ее преобладание над стромальным компонентом [154]. В последующем эта характеристика дополнена и модернизирована [137].

Спустя 20 лет (2014) ВОЗ обновляет классификацию опухолей женской репродуктивной системы (WHO Classification of tumours of female reproductive organs, 2014), в которой представлен новый подход к интерпретации структурных изменений при гиперплазии эндометрия (Таблица 3).

Таблица 3 – Классификация гиперплазии эндометрия (ГЭ) (ВОЗ, 2014)

Новый термин	Синонимы	Генетические изменения	Сопутствующая инвазивная карцинома эндометрия	Прогрессирование в инвазивную карциному эндометрия
ГЭ без атипии	Доброкачественная ГЭ; простая неатипическая ГЭ; сложная неатипическая ГЭ; простая ГЭ без атипии; сложная ГЭ без атипии	Низкий уровень соматических мутаций в отдельных расположенных железах, не окрашивается гематоксилин-эозином	< 1%	RR (относительный риск): 1.01–1.03

Продолжение таблицы 3

АГЭ/ЕI N	Сложная АГ, простая АГ, эндометриальная интраэпителиальн ая неоплазия	Присутствуют многие генетические мутации, типичные для эндометриодно го рака эндометрия, включая микросателит- ную нестабильность, инактивацию РАХ2, мутации PTEN, KRAS и CTNNB1 (β - катенин)	25–33%; 59%;	RR: 14–45
-------------	---	---	-----------------	-----------

В 2020 г. ВОЗ вновь обновляет классификацию опухолей женских гениталий (Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition). Однако в сравнении с предыдущим вариантом (2014) в отношении гиперплазии эндометрия не было сделано никаких изменений.

Несмотря на совершенствование медицинских технологий и внедрение в практику неинвазивных высокоинформативных исследований (в частности, поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови – типа оптической спектроскопии, основанного на взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектировании оптического отклика с помощью матричных фотодетекторов [47]), решающим методом диагностики гиперплазии эндометрия

остается гистологический анализ полного соскоба или резецированных фрагментов слизистой тела матки. Гистопатология эндометриальной гиперплазии без атипии в классификации ВОЗ (2020) представлена следующим образом: эндометрий утолщен (иногда значительно), железы резко извиты, имеют пило-, штопорообразную удлиненную форму. В железах могут присутствовать мелкие кисты (кистозно-расширенные железы, напоминающие картину «швейцарского сыра»). Дифференциация железистого эпителия отсутствует. Как правило, наблюдается нечеткое разграничение между слоями эндометрия [126]. Поскольку гиперплазия эндометрия формируется на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении, сочетающейся с выраженным дефицитом прогестерона (ановуляция) в железах формируется застойное полнокровие с резким расширением капилляров. Это приводит к расстройству местного кровоснабжения с образованием гиалиновых тромбов и, как следствие, аномальному маточному кровотечению [136, 142, 198].

Атипичная гиперплазия эндометрия или эндометриодная интраэпителиальная неоплазия (англ. – *endometrial atypical hyperplasia/endometriod intraepithelial neoplasia*, ЕАН/ЕIN) отличается от гиперплазии без атипии структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез. При этом происходит богатое разрастание извитых, «причудливых» желез (феномен «железа в железе») с признаками высокой митотической активности. В эпителии представлен широкий полиморфизм с наличием глыбок хроматина и крупных ядер. В зависимости выраженности атипизма варьирует митотическая активность и спектр патологических митозов [74, 143,150].

Безусловно, только гистологическое исследование позволяет окончательно установить вид патологии эндометрия и определить дальнейшую тактику лечения пациентки [19, 48, 80]. Тем не менее, получение соскоба эндометрия – это инвазивное вмешательство, к которому должны быть обоснованы свои показания. Поэтому дооперационная диагностика патологии эндометрия всегда оставалась в центре внимания акушеров-гинекологов. Уже на протяжении нескольких

десятилетий как прошлого, так и нынешнего столетия приоритет в этом направлении ультразвукового сканирования не вызывает сомнений, а с момента внедрения в практику чрезвлагалищного сканирования эффективность эхографии в оценке состояния матки и ее придатков существенно возросла [22, 36, 157, 195].

Современная эхография представляет принципиально новый метод ультразвуковой диагностики. Благодаря различным цифровым технологиям (мультислайсинг, подавление шума, автоматическая настройка изображения, цифровое усиление по глубине, компьютерное моделирование срезов в объемные структуры, наличие датчиков с переменной частотой волновых колебаний, использование контрастного усиления сканограмм и др.) [10, 21, 92, 152]. Сегодня можно обосновано говорить, что уровень ультразвукового сканирования в гинекологии достиг эффективности таковой магнитнорезонансной томографии (МРТ). Поэтому сегодня многие авторы считают, что по информативности экспертная эхография и МРТ принципиально не отличаются, а в определенных ситуациях ультразвуковой метод даже опережает МРТ [122, 148, 180].

Следует отметить, в наших исследованиях использовался диагностический сканер Philips EPIQ 7 – это модель премиального класса, в которой реализована технология визуализации nSIGHT. Данная технология поддерживает индивидуально настраиваемую функцию многоступенчатого прецизионного формирования луча, что позволяет усилить слабые сигналы от тканей, обеспечивая лучшую пенетрацию сигнала на высоких частотах [5].

Клиническое значение трансвагинальной эхографии в диагностике патологии эндометрия изучается на протяжении как минимум трех десятилетий. Еще в 1994 г. А.Н.Стрижаков и А.И.Давыдов сформулировали принципы ультразвуковой диагностики гиперплазии эндометрия:

1) сонографическими признаками эндометриальной гиперплазии следует считать: обнаружение в зоне срединной структуры матки овальной формы образования, увеличенного в переднезаднем направлении с однородной структурой и повышенной эхоплотностью [тип 1] и появление утолщенных (до 4-7 мм) ровных

контуров эндометрия с низким уровнем звукопроводимости, ограничивающих гомогенную зону с меньшим волновым импедансом [тип 2];

2) достоверно диагностировать морфотип гиперплазии эндометрия не представляется возможным (речь идет о дифференциации гиперплазии без атипии и атипической гиперплазии); более того, это не имеет клинического (практического) значения, так как тактика лечения пациенток предопределяется только гистологическим исследованием слизистой матки [17, 77].

Действительно, весьма продолжительный период времени главным сонографическим маркером гиперплазии эндометрия (или его патологии в целом) считалось увеличение толщины (переднезаднего размера) маточного эха сверх нормативных значений. Справедливо заметить, что и сегодня этому признаку отводится решающее значение особенно в постменопаузальном периоде [1]. В классическом представлении патологическое расширение полости матки у женщин в менопаузе является прогностическим критерием карциномы слизистой тела матки [5, 79]. Однако и в репродуктивном периоде обращают внимания на данный параметр с целью его соответствия фазе менструального цикла или приему лекарственных средств, подавляющих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему [28, 95, 81, 145].

В 2010 г. экспертной группой авторов по Международному анализу опухолей эндометрия (International Endometrial Tumor Analysis, IETA) представлены детальные рекомендации по систематизации и количественной оценке акустического отражения от эндометрия и стенок полости матки, в которых также приведена терминология сонографических особенностей эндометрия и внутрисполостной патологии [5, 134, 167, 171].

Согласно заключению авторов IETA, анализ эхоструктуры эндометрия, направленный на установление рисков карциномы должен включать целый комплекс диагностических приемов [188]. При этом можно использовать как контрастную, так и безконтрастную соногистерографию. Во время бесконтрастной эхографии исследователям предлагается изучать такие параметры, как:

- 1) толщина (предзадний размер) эндометрия, наличие/отсутствие внутриматочных образований, наличие/отсутствие внутриматочной жидкости;
- 2) особенности акустического строения маточного эха – т.е. качественная характеристика ультразвукового изображения эндометрия;
- 3) анализ внутриэндометриального кровотока с помощью цветового доплеровского картирования (как в импульсном, так и энергетическом режимах) [118, 173, 177].

Детально эти вопросы освещены в соответствующих главах.

Несмотря на все достоинства современной эхографии, гистероскопия (видеогистероскопия) остается наиболее информативным догистологическим методом оценки состояния эндометрия и стенок полости матки [18, 54, 133]. Гистероскопическая картина гиперплазии эндометрия достаточно подробно представлена в литературе. Было показано, что она имеет как общие, так и специфические признаки в зависимости от макроскопической картины гиперплазии (равномерная, полиповидная), распространенности процесса (диффузная, очаговая), продолжительности и характера аномального маточного кровотечения [116]. Равномерная гиперплазия – термин условный, означает лишь отсутствие разрастаний слизистой тела матки, напоминающих картину полипов. В действительности при этой форме высота эндометрия варьирует в широких пределах, ее отличает наличие складок различной величины, причем основание складок широкое, а вершина тонкая с неровными краями [101, 162]. Иногда гистероскопическая картина гиперплазии эндометрия характеризуется чередованием высоких и низких складок и по образному выражению А.И.Давыдова и А.Н.Стрижакова (2015) напоминает движение подводных растений (одноименный признак). При отсутствии маточного кровотечения или его скудном характере высота эндометрия может превышать 10-15 мм по каждой стенке полости матки и в таких ситуациях гиперплазированный эндометрий «перекрывает» устья маточных труб. При длительно существующем маточном кровотечении макроскопическая картина гиперплазии эндометрия нетипична,

однако в большинстве наблюдений удается идентифицировать выводные протоки трубчатых желез, расположенных хаотично. При этом как правило устья маточных труб доступны для визуализации [132].

Как указывалось выше, морфологические отличия между железистой и железисто-кистозной формами гиперплазии эндометрия заключаются в отсутствии/наличии кистозно расширенных желез. Гистероскопическую картину железисто-кистозной гиперплазии характеризует так называемый симптом «ловушки». Его описали А.Н. Стрижаков и др. (2014): появление множественных кистозных полостей, расположенных в проекции поверхностных сосудов слизистой тела матки. Поскольку эти полости, имеющие неравномерную толщину, располагаются хаотично, создается образ их локализации в «сетях» сосудистого сплетения [51]. Иногда кистозные структуры приобретают темный (темно-синий) окрас из-за мелкоочагового кровоизлияния в кисту [26, 178].

В сравнении с равномерной, полиповидная гиперплазия эндометрия напоминает картину множественных полипов, которые в отличие от истинных полипов имеют широкое основание. Причем основание этих «полипов» пологое, их форма, как правило, ближе к шарообразной, а оттенок – бледно-розовый. Величина полиповидных разрастаний может варьировать в широких пределах, редко – до 15 мм в диаметре. Так как полиповидные структуры занимают практически всю площадь полости матки, они перекрывают обзор трубных углов и устьев маточных труб [22, 75].

1.2. Полип эндометрия

Эндометриальный полип (endometrial polyp) или полип тела матки начиная с 1994 г. (дата очередного обновления классификации ВОЗ) более не относится к гиперпластическим процессам эндометрия, о чем еще раз свидетельствует последняя морфологическая классификация (Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, 2020). В этой классификации дается следующее определение полипу эндометрия: полиповидное, локализованное и доброкачественное образование с неорганизованной пролиферацией эндометриальных желез и измененной стромой, часто с выступающими кровеносными сосудами. Там же указывается, что этиология полипа эндометрия неизвестна, однако они часто возникают на фоне приема тамоксифена [124].

В клинике полипов эндометрия выделяют аномальные маточные кровотечения и бесплодие. Иногда полипы могут протекать бессимптомно [63, 71].

Патогенез полипов эндометрия – один наиболее дискуссионных аспектов. В классификации ВОЗ (2020) достаточно коротко приводится роль мутации генов *HMGA1*, *HMGA2* [128, 130]. Однако при этом не приводится никаких пояснений. В классическом представлении полипы тела матки берут свое начало из базальной мембраны, в которой изначально происходят изменения, предполагающие развитие патологического процесса. Описывается, что утолщенные очаги базального слоя вытягиваются, удлиняются и принимают форму полипов [109, 127]. Поэтому первоначально полипы имеют широкое основание, которое по мере сократительной активности миометрия трансформируется в тонкое основание – ножку [105]. Н.И. Кондриков (2008) предположил, что развитие эндометриальных полипов обусловлено патологией сосудов базальной мембраны, которая вполне вероятно вызывает нарушения рецепции в слизистой, вследствие чего происходит локальное скопление избыточного количества эстрогеновых рецепторов. Последнее провоцирует неадекватную реакцию половых стероидов в

ограниченном месте – наиболее часто в проекции трубных углов и дна матки [58, 117, 139].

Гистопатология эндометриальных полипов описывается следующим образом. Скопления желез неправильной формы с длинной осью, параллельной поверхности, чередуются с толстостенными кровеносными сосудами и гиперклеточной, гипоцеллюлярной или фиброзной стромой, которая может (редко) содержать причудливые дегенерированные стромальные клетки. Железы обычно неактивны и кистозны, с трубной или мерцательной метаплазией, но иногда они могут быть функциональными. Нередко перекрут полипа приводит к геморрагическому инфаркту, эпителиальной метаплазии и реактивной атипии. У пациентов, принимающих гормоны, может иметь место сосуществующая папиллярная пролиферация [160]. Под влиянием тамоксифена в железы в полипах имеют причудливую форму с перигландулярной манжеткой из стромальных клеток, но, в отличие от аденосаркомы, стромальные клетки доброкачественные и митотически неактивны [170]. Если гладкая мускулатура стромы видна, полип считается аденомиоматозным [138].

В подавляющем большинстве наблюдений эндометриальные полипы являются доброкачественными. Однако им могут сопутствовать не только гиперплазия, но EIN и карцинома. Последняя встречается 0,5-3% пациенток с полипами эндометрия. В то же время, полипы у женщин в постменопаузе с аномальными маточными кровотечениями с большой долей вероятности могут быть злокачественными. Причем на фоне приема тамоксифена частота озлокачествления эндометриальных полипов может достигать 10,7% [112, 124, 135].

По мнению большинства авторов [3, 27, 40], ультразвуковая диагностика эндометриальных полипов не представляет каких-либо трудностей, поскольку задача эхографии – идентифицировать в проекции маточного эха образования/структуры овальной или округлой формы со средней/высокой акустической плотностью [28]. Вместе с тем, А.Н. Стрижаков и А.И. Давыдов

(2006) подчеркивают, что только регистрация четких границ между патологическим образованием и стенками полости матки является убедительным признаком полипа(ов) эндометрия. В отличие от субмукозной лейомиомы 0-1 типа при ее малых размерах полипы тела матки не деформируют срединную структуру матки, что позволяет осуществлять дифференциальную диагностику между фиброзными полипами и лейомиомой [202].

Гистероскопия представляет наиболее информативный инструментальный метод диагностики любых новообразований, локализованный в полости матки, естественно в том числе, эндометриальных полипов. Более того, применение современной гистероскопии – видеогистероскопии с изображением высокой четкости (Full HD, 4K) позволяет идентифицировать полипы непосредственно в проекции устьев маточных труб и средним диаметром начиная от 3 мм [54, 202].

А.И. Давыдов и А.Н. Стрижаков (2015) разработали варианты гистероскопической картины различных морфотипов полипов тела матки (Таблица 4).

Таблица 4 – Варианты гистероскопической картины различных морфотипов эндометриальных полипов [75]

Морфотип	Поверхность	Цвет	Локализация*
Полипы, покрытые функциональным слоем	Гладкая, складчатая	Бледно-розовый	Дно и трубные углы матки
Железистые полипы	Гладкая, складчатая	Бледно-розовый	Фронтальные стенки, трубные углы матки
Железисто-фиброзные полипы	Гладкая	Бледно-розовый, бледно-серый	Дно и трубные углы матки

Продолжение таблицы 4

Фиброзные полипы	Гладкая	Бледно-розовый, бледно-желтый	Преимущественная локализация не определена
Аденоматозные полипы	Шероховатая	Тускло-серый	Преимущественная локализация не определена

* Преимущественная локализация

В целом, как указывают многие авторы (и клиницисты и патологоанатомы), диагностика полипов тела матки не представляет существенных трудностей, так как их главный макроскопический критерий – наличие основания, как правило, тонкого (так называемая ножка полипа). То есть, в отличие от гиперплазии полипы эндометрия обладают свойствами органоидности. Их форма зависит от структуры полипа – округлая, овальная, конусовидная, а минимальная величина, определяемая с помощью гистероскопии – 3 мм [25, 28, 62]. Независимо от структуры полипы эндометрия чаще локализуются в проекции трубных углов, однако они могут располагаться и в области дна матки и на всем протяжении ее стенок. Иногда на поверхности полипов удается идентифицировать сосудистый рисунок.

Безусловно, в задачи клинициста не входит определение клеточного атипизма, однако аденоматозные полипы зачастую имеют характерный тускло-серый оттенок и неровную поверхность, что позволяет предположить наличие в них атипических изменений [39, 75].

1.3. Современные технологии ультразвуковой диагностики

Уже на протяжении нескольких лет в литературе высказывается точка зрения, согласно которой применение ультразвуковых сканеров так называемого экспертного класса позволяет конкурировать с магнитно-резонансной томографией (МРТ), особенно в клинической гинекологии [186, 192, 197]. Поэтому целесообразно детально рассмотреть технологии, которые способствовали продвижению ультразвукового сканирования на принципиально новый уровень. Их можно разделить на общие, связанные либо с природой ультразвука, либо с устоявшимися и признанными технологиями (первая группа), либо аппаратными, оригинальными для моделей сканеров экспертного класса одного производителя (вторая группа).

Безусловно, первая группа значительно шире, так как включает технологии, разработанные на протяжении длительного периода времени и хорошо известные. Кроме того, технологии из первой группы используются многими ведущими производителями ультразвуковой аппаратуры. Представим наиболее важные для клинической гинекологии в целом, и для ультразвуковой диагностики патологии эндометрия в частности технологии из первой группы.

1. Использование влагалищных трансдюсеров с высокой частотой ультразвуковых колебаний, а также с возможностью регулировать эту частоту в зависимости от задач исследования.

Одна из важнейших характеристик ультразвуковых диагностических приборов – фронтальная разрешающая способность. Она характеризуется минимальным расстоянием между двумя объектами, расположенными в плоскости, перпендикулярной направлению распространения луча, при котором они регистрируются в виде отдельных структур [72, 88]. Помимо фронтальной выделяют осевую (глубинную) разрешающую способность, когда оцениваются объекты, в плоскости, расположенной вдоль линии распространения луча. И та и

другая разрешающие способности находятся в прямо пропорциональной зависимости с частотой колебаний ультразвука. То есть, чем выше частота, тем выше разрешающая способность [78]. Однако увеличение частоты колебательных движений сопровождается повышением коэффициента поглощения звуковой энергии, что в свою очередь обуславливает уменьшение зоны фокусирования. Таким образом, главное преимущество трансвагинальных эхо-преобразователей – это возможность получения изображения высокой четкости с ограничениями в пространстве. Однако возможность варьирования частотой ультразвука (от 6 МГц) позволяет свести к минимуму это ограничение [85].

2. Многомерная реконструкция (моделирование) ультразвукового изображения.

В практике для оценки объекта исследования специалисту ультразвуковой диагностики приходится изучать эхограммы этого объекта в различных плоскостях сканирования, последовательно оценивая каждую плоскость (сечение). В такой ситуации детализация изображений вызывает определенные трудности, которые могут явиться причиной ошибочной интерпретации эхограмм. Многоплановая ультрасонография предусматривает построение изображений по трем осям (X, Y, Z) путем реконструкции (одновременной или последовательной) сразу нескольких сечений независимо от плоскости сканирования в объемную картинку [183, 196]. Следовательно, многомерное моделирование дает возможность выводить на экран ультразвукового прибора трехмерное изображение изучаемого объекта, что существенно улучшает его пространственное восприятие. Вместе с тем, нужно понимать, что трехмерная эхография – это результат построения мультиплоскостных сечений в одно целое с помощью программного (компьютерного) обеспечения. Именно от качества и возможностей последнего зависит результат, соответствующий реальной макроскопической картине [52, 115].

3. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК). ЦДК не является новой технологией, ее возможности в различных областях медицины хорошо изучены. В гинекологии особую значимость ЦДК получило при изучении новообразований яичников, а также оценки овариального резерва [21, 24, 84]. Было показано, что

регистрация локусов ангиогенеза в опухоли яичника наряду с другими признаками позволяет предположить ее злокачественный характер [111, 149, 163]. Наличие же внутрияичникового кровотока при отсутствии яичниковых образований свидетельствует о сохранении функционирующей ткани яичника [14, 147]. Этот признак используется для прогнозирования эффективности стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий [98, 99, 176].

Важно отметить, что в клинической практике для изучения характера кровотока в матке и ее придатках преимущественно используется высокочувствительный энергетический доплер (power doppler, PD) [49]. PD в отличие от импульсного доплера дает только качественную оценку низкоскоростного кровотока. Поэтому данный метод обоснован только для идентификации кровотока в мелких сосудах и в отличие от импульсного доплера не позволяет регистрировать количественные параметры, отражающие сосудистое сопротивление, а также направление кровотока [33]. Однако в сравнении с импульсным методом PD отличается высокая чувствительность. В сочетании с простотой и скоростью выполнения эта методика сегодня используется в повседневной клинической практике, особенно при подозрении на раковый процесс, так как позволяет легко обнаружить локусы неоангиогенеза – прогностический признак злокачественной трансформации [159, 199]. Как правило, цветовая характеристика PD отличается оранжевым оттенком, причем чем выше скорость кровотока, тем ярче оранжевая палитра. PD метод также может быть использован для многоплановой ангиосонографии [202]. Параметры для оценки кровотока в режиме PD рассчитываются в автоматическом режиме и включают индекс васкуляризации (vascularization index, VI), индекс потока (flow index, FI) и индекс перфузии или индекс потока васкуляризации (vascularization flow index, VFI). VI – отношение числа цветных локусов к общему числу локусов; FI – характеризует интенсивность кровотока и учитывает среднюю яркость цветных локусов; VFI – совокупный показатель, который объединяет информацию о количестве сосудов и величине кровотока индекс; он

рассчитывается путем отношения среднего количества цветковых локусов к общему количеству локусов [43].

4. Ультразвуковая эластография. В последние годы внимание как специалистов в области ультразвуковой диагностики, так и клиницистов обращено на эластографию – метод, который позволяет оценить упругость биологических тканей [29, 70, 83, 91, 92]. Надо отметить, что эластография термин собирательный и объединяет большое количество способов изучения жесткости тканей посредством механического воздействия на них с помощью различных систем, которые в медицине реализованы в ультразвуковых сканерах и магнитнорезонансных томографах [61, 90, 131, 165]. Предполагается, что термин «эластография» ввели в обращение J.Ophir et al. из медицинской школы в 1991 г.

Авторы описали на тот момент новый метод количественного анализа деформации и упругости мягких тканей. При этом указывалось, что метод основан на внешнем сжатии ткани с последующим расчетом профиля деформации вдоль оси датчика, полученного на основе кросс-корреляционного анализа пар А-линий до и после сжатия. В последующем, как указывают исследователи, профиль деформации можно преобразовать в профиль модуля упругости путем измерения напряжений, приложенных сжимающим устройством, и внесения определенных поправок на неоднородное поле напряжений. Авторы сообщили о первоначальных результатах нескольких экспериментов с фантомными и иссеченными тканями животных, которые демонстрируют способность этого метода количественно отображать распределение деформации и модуля упругости с хорошим разрешением и чувствительностью [125].

Сегодня большинство диагностических сканеров оснащены технологией эластографии, которая в литературе получила название соноэластографии (Sonoelastography). В руководствах и статьях по соноэластографии дается следующее определение этому методу – визуальное отображение эластичности (или напротив жесткости) тканей (органов) путем их локальной деформации посредством дозированной компрессии или вибрации [11, 20, 53, 120]. Основным

коэффициентом, позволяющим оценить эластичность тканей является модуль упругости или модуль Юнга [86, 87]. Последний связан с жесткостью прямо пропорциональной зависимостью: чем больше величина модуля Юнга, тем выше ригидность изучаемой ткани [82, 86, 87, 191].

Выделяют несколько видов соноэластографии, которые отличаются механизмами формирования деформации тканей и способом оценки полученных результатов исследования.

1. Компрессионная эластография (strain elastography, SE); синоним – квазистатическая (статическая) эластография; помимо определения жесткости тканей возможности компрессионной эластографии предусматривают оценку отношения величин деформации в различных точках и областях исследования (strain rate/strain ratio, SR) [20, 119, 189].

2. Динамическая эластография. Метод динамической эластографии включает 3 подвида:

а) транзистная эластография (transient elastography/TE) – метод основан на применении механического импульсного или вибрационного давления, генерирующего сдвиговые волны (в литературе часто употребляется термин соноэластография сдвиговой волной) [56, 181, 182].

б) соноэластография с использованием акустических радиационных импульсов давления (acoustic radiation force impulse elastography/ARFI), создаваемых длинным ультразвуковым сигналом [9, 67, 201];

в) ARFI, создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (shear wave elastography/SWE) [70].

Необходимо выделить принципиальные различия между компрессионной и динамической эластографией. Компрессионная эластография, которая является более экономичным вариантом, позволяет изучить только качественные характеристики упругости тканей. Напротив, все методики, относящиеся к динамической эластографии, дают более объективную информацию, так как

способны оценить количественные показатели модуля Юнга. Поэтому все методы динамической эластографии еще называют эластометрией [144].

Также важно осветить потенциальные преимущества и ограничения различных методик соноэластографии.

Как уже указывалось, компрессионная эластография является наиболее экономичной методикой. Она также является наиболее простой в техническом исполнении. Однако для компрессионной эластографии свойственен целый ряд ограничений:

- отсутствие количественной интерпретации жесткости тканей;
- операторозависимость: цветовое отражение во многом зависит от величины прикладываемой силы, поэтому здесь требуется определенный опыт исследователя, способного контролировать давление датчиком на ткани [20, 70, 102].

Динамическую эластографию или эластографию сдвиговой волной прежде всего выгодно отличает возможность количественного анализа жесткости ткани, что делает эту методику операторонезависимой. Однако эта методика и существенно затратная и трудоемкая. Возможно, наиболее оптимальной следует признать разновидность динамической эластографии метод ARFI, который также имеет также и другую терминологию – точечная эластография сдвиговой волной (point shear wave elastography, pSWE). ARFI обеспечивает измерение скорости сдвиговой волны на заданной глубине – т.е. дает возможность проанализировать жесткость на ограниченном участке, что крайне важно для дифференциации патологического процесса на локальном уровне. ARFI имеет более высокое и контрастное разрешение за счет уменьшения шумов и артефактов [103, 175].

Для анализа качественной характеристики соноэластографии используют компьютеризированную (программную) палитру, в которой каждый цвет соответствует определенной степени жесткости: синий цвет соответствует жестким структурам, красный и зеленый – мягким. Логично, что указанные оттенки могут перемежаться в зависимости от объекта исследования и его морфологической принадлежности. В работах, освещающих роль

соноэластографии при патологии эндометрия акцентируется внимание на возможностях этого метода осуществлять неинвазивную дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного процессов. Последние отличает более высокая ригидность и жесткость вследствие того, что клетки опухолевого роста способны модулировать жесткость пораженных раком тканей [174, 200].

В нашем исследовании применялся ультразвуковой сканер фирмы Philips модель EPIQ 5G, в котором адаптированы следующие пакеты визуализации, улучшающие диагностику патологии эндометрия:

- цветное картирование с единой разверткой в трехмерном режиме;
- цвет в 3D изображении;
- панорамная 3D визуализация;
- доплеровская визуализация тканей (TDI);
- оптимизация усиления iSCAN.

Система EPIQ CVx работает на базе искусственного интеллекта, благодаря которому выполняется автоматическая оптимизация частотных характеристик ультразвука и, соответственно, обеспечивается получение изображений высокого качества. В режиме автоматизированной доплерографии выполняется программная регулировка положения и угла окна цветового картирования и контрольного объема. Режим iRotate дает возможность вращать двумерную плоскость визуализации в электронном формате, не вращая сам датчик, а функция Live xPLANE позволяет одновременно получать 2 ортогональных 2D-изображения. Ортогональную плоскость можно наклонять в горизонтальной или вертикальной плоскости и вращать. Функция запроса и извлечения данных нескольких устройств обеспечивает просмотр DICOM-изображений в реальном времени (<https://www.philips.ru/healthcare/product/HC795231/epiq-cvx>).

Патологии эндометрия посвящено большое количество публикаций как у нас в стране, так и за ее пределами. Среди публикаций по данной теме имеются статьи, руководства, монографии, диссертации. Казалось бы, данная проблема хорошо

изучена и широко освещена в литературе. Однако многие ее вопросы по-прежнему остаются поводом для дискуссий. Безусловно, решающим методом диагностики состояния слизистой тела матки является морфологическое исследование ее полного соскоба. Именно на основании гистологического заключения формулируется окончательная тактика лечения/ведения пациентки. В то же время, нередки ситуации, когда результаты морфологического анализа указывают на необоснованность хирургического вмешательства, даже при отсутствии осложнений последнего. Анализ историй болезней подобных наблюдений убеждает, что единственным показанием к внутриматочной операции у таких пациенток явилось заключение ультразвукового сканирования матки. Сегодня в арсенале врачей акушеров-гинекологов, имеющих дополнительную специализацию по ультразвуковой диагностике появились сканеры экспертного класса, которые расширяют возможности эхографии в диагностике многих заболеваний организма человека, в том числе женских гениталий. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что применение современной высокоточной ультразвуковой аппаратуры позволяет получить информацию, по качеству не уступающей таковой МРТ и, следовательно, позволяющей исключить дорогостоящее и трудоемкое исследование из комплекса неинвазивных диагностических мероприятий [123, 184]. Однако это требует дополнительного всестороннего анализа, что и послужило основанием для настоящего исследования.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Сбор материала осуществлялся в гинекологическом отделении Городской клинической больницы им. С.С. Юдина – клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Сеченовского Университета. Все клинические исследования, включая инструментальные, автором выполнены самостоятельно. Морфологические исследования выполнялись сотрудниками патологоанатомического отделения ГКБ им. С.С. Юдина.

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациенток

Работа основана на проспективном анализе историй болезней 236 пациенток, находившихся на стационарном лечении, у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов эндоцервикса и эндометрия или резецированных фрагментов эндометрия (100%). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 07.04.2022, протокол № 07-223. Во всех наблюдениях с пациентками проводилась разъяснительная беседа о цели и виде ультразвукового исследования, объеме и характере предполагаемого хирургического вмешательства, после чего все обследованные женщины подписали письменное информированное согласие на проведение манипуляций, операций и участие в исследовании.

Тип исследования: проспективное когортное рандомизированное исследование.

Исследуемая популяция: женщины с патологией эндометрия или подозрением на нее, у которых диагноз верифицирован результатами гистероскопии и гистологического исследования соскобов, фрагментов слизистой тела матки.

Метод выборки: сплошной.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) аномальные маточные кровотечения, маточные кровотечения в постменопаузе;
- 2) обнаружение во время амбулаторного ультразвукового исследования акустических признаков патологии эндометрия (полипы, гиперплазия, карцинома?);
- 3) возможность непосредственного участия диссертанта в исследовании;
- 4) согласие пациентки на лечение в условиях гинекологического отделения ГКБ им. С.С. Юдина и соответственно участие в настоящем исследовании.

Критерии исключения:

- 1) возраст женщины <18 лет;
- 2) отказ пациентки от участия в исследовании;
- 3) прием гормональных средств к моменту проведения внутриматочного вмешательства;
- 4) невозможность непосредственного участия диссертанта в исследовании по объективным причинам.

Возраст обследованных пациенток варьировал от 19 до 82 лет, составив в среднем $47,4 \pm 4,6$ лет. Распределение пациенток по возрасту (по основным возрастным категориям) представлено в таблице 5.

Как следует из таблицы 5, большинство обследованных пациенток (108/45,7%) были старше 50 лет, однако старше 75 лет их было только 30 (12,7%). В репродуктивном периоде находились 74 (31,3%) женщины. Общее количество пациенток в постменопаузе составило 107 (45,3%) при длительности менопаузы от 13 месяцев до 34 лет.

Таблица 5 – Распределение по возрасту обследованных пациенток

Возрастная категория	Абсолютное число	%
19-25 лет	18	7,6
26-35 лет	31	13,3
36-45 лет	35	14,8
46-50 лет	44	18,6
51-55 лет	33	13,9
56-66 лет	26	11,1
67-75 лет	19	8,0
76-79 лет	17	7,2
80 лет и более	13	5,5

Изучение становления и характера менструального цикла выявило следующие особенности:

- 1) средний возраст наступления менархе у обследованных пациенток составил $11,9 \pm 1,7$ лет с вариациями от 10 до 16 лет; при этом у подавляющего большинства женщин первая менструация наступала в 13-14 лет (142/60,1%), раннее менархе отмечено лишь в 6 (2,5%), а позднее – в 18 (7,6%) наблюдений (Рисунок 1);
- 2) длительность менструального цикла у основной массы женщин, включая анамнестические данные пациенток в постменопаузе, варьировал в пределах 26-31 дней (174/73,7%); удлинение цикла имело место у 26 (11%) пациенток, а укороченный менструальный цикл (менее 21 дня) отмечен у 23 (9,7%) больных;
- 3) на нормальную продолжительность менструаций (3-7 дней) указывали 202 (85,6%) женщин, ни в одном наблюдении менструации длились бы менее 3 дней и в 34 (14,4%) наблюдении они продолжались до 8-9 дней;

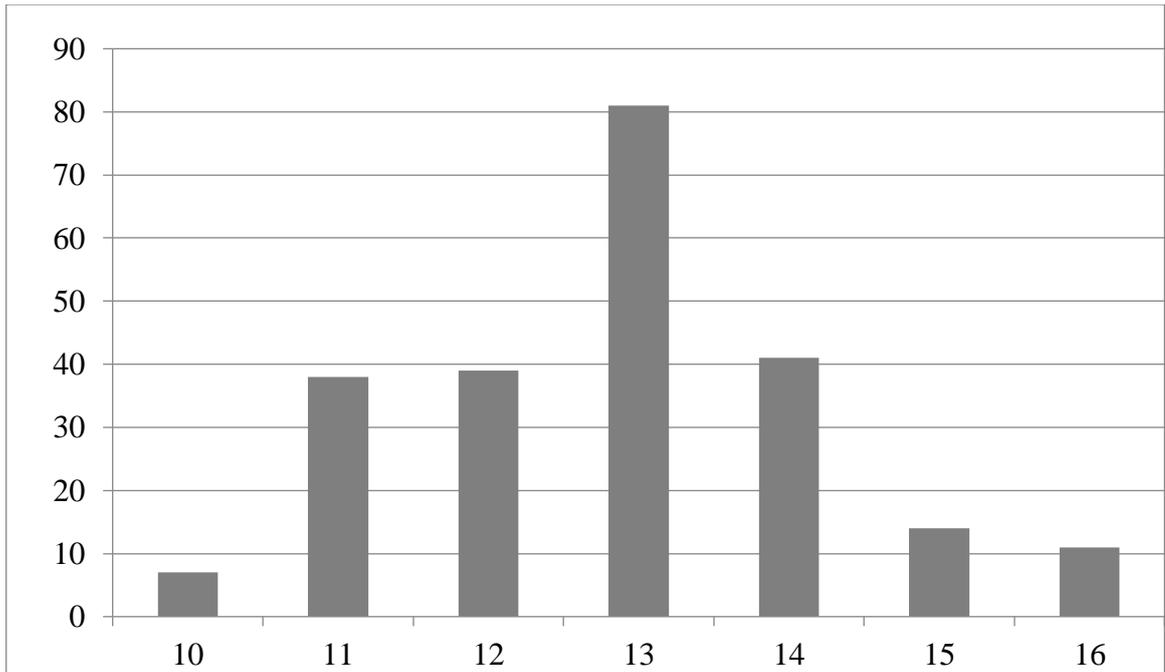


Рисунок 1 – Возраст менархе у обследованных пациенток, %

4) по характеру менструаций 198 (83,9%) пациенток отмечали умеренный объем кровопотери, 18 (7,6%) – скудный, а жалобы на обильные менструации предъявляли 20 (8,5%) обследованных;

5) более, чем у трети пациенток (81 /34,3%/) менструации были болезненными (при этом интенсивность боли варьировала в широких пределах).

Анализ репродуктивной функции показал, что ранее беременности имели 148 (62,7%) женщин. При этом количество беременностей варьировало от 1 до 8 (в среднем – $3,3 \pm 1,1$). У пациенток до 45 лет ($n=84$) в анамнезе отсутствовали беременности у 37 (44%). Однако из них 79 (30,8%) человек предохранялись от нежелательной беременности с помощью различных методов контрацепции, а только у 11 (13,1%) диагностировано первичное бесплодие, вероятной причиной которого была ановуляция. Из общего количества беременностей удельная частота родов составила 38,4%, искусственных абортов, в том медикаментозных – 78,3%, самопроизвольных выкидышей на различных сроках гестации – 14,6%. Эктопическая беременность в анамнезе констатирована у 8 (3,4%) обследованных пациенток (Рисунок 2).

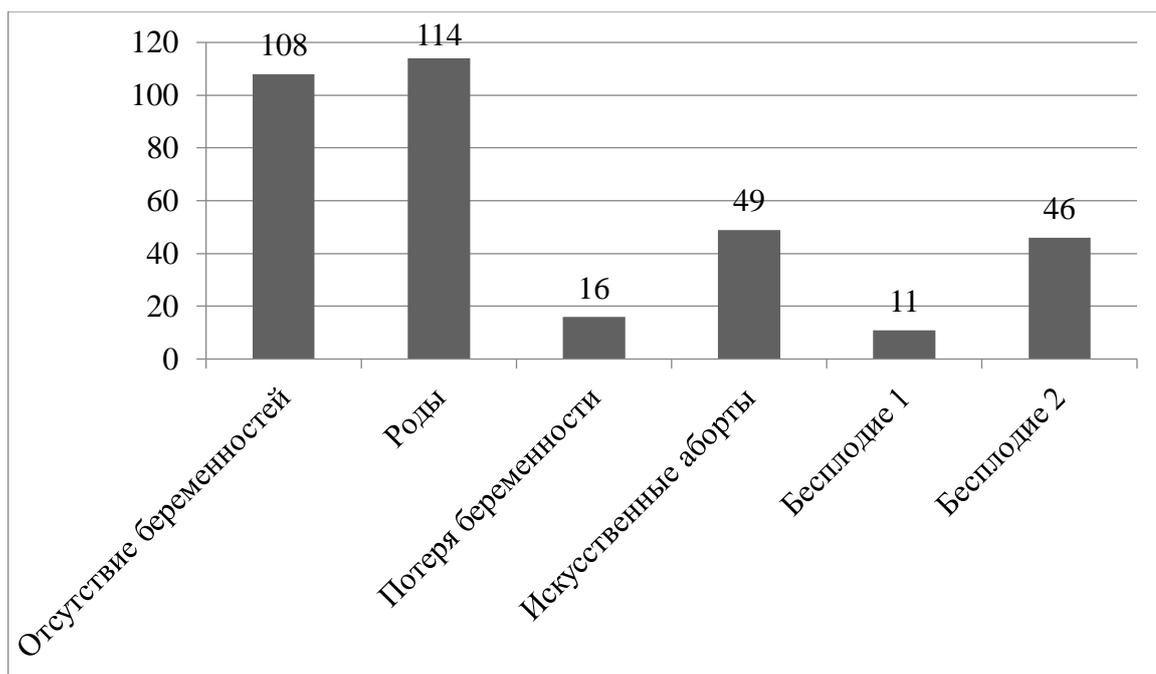


Рисунок 2 – Репродуктивный анамнез обследованных пациенток

Особое внимание у пациенток с патологией эндометрия уделяли их соматическому статусу, так как развитие гиперплазий эндометрия взаимосвязано со многими эндокринопатиями [42, 60].

Экстрагенитальная патология к моменту включения в настоящее исследование зарегистрирована у 176 (74,6%) обследованных больных. Причем у лиц старше 45 лет ($n=152$) ее относительная частота достигла 84,2%. В структуре соматической патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, ожирение и сахарный диабет. Реже встречались заболевания мочевыводящих путей, гипотиреоз, доброкачественная патология молочных желез, варикозная болезнь нижних конечностей. Детально сопутствующие соматические нозологии и их частота представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Экстрагенитальные заболевания, перенесенные обследованными пациентками

Нозология экстрагенитальных заболеваний	Абсолютное количество	%
Заболевания дыхательной системы (острые респираторные вирусные инфекции, хронический тонзиллит, хронический бронхит, бронхиальная астма)	234	99,1
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС, пороки сердца)	89	37,7
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, колиты различного генеза)	54	22,3
Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	23	9,7
Эндокринно-обменные заболевания (ожирение, сахарный диабет, тиреоидит)	148	62,7
Доброкачественные заболевания молочных желез	41	17,4

Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 23 (норма) до 42 (морбидное ожирение), однако у большинства пациентов с патологией эндометрия (96/40,7%/) имело место ожирение 1 степени (ИМТ = 30-35, в среднем – $33,3 \pm 1,2$).

Анализ наследственности обследованных пациенток обнаружил ее отягощение по онкологическим рискам (наличие в анамнезе у ближайших родственников злокачественных новообразований различных генеза и локализации) (32/13,5%), гипертонической болезни (28/11,9%), сахарного диабета (27/11,4%).

В структуре перенесенных гинекологических заболеваний преобладали воспалительные процессы матки и/или ее придатков (114/48,3%), однако ни в одном наблюдении по данному поводу не проводилось стационарное лечение. Ранее аномальные маточные кровотечения разной этиологии имели место у 47 (19,9%) женщин, полипы и/или гиперплазия эндометрия – у 78 (33,1%). Также следует отметить сравнительно высокую частоту доброкачественных процессов шейки матки – 99 (41,2%), в структуре которых преобладали цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) 1 и 2 степеней – 45 (45,4%), реже CIN 3 и полипы шейки матки – 11 (11,1%) и 18 (18,2%) соответственно.

Сопутствующая патология матки (лейомиома, аденомиоз) диагностированы у 77 (30,1%) женщин.

Продолжительность основного заболевания (патология эндометрия) колебалась от 2 месяцев до 6 лет, ее среднее значение составило $2,9 \pm 1,8$ лет. Важно отметить, что у 46 (19,5%) пациенток отсутствовали какие-либо клинические симптомы, а предоперационный диагноз был установлен по результатам УЗИ органов малого таза – полип, гиперплазия, высокое М-эхо в менопаузе. В целом клинические симптомы заболевания проявлялись ациклическими маточными кровотечениями на фоне кратковременных и длительных задержек менструаций (112/47,4%), межменструальными маточными кровотечениями различной интенсивности (15,2%), маточным кровотечением в менопаузе (71/30,1%). Бесплодие (и первичное и вторичное) зарегистрировано у 57 (24,1%) женщин.

Ранее внутриматочные вмешательства (раздельное лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия, гистерорезектоскопия (локальная резекция, абляция слизистой тела матки) произведены 69 (29,2%) пациентам.

Как ранее отмечено, при поступлении в стационар у 46 (19,5%) пациенток отсутствовали какие-либо клинические симптомы, а показанием для внутриматочного вмешательства послужили заключения УЗИ органов малого таза. Соответственно, у 190 (80,5%) обследованных больных такими показаниями явились аномальные маточные кровотечения или маточные кровотечения в менопаузе различной интенсивности.

В ходе гинекологического исследования выявлены колебания размеров матки от нормальных до 14 недель беременности (Таблица 7).

Таблица 7 – Величина тела матки у обследованных пациенток

Размеры тела матки	Абсолютное количество	%
Соответствует норме репродуктивного периода	85	36,1
Соответствует норме постменопаузы	99	41,9
Увеличение до 5-6 нед. беременности	18	7,6
Увеличение до 7-8 нед. беременности	11	4,7
Увеличение до 9-10 нед. беременности	10	4,2
Увеличение до 11-12 нед. беременности	9	3,8
Увеличение до 13-14 нед. беременности	4	1,7

Размеры матки, установленные как в ходе объективного исследования, так и ультразвукового сканирования варьировали от нормальных до 14 недель условной беременности. Однако в подавляющем большинстве наблюдений (213/90,2%) величина тела матки была не более 8 недельной беременности. Придатковые новообразования (ретроспективно – гидросальпинксы, доброкачественные опухоли и опухолеподобные образования) выявлены у 47 (19,9%) пациенток.

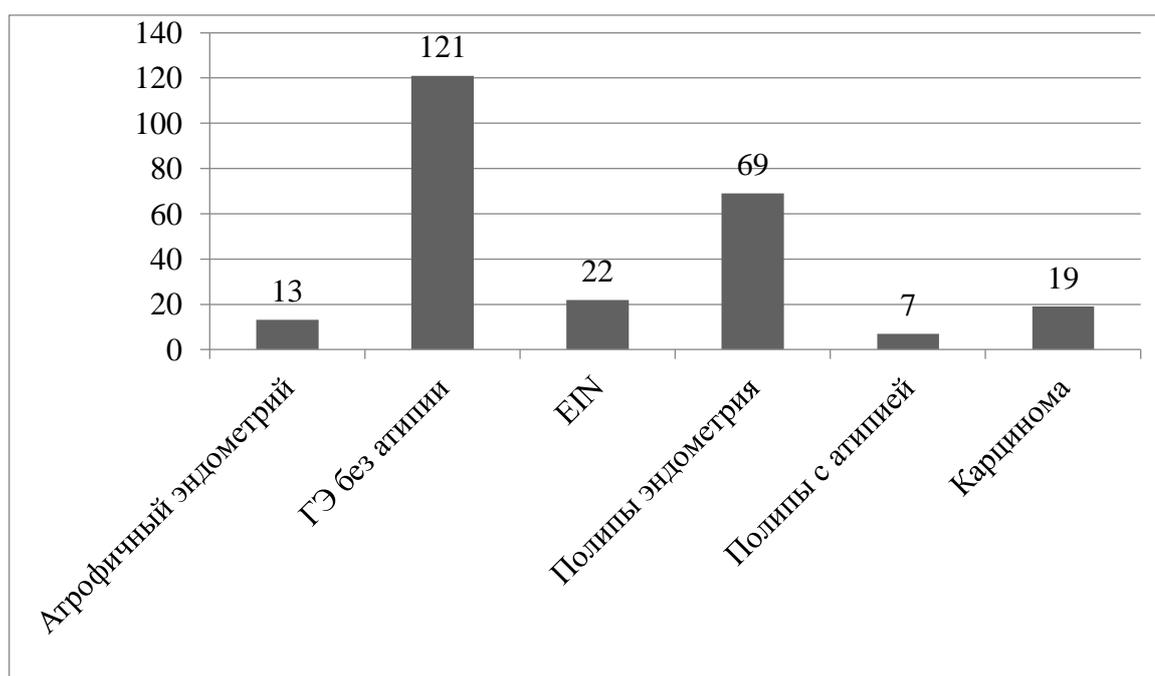


Рисунок 3 – Гистологическая структура эндометрия у обследованных пациенток по результатам патологоанатомических исследований

Во всех 236 наблюдениях клинический диагноз верифицирован результатами патологоанатомического исследования эндометрия (полный соскоб слизистых матки, резецированные во время оперативной гистероскопии фрагменты эндометрия, удаленная матка). Согласно патологоанатомическим заключениям обнаружены следующие состояния эндометрия:

- атрофичный эндометрий – 13 (5,5%) наблюдений;
- гиперплазия эндометрия без атипии – 121 (51,3%) наблюдение;

- атипическая гиперплазия эндометрия (эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия) – 22 (9,3%) наблюдений;
- полипы эндометрия – 68 (28,8%) наблюдений;
- полипы эндометрия с фокусами клеточного атипизма – 7 (2,9%) наблюдений;
- карцинома эндометрия – 19 (8,1%) наблюдений.

Следует уточнить, что у части пациенток (14/5,9%) полипы сочетались с гиперплазией эндометрия без атипии, поэтому общее количество наблюдений превысило 236 (всего 250 гистологических нозологий) (Рисунок 3).

Естественно, что хирургическое вмешательство также выполнено во всех наблюдениях. В задачи нашего исследования не входил анализ результатов оперативного пособия. Тем не менее, частота и объем последнего распределились следующим образом:

- диагностическая гистероскопия с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием эндоцервикса и эндометрия – 236 (100%) наблюдений;
- оперативная гистероскопия (гистерорезектоскопия): локальная резекция эндометрия – полипэктомия – 75 (31,2%) наблюдений;
- оперативная гистероскопия (гистерорезектоскопия): тотальная глубокая абляция эндометрия – 34 (14,4%) наблюдения;
- субтотальная/тотальная гистерэктомия с билатеральной сальпингоофорэктомией или без таковой – 27 (11,4%) наблюдений.

Важно уточнить, что гистероскопическая абляция эндометрия или гистерэктомия выполнялись после получения результатов гистологического исследования соскобов слизистой тела матки, поэтому у одной пациентки могло быть несколько оперативных вмешательств. Также следует пояснить, что локальной резекции эндометрия (полипэктомия) сопутствовало отдельное лечебно-диагностическое выскабливание. Другой немаловажный аспект, на котором необходимо акцентировать внимание: при обнаружении злокачественной трансформации эндометрия пациентки направлялись в специализированное лечебное учреждение.

2.2. Методы исследования

Основными методами исследования в настоящей работе явились:

1. *клиническое исследование*; на данном этапе детально изучены анамнез пациентки (с акцентом на преморбидный фон и симптоматику основного заболевания), особенности ее менструальной и репродуктивной функций, оценку индекса массы тела (ИМТ);
2. *комплексная трансвагинальная эхография*, включающая режимы 2D, 3D серой шкалы, энергетический доплер (power Doppler), эластографию;
3. *диагностическая и оперативная гистероскопия (гистерорезектоскопия)*;
4. *гистологическое исследование* соскобов и/или резецированных фрагментов эндометрия.

В клиническом исследовании особое внимание уделяли определению **индекса массы тела (ИМТ)**, учитывая, что ожирение является одним из факторов гиперплазий эндометрия. Так как большинство пациенток поступали в стационар либо натошак, либо выдерживался 6-часовой интервал после последнего приема пищи (требование к проведению анестезиологического пособия при необходимости срочного хирургического вмешательства), можно сделать вывод о максимально точном определении истинной массы тела пациента. Для определения массы тела и роста пациентки применялся электронный масса-ростовой комплекс с точностью измерения массы до 100 грамм.

ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора, представленного на сайте Центра медицинской профилактики Департамента здравоохранения г. Москвы (<https://cmpmos.ru/vychislenie-indeksa-massy-tela-onlajn>). Как известно, ИМТ – это простое отношение массы тела (кг) к росту (м)².

Таблица ИМТ включает:

<18,5 кг/м² – ИМТ низкий, соответствует дефициту массы тела;

18,5-24,9 кг/м² – ИМТ нормальный, соответствует нормальной массе тела;

25-29,9 кг/м² – ИМТ повышен, расценивается как избыточная масса тела;

30-34,9 кг/м² – ИМТ высокий, имеется ожирение 1 степени;

35-39,9 кг/м² – ИМТ очень высокий, ожирение 2 степени;

≥40 кг/м² – ИМТ сверхвысокий, ожирение 3 степени.

Независимо от канала госпитализации (плановая или экстренная) на этапе предоперационного обследования всем женщинам проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование согласно установленным стандартам Департамента здравоохранения г. Москвы. Оно включало: определение группы и резус-фактора крови, серологическое типирование вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В и С, реакцию Вассермана (сифилис), гемостазиограмма, клиническое и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого из мочеполовых путей, цитологическое исследование соскобов шейки матки (онкоцитология).

Безусловно, **ультразвуковое сканирование** являлось основным и обязательным этапом комплексного обследования пациенток, включенных в настоящую работу. В нашем исследовании использовался ультразвуковой диагностический сканер Philips EPIQ 5G, который принадлежит к группе аппаратов экспертного класса (высокого уровня) и имеет встроенные высокотехнологичные пакеты визуализации, а именно:

- цветное картирование с единой разверткой в трехмерном режиме;
- цвет в 3D изображении;
- панорамная 3D визуализация;
- доплеровская визуализация тканей (TDI);
- оптимизация усиления iSCAN.

Во всех наблюдениях применялся метод трансвагинальной эхографии с помощью чрезвлагалищного трансдюсера, в котором предусмотрена вариация частот волновых колебаний. Однако в большинстве случаев мы применяли частоту 8 МГц как оптимальную для детализации структуры маточного эха.

2D трансвагинальную эхографию выполняли по стандартной методике. У «плановых» пациенток репродуктивного периода сонографию органов малого таза осуществляли в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (5-8 день в зависимости от продолжительности менструаций), в менопаузе – непосредственно перед оперативным вмешательством.

Все ультразвуковые исследования выполняли на гинекологическом кресле. Используя серию продольных и поперечных сечений производили последовательное сканирование матки, ее придатков, пузырно-маточного и прямокишечно-маточного пространств. Особое внимание придавали оценке акустического отражения от эндометрия и прилегающего к нему мышечного слоя матки. Интерпретацию результатов эхографии осуществляли в соответствии с терминологией IETA (International Endometrial Tumor Analysis). Детально эти вопросы отражены в соответствующих разделах. Поскольку одним из наиболее важных критериев оценки состояния эндометрия считается его толщина, во избежание неверного измерения этого параметра регистрацию изображения матки производили в сагиттальном срезе таким образом, что на эхограмме отражался ход всей слизистой матки, включая эндоцервикс. При выявлении акустических критериев полипа(ов) эндометрия оценивалась внутренняя структура образования, его эхогенность, вычислялся средний диаметр исходя из трех перпендикулярно расположенных друг к другу размеров.

3D трансвагинальной эхографии всегда предшествовал 2D метод, который позволял определить зону интереса – то есть, зону позиционирования. Перед активацией многоплановой реконструкции сонограмм осуществляли настройку параметров моделирования: задавали угол вращения при веерном сканировании, время сканирования, диапазон смещения вершины трансдьюсера. По умолчанию использовали следующие настройки: время сканирования 7 секунд, угол вращения – 45°. В целом анализ 3D эхограмм включал:

- поворот изображения;
- разворот (ротация) изображения;

- поворот плоскости вокруг выбранной точки;
- изучение «секущей» плоскости в собранном объеме данных;
- изучение трех взаимно перпендикулярных «секущих» плоскостей;
- режим показа с поверхностью – текстурой;
- режим показа «непрозрачность»;
- режим максимального, минимального затенения;
- режим имитации рентгеновского затенения [15, 76, 81].

В литературе последних лет имеется немало работ, посвященных применению **цветового доплеровского картирования (ЦДК)** в оценке состояния эндометрия. Метод используется как в программах вспомогательных репродуктивных технологий для оценки рецептивности эндометрия [12, 113], так и дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений слизистой тела матки [8, 106, 155].

Во многих публикациях указывается, что для оценки внутриэндометриального кровотока авторы применяли импульсный доплер [106, 116, 155]. Как показывает опыт предшествующих публикаций [169], достоверное определение угол-зависимых индексов – индекса резистентности и пульсационного индекса – основных показателей импульсной доплерографии при сравнительно малых размерах сосудов сопряжено со значительными трудностями. В частности, из-за невозможности точной верификации угла инсонации сложно проследить движение эритроцитов, отражающих турбулентный поток крови в мелких сосудах, их изветвлениях и коллатералях. Поэтому в наших исследованиях для регистрации и анализа внутриэндометриального кровотока применялся энергетический доплер, обладающий высокой чувствительностью к низкоскоростному кровотоку в мелких сосудах [100, 106].

Энергетический доплер или *powerdoppler* позволяет изучить только качественные характеристики кровотока – т.е. не дает информации о направлении кровотока. Однако его высокая чувствительность даже к слабому кровотоку позволяет достоверно идентифицировать патологические сосуды (зоны

неоангиогенеза) – один из важных ультразвуковых признаков злокачественной трансформации [100].

Характеристики энергетического доплера стандартны и широко представлены в литературе. В наших исследованиях они не отличались от общепринятых. Это (1) индекс васкуляризации (Vascular index, VI), отражающий количество сосудов во всем объеме ткани; (2) индекс потока (Flow index, FI) – индекс интенсивности кровотока; (3) васкуляризационно-поточковый индекс (Vascular flow index, VFI), совокупный индекс, определяющий одновременно количество сосудов и величину кровотока ($VI \times FI$) [4, 114].

Соноэластография являлась заключительным этапом комплексного ультразвукового обследования пациенток с патологией эндометрия (после 2D и 3D режимов серой шкалы, ЦДК). Как указывалось в первой главе, существует несколько видов соноэластографии, отличающиеся механизмами формирования деформации тканей и, соответственно, способом оценки полученных результатов исследования: компрессионная эластография или статическая эластография и динамическая эластография, объединяющая три подвида, наиболее распространенный из которых транзистентный метод, известный как соноэластография сдвиговой волной. Безусловно, динамическая эластография в сравнении со статической позволяет получить более объективную информацию, так как в отличие от компрессионной эластографии она является операторонезависимой. Однако компрессионная эластография является более простой методикой и при ее освоении возможно объективно контролировать давление датчика на исследуемые ткани. Поскольку в наших исследованиях влагалищный датчик не был адаптирован к возможностям динамической эластографии, а использование абдоминальных датчиков для оценки состояния эндометрия не имеет практического значения, мы применяли метод компрессионной (статической) эластографии – strain elastography/SE. Так как в режиме SE компрессия и декомпрессия выполняются пользователем вручную, и результирующей переменной является индекс деформации или компрессионный

индекс (SI) [70]. SI представляет собой отношение деформации патологической и прилегающей неизменной ткани [125]. После включения режима «эластография» выбирали так называемую зону интереса, стараясь вручную стабилизировать изображение (Рисунок 4).

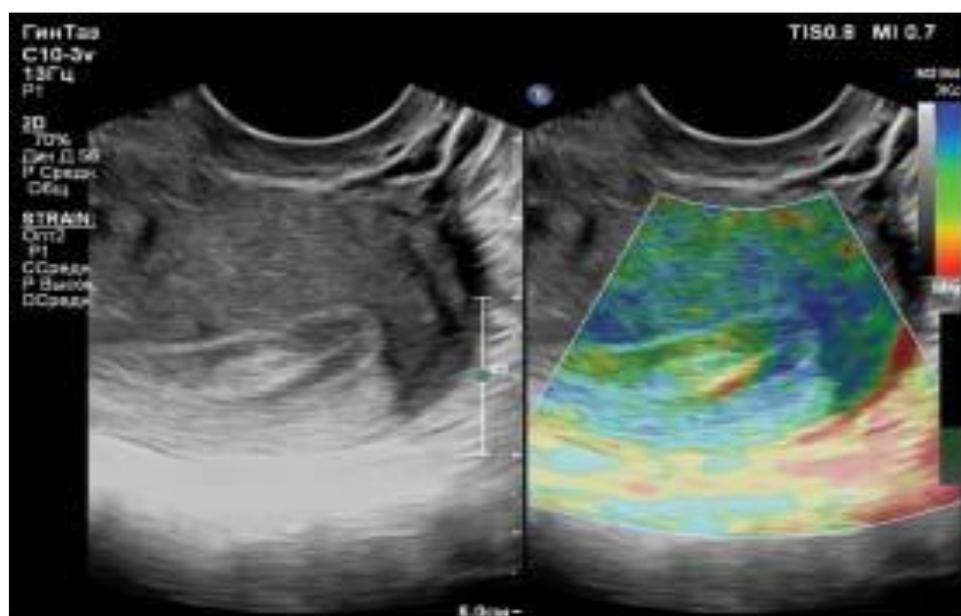


Рисунок 4 – Трансвагинальная соноэластография
Тип эластичности 2 (преобладает зеленый оттенок)

Когда цветное окно заполнялось цветом более чем на 90%, оценивали SI, расчет которого осуществлялся в автоматическом режиме и был основан на определении средней жесткости эндометрия (в проспективном исследовании ткани сравнивались изображения гиперплазированного эндометрия и изображения, подозрительные на эндометриальную карциному). Основанием для этого были литературные данные, в которых указывалось, что средний уровень SI связан прямо пропорциональной зависимостью с риском малигнизации [107, 184].

Гистероскопию выполняли по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования фирмы Storz (Германия), включающего весь комплекс оборудования для внутриматочной хирургии: эндовидеоблок с высокой четкостью и возможностью фиксации изображения, помпа для нагнетания раствора (эндомат), ксеноновый источник света, электрохирургический комплекс. Если

диагностическая гистероскопия не имела каких-либо особенностей, то оперативная (гистерорезектоскопия) отличалась рядом нюансов. Так, при удалении полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, особенно у ранее небеременевших/нерожавших женщин, во избежание дополнительной травмы эндометрия производили бережное иссечение основания (ножки) полипа с захватом базальной мембраны для предупреждения последующих рецидивов образования. Биопсию окружающего эндометрия осуществляли с помощью утолщенного электрода-петли при его неактивированном состоянии. То есть, с одной стороны полностью удалялся нераздробленный полип (что важно для гистологического исследования), с другой – окружающему эндометрию не наносилась значимая травма.

Аблацию эндометрия выполняли только с помощью электрода-петли с захватом базальной мембраны и части миометрия – так называемая глубокая абляция. При этом придерживались определенной схемы резекции эндомиометрия: передняя, задняя, боковые стенки матки. Деструкция слизистой тела матки в области дна матки и трубных углов осуществлялась с помощью электрода-шара из-за риска перфоративных осложнений. В качестве среды растяжения полости матки в ходе оперативной гистероскопии применяли 1,5% раствор глицина (стераминол).

Все **патологоанатомические исследования** выполнялись в соответствующем отделении ГKB им. С.С. Юдина (зав. – к.м.н. Г.О. Зайратьянц). Полученные макропрепараты (соскобы, резецированные фрагменты слизистой тела матки, удаленная матка) предварительно фиксировали в 10% растворе формалина, в последующем исследуемый материал заливали в парафин и срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микропрепараты нумеровались и описывались врачом-патологоанатомом.

Для **статистического анализа** полученных результатов исследования использован специализированный пакет программного обеспечения Statsoft Statistica 10. Оценку количественных параметров производили путем вычисления медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнения по количественным

показателям осуществляли в соответствии с непараметрическим критерием Манна–Уитни. Использован общепринятый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты исследований у пациенток с гиперплазиями эндометрия

3.1.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с гиперплазиями эндометрия

В данном разделе представлен анализ результатов, полученных при обследовании 156 пациенток в возрасте от 22 до 82 лет, составив в среднем $53,4 \pm 4,6$ лет. Следует уточнить, что в возрасте до 25 лет было только 6 (3,8%) пациенток, а старше 60 лет их было 47 (30,1%).

Ранее не было беременностей у 49 (31,4%), из них у 11 (7,1%) диагностировано первичное бесплодие, потенциальной причиной которого явилась ановуляция.

Экстрагенитальная патология была представлена, главным образом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС) – 72 (46,1%) и эндокринно-обменными нарушениями (ожирение, сахарный диабет, тиреоидит) – 117 (75%) наблюдений.

Важно заметить, что ни у одной из пациенток данной группы не было нормальной массы тела, во всех наблюдениях ИМТ превышал 30, составив в среднем $36,7 \pm 1,6$. Вместе с тем, морбидное ожирение зарегистрировано только у 5 (3,2%) пациенток.

Отягощенную наследственность по онкологическим рискам имели 24 (15,4%) женщин. Из ранее перенесенных гинекологических заболеваний стоит отметить аномальные маточные кровотечения разной этиологии (40/25,6%), полипы и/или гиперплазия эндометрия без атипии (64/41%). Сопутствующая патология матки (лейомиома, аденомиоз) диагностированы у 68 (43,6%) женщин.

В клинической картине пациенток данной группы преобладали аномальные маточные кровотечения (76/48,7%) различной интенсивности и периодичности, а также маточные кровотечения в менопаузе (65/41,6%). Как указывалось в главе 2, у части пациенток отсутствовали какие-либо клинические симптомы, а предоперационный диагноз был установлен по результатам УЗИ органов малого таза. В этой группе пациенток такая ситуация сложилась в 19 (12,2%) наблюдений: по данным УЗИ фигурировали гиперплазия эндометрия и/или высокое М-эхо в менопаузе.

Ретроспективно в соответствие с заключениями патологоанатомическими исследования диагностированы (Рисунок 5):

- атрофичный эндометрий – 13 (8,3%) наблюдений;
- гиперплазия эндометрия без атипии – 121 (77,5%) наблюдение;
- атипическая гиперплазия эндометрия (эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия) – 22 (14,1%) наблюдений.

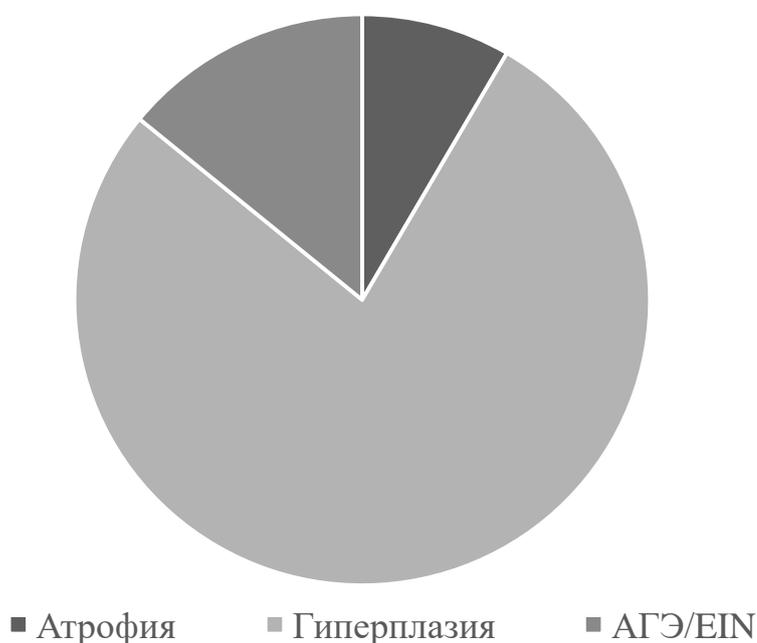


Рисунок 5 – Гистологическая структура эндометрия у пациенток с ультразвуковым заключением «патология/гиперплазия эндометрия»

3.1.2. Результаты 2D трансвагинальной эхографии у пациенток с гиперплазией эндометрия

С момента становления эхографии в гинекологической практике, ведущий метод ультразвуковой диагностики гиперплазии эндометрия (иногда патологии слизистой тела матки как таковой) основывался на увеличении толщины (переднезаднего размера) срединной структуры матки (М-эха) в соответствие с нормативными параметрами, установленными либо для фазы менструального цикла, либо для менопаузального периода. Справедливо отметить, что для женщин в менопаузе данное положение не утратило свою актуальность и по-прежнему в практическом здравоохранении по-прежнему считается одним из важных признаков злокачественного процесса [79, 95]. В главе 1 нами рассмотрены рекомендации по систематизации и количественной оценке эхографической структуры эндометрия и прилегающих к нему миометрия, предложенные экспертами по Международному анализу опухолей эндометрия (International Endometrial Tumor Analysis, IETA). В ней авторы детализировали и свели в единое целое целый спектр потенциальных акустических критериев патологии эндометрия, а также систематизировали ее «ультразвуковую» терминологию [171].

Именно система IETA легла в основу анализа результатов сонографии в настоящем исследовании. Мы преднамеренно не стали представлять методику и принципы IETA в главах 1 и 2, чтобы сохранить логическую последовательность изложения материала.

Справедливо заметить, что эксперты IETA разработали комплекс критериев как для контрастной (соногистерография), так и бесконтрастной эхографии. Поскольку в повседневной клинической практике распространена бесконтрастная методика, в своих исследованиях мы использовали ее принципы. В соответствие с

положениями IETA при использовании бесконтрастной сонографии необходимо изучать такие показатели, как:

- 1) количественный анализ толщины эндометрия, внутриматочных образований и внутриматочной жидкости;
- 2) качественную оценку маточного эха;
- 3) изучение внутриэндометриального кровотока [5, 167, 171].

Так как, толщина эндометрия (особенно у женщин в менопаузе) является наиболее важным прогностическим признаком состояния слизистой тела матки, существуют нюансы ее измерения. Толщину эндометрия рекомендуется измерять в сагиттальной плоскости, располагая маркеры на максимальном удалении друг от друга по границе между эндометрием и миометрием (так называемая зона внутреннего миометрия) [5, 167]. В случае несимметричного утолщения слизистой выбирают зону с максимальными значениями [171].

Качественный анализ маточного эха основан на определении его эхогенности, средней линии и зоны слизистой тела матки, граничащей с миометрием. Для обозначения эхогенности эндометрия используют такие термины как гиперэхогенная, изоэхогенная или гипоэхогенная, сравнивая при этом эхогенность слизистой с таковой мышечной ткани. Также эхогенность эндометрия интерпретируют как «равномерную», если эндометрий гомогенен и имеет симметричные переднюю и заднюю стороны [171]. «Однородный» эндометрий включает трехслойный рисунок, а также гомогенное, гиперэхогенное, гипоэхогенное и изоэхогенное отражение [5, 171] (Рисунок 6).

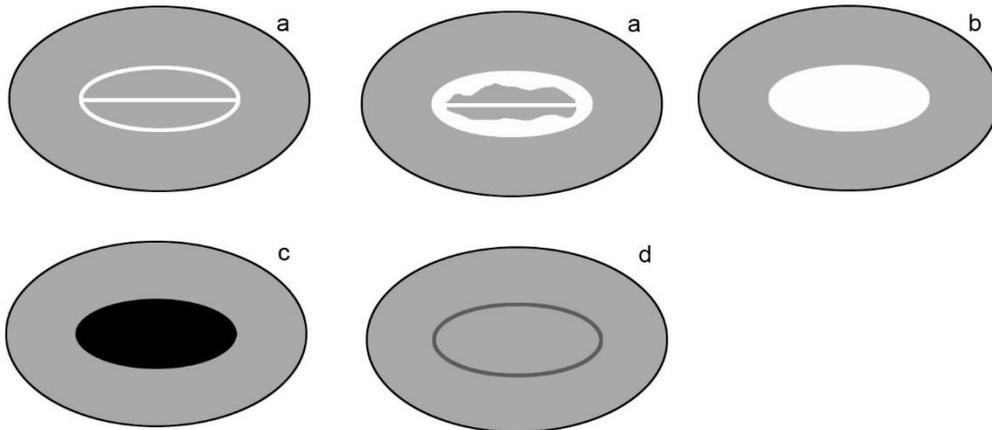


Рисунок 6 – «Равномерная» эхогенность эндометрия: трехслойная (а), гипозохогенная (с), гиперэхогенная (b) и изоэхогенная (d) [171]

В отличие от «равномерного» (однородного) эндометрия «неоднородное» М-эхо имеет смешанную эхогенность, может быть асимметричным или кистозным. Срединная линия эндометрия трактуется как «линейная», если визуализируется прямая гиперэхогенная граница внутри эндометрия, как «нелинейная», если визуализируется волнообразная гиперэхогенная граница, и как «нерегулярная» или «неопределенная» при отсутствии четко регистрируемых контуров линии [5, 171] (Рисунок 7).

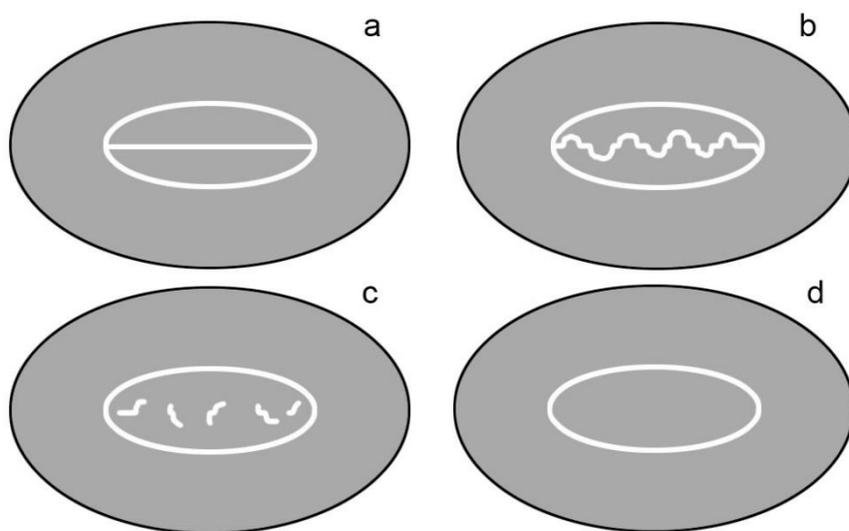


Рисунок 7 – Срединная линия эндометрия: линейная (а), нелинейная (b), неправильная (с) и неопределенная (d)

Еще одной важной качественной характеристикой М-эха в системе ПЕТА считается феномен «яркий край». Он проявляется наличием резкого эхосигнала между внутриматочным образованием/поражением и эндометрием [5]. Зона между эндометрием и миометрием может быть описана как «правильная», «нерегулярная», «прерывистая» или «неопределенная» [171]. Отдельное место отводится акустическому отражению внутриматочных синехий. Последние имеют виде тяжей с высокой акустической плотностью, пересекающих эндометрий. При описании структуры внутриматочной жидкости употребляют термины «анэхогенная или низкоэхогенная», «матовое стекло» или «смешанная» [171] (Рисунок 8).

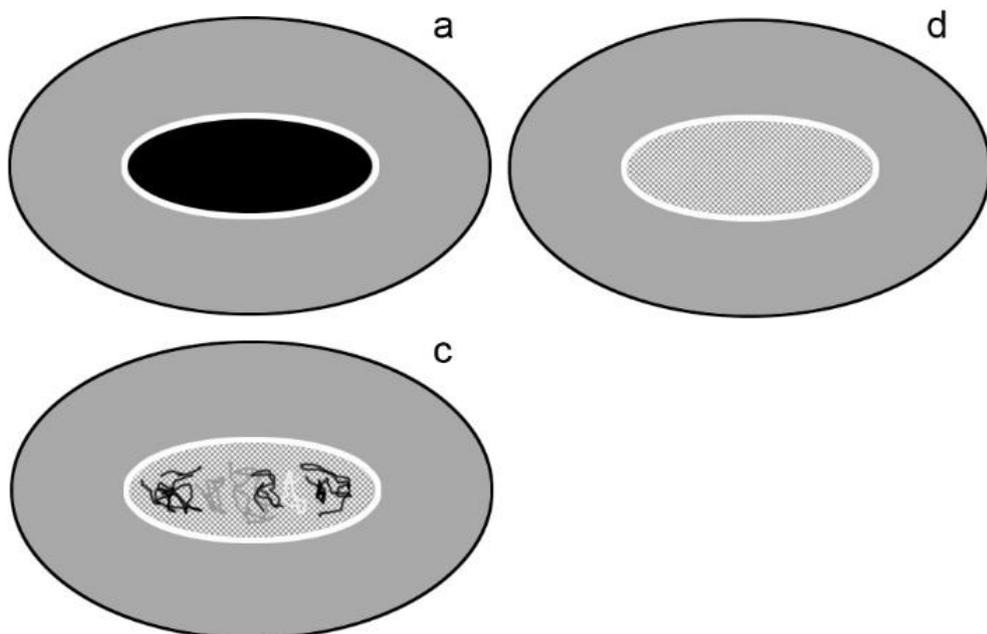


Рисунок 8 – Внутриматочная (внутриполостная) жидкость: анэхогенная или низкоэхогенная (a), матовое стекло (b), смешанная эхогенность (c)

Следующий раздел IETA посвящен анализу внутриэндометриального кровотока. Нужно сказать, что здесь достаточно близко проводятся параллели с другой популярной шкалой IOTA simple rules (International Ovarian Tumor Analysis) – Международным анализом опухолей яичников, основоположниками которого являются Dirk Timmerman, Lil Valentin et Tom Bourne (<https://www.iotagroup.org>). По аналогии с IOTA в рекомендациях IETA цветовая интерпретация внутриэндометриального кровотока выполняется с помощью полуколичественного метода, основанного на бальной оценке:

- 1 балл – отсутствие цветowych сигналов;
- 2 балла – регистрируется минимальный цветовой сигнал;
- 3 балла – умеренное окрашивание;
- 4 балла – выраженное окрашивание [5].

В главе 2 нами отмечены ограничения импульсного доплера (невозможность точного расчета угол-зависимых индексов при сравнительно малых размерах сосудов), поэтому в своих исследованиях применяли энергетический доплер, обладающий высокой чувствительностью к низкоскоростному кровотоку в мелких сосудах [100, 106].

Согласно рекомендациям IETA, при изучении внутриэндометриального кровотока с помощью энергетического доплера обращают внимание на наличие или отсутствие так называемых «доминирующих сосудов». Доминирующие сосуды определяются как один или несколько сосудов, проходящих сквозь базальную пластину [5, 171]. Доминирующий сосуд может иметь разветвления в эндометрии, которые имеют либо упорядоченный, хаотичный характер. Множественные доминирующие сосуды могут иметь «очаговое происхождение» в месте соединения эндометрия и миометрия или могут иметь «многоочаговое происхождение» [167, 171]. Также цветное картирование эндометрия может отличаться наличием рассеянной сосудистой сети (рассеянные цветочные сигналы без определенного источника в миометрий-эндометриальном соединении) и круговым направлением кровотока [5].

Следуя хронологической последовательности в рекомендациях IETA, вначале мы оценили толщину М-эха у пациенток с различным гистологическим заключением о состоянии эндометрия (Таблица 8).

Таблица 8 – Толщина эндометрия при различных его гистотипах

№	Гистологическое заключение	Толщина эндометрия, мм	P
1	Гиперплазия эндометрия (без атипии)	8-21 (14,4±1,9)	1:2>0,05 1,2:3<0,05
2	Атипическая гиперплазия эндометрия	9-19 (12,7±1,8)	
3	Атрофия эндометрия	2-6 (3,2±0,4)	

Далее нами проведен анализ частоты регистрации потенциально важных ультразвуковых маркеров гиперплазии эндометрия, EIN и атрофии эндометрия, сопоставленных с заключениями патологоанатомических исследований. Помимо толщины эндометрия данный анализ включал качественную оценку маточного эха и цветовую характеристику внутриэндометриального кровотока, оцененного с помощью энергетического доплера по бальной шкале. Также учитывали вариации этих маркеров у пациенток различных возрастных категорий (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота обнаружения прогностических ультразвуковых критериев состояния эндометрия по системе IETA в различных возрастных группах пациенток

Гистологическое заключение/Ультразвуковой признак	Репродуктивный период и пременопауза, n (%)*	Менопауза, n (%)*
<u>Атрофия эндометрия</u>		13
Толщина эндометрия 2-5 мм		13 (100%)
Однородная гиперэхогенность		8 (61,5%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист		5 (38,4%)
Неопределенная срединная линия		7 (87,5%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное		13 (100%)
Цветовая оценка 1 балл		13 (100%)
<u>Гиперплазия эндометрия без атипии</u>	105	16
Толщина эндометрия 8-21 мм	105 (100%)	16 (100%)
Однородная гиперэхогенность	95 (90,4%)	16 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	10 (9,5%)	0
Срединная линия не определяется	51 (48,5%)	16 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	105 (100%)	16 (100%)
Цветовая оценка 1-2 балла	105 (100%)	16 (100%)

Продолжение таблицы 9

<u>Атипическая гиперплазия</u>	7	15
Толщина эндометрия 9-19 мм	7 (100%)	15 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	5 (71,2%)	15 (100%)
Срединная линия не определяется	6 (85,7%)	15 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	6 (85,7%)	12 (80%)
Цветовая оценка 2-3 балла	5 (71,2%)	12(80%)

* проценты (%) указаны по отношению к числу пациентов в разделе

Анализ результатов исследования, представленных в таблицах 8 и 9 обнаружил определенных известные закономерности. Вполне логично, что по результатам патологоанатомических заключений атрофичный эндометрий выявлялся только у пациенток, находящихся в менопаузе. Причем толщина эндометрия по данным сонографии варьировала в достаточно широких пределах для указанного возрастного периода – 2-5 мм. Сравнительно высокий показатель данного параметра (5 мм) нередко вызывает различные толкования у специалистов (толщина эндометрия свыше 4 мм зачастую интерпретируется как патология). Однако нужно учитывать переходный период всей системы, регулирующей менструальный цикл, что не может не отразиться на органе-мишени – матке. Эндометрий толщиной 4-5 мм выявлялся у женщин с длительностью менопаузы менее 3-х лет – т.е. в период, когда слизистая тела матки имеет переходный характер [5, 171]. Другими важными акустическими критериями атрофичного (непатологического) эндометрия у пациенток менопаузального периода были:

- 1) ровное эндометриально-миометриальное соединение;
- 2) скудная цветовая характеристика (цветовые сигналы отсутствовали – цветовая оценка 1 балл);
- 3) однородная эхогенность (однородная гипер- или гипоэхогенная структура);

- 4) отсутствие кистозных включений;
- 5) неидентифицируемая срединная линия.

У пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, верифицированной морфологическим исследованием соскоба слизистой, толщина эндометрия находилась в пределах 8-21 мм. Ретроспективный анализ подобного разброса показал, что при толщине эндометрия 8-9 мм в гистологическом заключении фигурировала очаговая (простая) гиперплазия желез. Как правило, гиперплазию эндометрия без атипии характеризовала однородная гиперэхогенность (91,4% и 100% в репродуктивном периоде/пременопаузе и менопаузе соответственно), ровное эндометриально-миометриальное соединение (100%), цветовая оценка 1-2 балла.

Как показали наши исследования, в большинстве наблюдений по количественным показателям ультразвукового сканирования не удастся дифференцировать атипичскую гиперплазию (EIN) и гиперплазию эндометрия без атипии. Так, у пациенток с EIN толщина эндометрия колебалась от 9 до 19 мм, что было недостоверным в сравнении с гиперплазией без атипии. Лишь в сравнительно небольшом проценте (14,3% – в репродуктивном периоде/пременопаузе и 20,0% – постменопаузе) у пациенток с EIN эндометриально-миометриальная зона характеризовалась неровностью. Точно же такие цифры получены при оценке критерия «срединная линия не определяется». В то же время, другой важный качественный признак (неравномерная неоднородная эхогенность без кист) в менопаузе обнаруживался только при EIN: 0 и 100% для простой и атипичской эндометриальной гиперплазии соответственно.

Стоит обратить внимание и на цветовую оценку эндометрия: в отличие от гиперплазии без атипии для атипичской гиперплазии была характерна регистрация минимального цветового сигнала или умеренного окрашивания (2-3 балла) в 71,2% и 80% в репродуктивном периоде/пременопаузе и постменопаузе соответственно.

На рисунках 9-16 представлены наиболее показательные эхограммы гиперплазии эндометрия без атипии в режиме 2D сканирования.

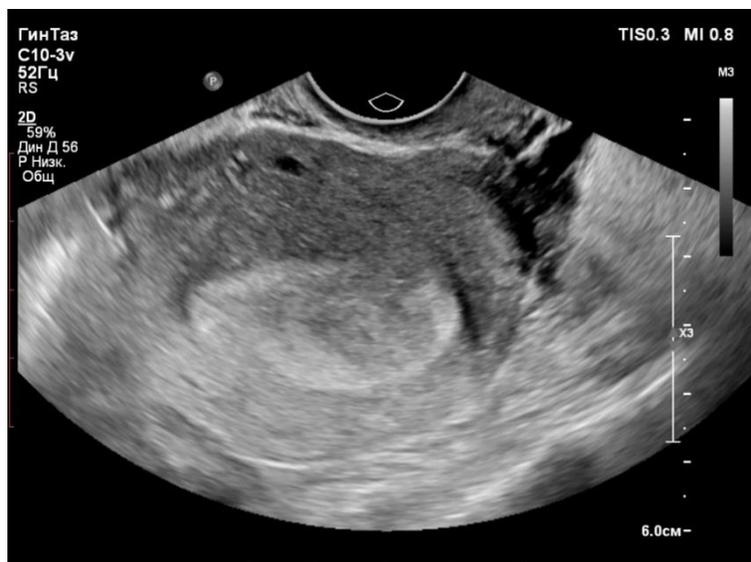


Рисунок 9 – 2D трансвагинальная эхография

Гиперплазия эндометрия

Увеличение толщины и однородная гиперэхогенность маточного эха

Срединная линия не определяется



Рисунок 10 – 2D трансвагинальная эхография

Гиперплазия эндометрия в менопаузе

Увеличение толщины и однородная гиперэхогенность маточного эха

Срединная линия не определяется

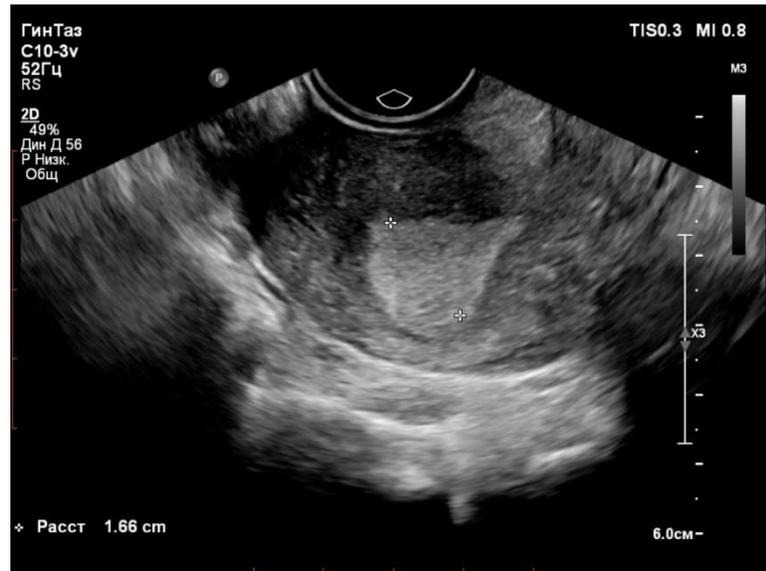


Рисунок 11 – 2D трансвагинальная эхография
Гиперплазия эндометрия в менопаузе

Увеличение толщины и неоднородная гиперэхогенность маточного эха
Срединная линия не определяется

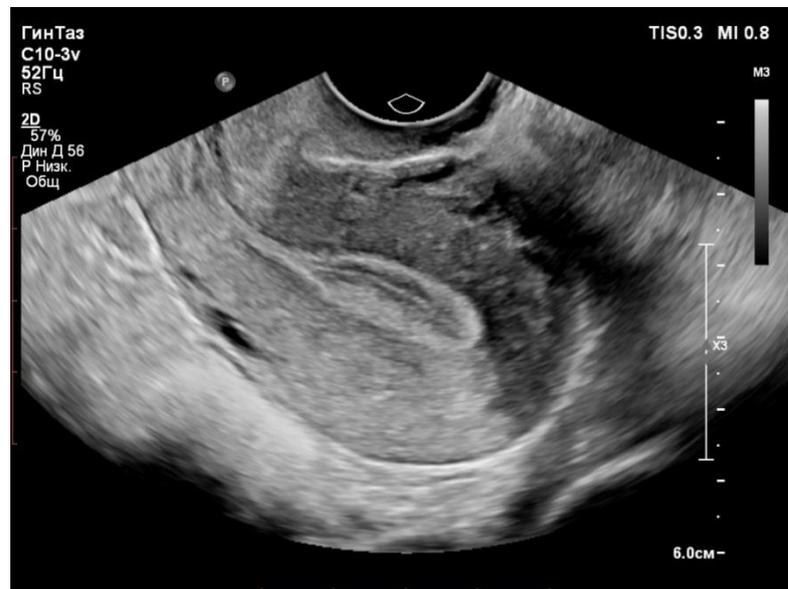


Рисунок 12 – 2D трансвагинальная эхография
Гиперплазия эндометрия в менопаузе 19 месяцев (очаговая)
Локальное утолщение эндометрия, однородная гиперэхогенность



Рисунок 13 – 2D трансвагинальная эхография
 Атипичная гиперплазия эндометрия в менопаузе
 Неравномерная неоднородная эхогенность с образованием кист
 Соединение эндометрия и миометрия правильное

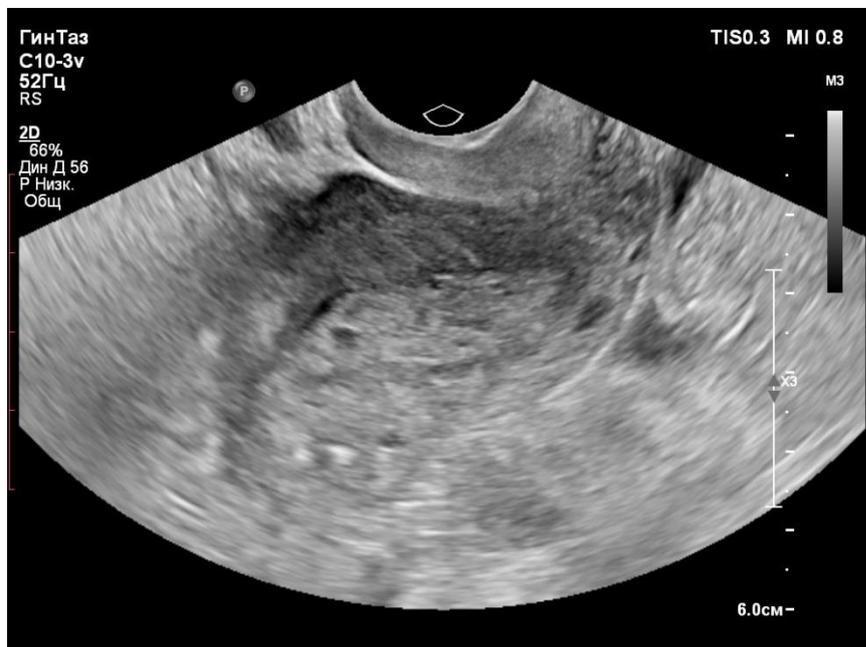


Рисунок 14 – 2D трансвагинальная эхография
 Гиперплазия эндометрия
 Неравномерная неоднородная эхогенность с образованием кист
 Соединение эндометрия и миометрия правильное

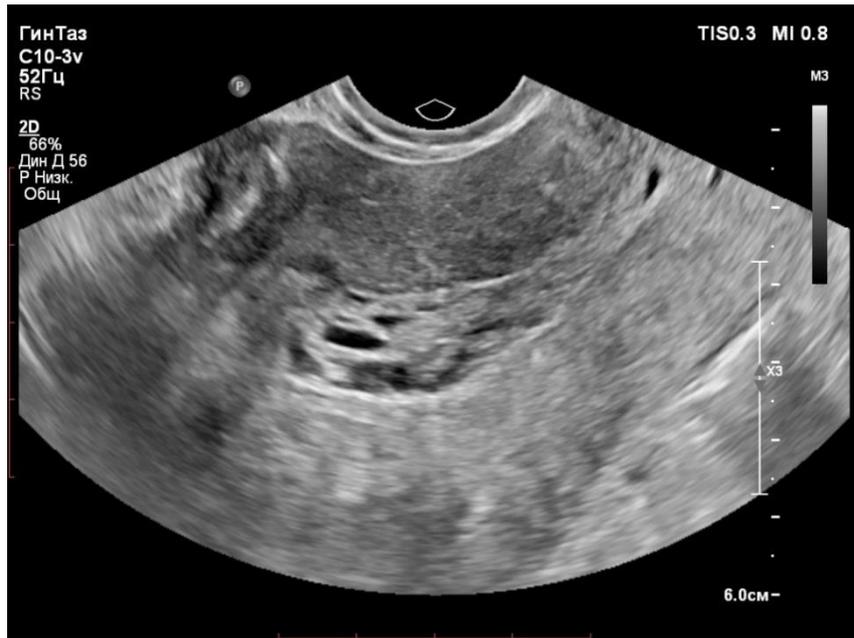


Рисунок 15 – 2D трансвагинальная эхография
 Атипичическая гиперплазия эндометрия в менопаузе
 Неравномерная неоднородная эхогенность с образованием кист
 Соединение эндометрия и миометрия правильное

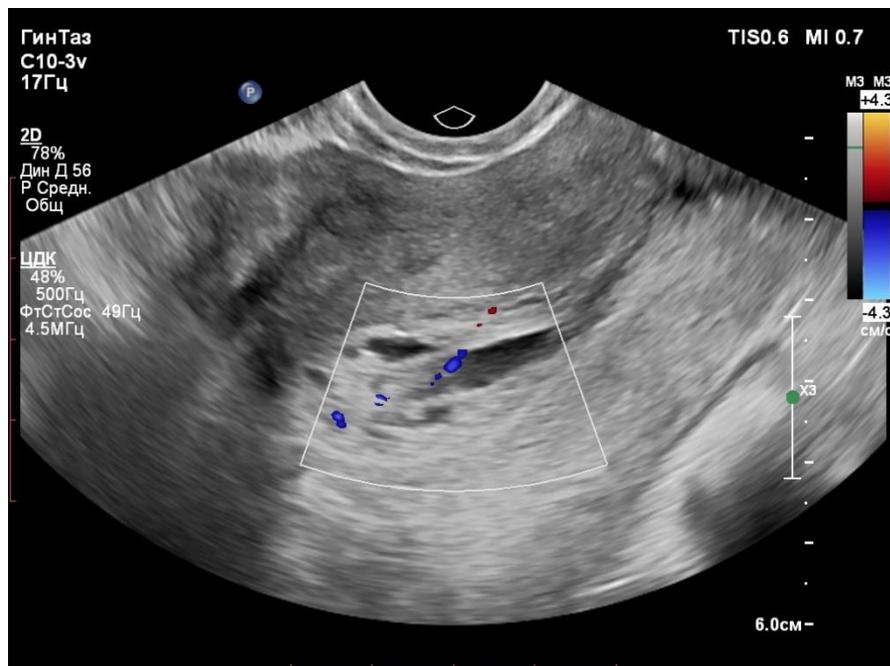


Рисунок 16 – 2D трансвагинальная эхография
 PD-картирование. Наблюдение той же пациентки (рисунок 15)
 Цветовая оценка – 2 балла

3.1.3. Результаты 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с гиперплазией эндометрия

Традиционно 2D эхография предшествует трехмерной реконструкции ультразвуковых изображений. Во-первых, двухмерный метод позволяет установить область интереса (позиционирования) и, во-вторых, определить целесообразность применения 3D моделирования в конкретном клиническом наблюдении. Ранее на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Сеченовского Университета были проведены исследования, посвященные применению 3D трансвагинальной эхографии в диагностике патологии эндометрия, и были получены данные, свидетельствующие о некотором приоритете трехмерного метода при гиперплазии эндометрия [76, 78]. Однако в тех исследованиях использовались возможности ультразвукового сканера, не обладающего современными передовыми технологиями. И поэтому одной из задач настоящей работы явилась оценка и целесообразность 3D моделирования гиперплазированного эндометрия.

Для этого нами выполнен сравнительный анализ различных методов эхографии у пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии и атрофией эндометрия. Данный анализ проводился также по системе IETA, то есть учитывались: (1) толщина эндометрия, (2) качественная характеристика маточного эха и (3) особенности внутриэндометриального кровотока. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительный анализ информативности 2D и 3D трансвагинальной эхографии в оценке состояния эндометрия по системе IETA

Гистологическое заключение/Ультразвуковой признак	2D эхография	3D эхография
	Частота обнаружения, n (%)*	
<u>Атрофия эндометрия n=13</u>		
Толщина эндометрия 2-5 мм	13 (100%)	13 (100%)
Однородная гиперэхогенность	8 (61,5%)	8 (61,5%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	5 (38,4%)	8 (61,5%)
Неопределенная срединная линия	7 (87,5%)	7 (87,5%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	13 (100%)	13 (100%)
Цветовая оценка 1 балл	13 (100%)	13 (100%)

Продолжение таблицы 10

<u>Гиперплазия эндометрия без атипии</u> n=121 Толщина эндометрия 8-21 мм	121 (100%)	121 (100%)
Однородная гиперэхогенность	111 (91,7%)	111 (91,7%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	10 (8,2%)	10 (8,2%)
Срединная линия не определяется	67 (55,4%)	67 (55,4%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	121 (100%)	121 (100%)
Цветовая оценка 1-2 балла	121 (100%)	121 (100%)
<u>Атипическая гиперплазия</u> n=22	7	15
Толщина эндометрия 9-19 мм	22 (100%)	22 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	20 (90,9%)	22 (100%)
Срединная линия не определяется	21 (95,4%)	22 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	18 (81,8%)	20 (90,9%)
Цветовая оценка 2-3 балла	17 (77,3%)	21 (95,4%)

* проценты (%) указаны по отношению к числу пациентов в разделе

Ретроспективный анализ результатов 3D трансвагинальной эхографии в диагностике гиперплазии эндометрия позволил обосновать ряд важных положений. В сравнении с 2D сканированием 3D метода позволяет получить полный объем данных, включающий изображение всего эндометрия от области внутреннего зева до проекции трубных углов матки с захватом большей части миометрия. 3D реконструкция маточного эха способствует более точному в сравнении с 2D методом определению толщины эндометрия – наиболее важном акустическому критерию патологии эндометрия особенно у женщин в постменопаузе. В сравнительно ранних работах по применению 3D

трансвагинальной эхографии в гинекологии было отмечено, что измерение толщины эндометрия может быть сопряжено с определенными трудностями при наличии сопутствующей патологии миометрия. В своих исследованиях мы не отметили подобную закономерность, возможно благодаря (1) использованию более совершенных ультразвуковых сканеров и (2) нами исключены из исследования пациентки с лейомиомой матки больших размеров.

В то же время, 3D моделирование эндометрия в 11 (9,1%) наблюдениях позволило выявить асимметрию слизистой по отношению к различным стенкам матки, что соответствовало очаговой гиперплазии.

В отношении оценки внутриэндометриального кровотока следует отметить, что различия 2D и 3D ангиоэхографии установлены только у пациенток с атипической гиперплазией: трехмерное моделирование цветовой карты эндометрия с признаками атипизма позволило дополнительно у 4 из 22 (18,2%) больных обнаружить аномальные цветовые локусы.

В целом нужно отметить, что по большинству критериев системы IETA мы не обнаружили достоверно значимых преимуществ многоплановой реконструкции сканограмм в сравнении двухмерной эхографией у пациенток исследуемой группы. Если при атрофии эндометрия это выглядит вполне закономерным, поскольку при тонкой слизистой тела матки крайне сложно ожидать получение новой информации, то при патологии эндометрия ожидалось иные результаты. Тем более, что некоторые авторы ранее указывали на преимущества 3D эхографии в сравнении с двухмерным сканированием при гиперплазии эндометрия [76]. Здесь по-видимому определенную роль сыграло применение сканера более высокого класса, а также использование для интерпретации эхограмм системы IETA (в указанных исследованиях она не учитывалась). Справедливо отметить, что только объемное цветовое картирование эндометрия позволило расширить представления о потенциальном атипизме слизистой тела матки.

3.1.4. Результаты гистероскопии у пациенток с гиперплазией эндометрия

Одной из задач нашего исследования было сопоставить результаты ультразвукового сканирования с таковыми гистероскопии, а также изучить прогностическую ценность эндоскопических признаков патологии эндометрия. Безусловно, в любом случае решающим методом диагностики патологии эндометрия является гистологическое исследование операционного материала, полученного при «малом» оперативном вмешательстве (соскобы слизистых матки, резецированные фрагменты эндометрия), определяющее в последующем тактику лечения/ведения пациенток. Тем не менее, именно гистероскопия способствует получению информативного материала для дальнейшего патологоанатомического исследования. Поэтому изучение особенностей эндоскопической картины эндометрия имеет важное как клиническое, так и научное значение.

Справедливо заметить, диагностическая ценность гистероскопии хорошо изучена, нюансы эндоскопической картины представлены во многих публикациях [28, 62, 75]. Возможно наиболее детально эти вопросы представлены в монографии А.И.Давыдова и А.Н.Стрижакова «Оперативная гистероскопия» (2015). Поэтому мы не стремились разработать новые критерии гистероскопической диагностики гиперплазии эндометрия. Нашей задачей явилось изучение прогностической значимости уже известных эндоскопических признаков.

Итак, так же как морфологическую картину гистероскопическую картину гиперплазии эндометрия отличает выраженный полиморфизм, который определяется типом избыточной пролиферации железистого эпителия (простая, полиповидная гиперплазия), ее распространенности (очаговая, диффузная гиперплазия), а также длительностью аномального маточного кровотечения [31]. Гистероскопическая картина простой гиперплазии характеризуется неравномерным утолщением слизистой тела матки, которая имеет складчатое строение. Причем основание этих складок широкое, а вершина имеет тонкие

неровные края; в зависимости от длительности патологического процесса меняется оттенок складок – от бледно-розового до ярко-красного цвета [75]. Так называемый феномен «подводных растений» или феномен «водорослей» описан еще в ранних публикациях, посвященных гистероскопии [17, 41, 168]. Его суть заключается в том, что при изменении скорости потока инстиллируемого раствора, соответственно, давления в полости матки, складки гиперплазированной слизистой совершают колебательные (волнообразные) движения, чем-то напоминая движения подводных растений (Рисунки 17, 18). При выраженной гиперплазии отечная слизистая перекрывает устья маточных труб, и они становятся недоступны для обзора. Последнее имеет место при высоте эндометрия не менее 15-20 мм. На фоне маточного кровотечения, когда гиперплазированный эндометрий уменьшается в объеме вследствие отторжения его некротизированных фрагментов высота слизистой редко превышает 10 мм и в таких случаях устья маточных труб почти всегда свободны.

Морфологически железисто-кистозная гиперплазия отличается от железистой гиперплазии наличием кистозно-расширенных желез – так называемая картина «швейцарского сыра» [32].

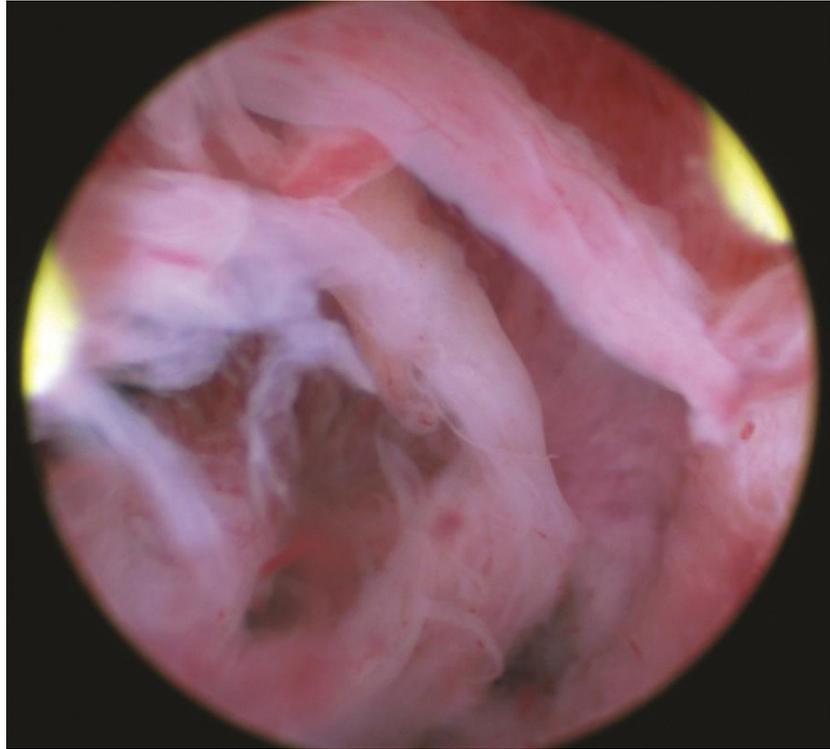


Рисунок 17 – Гистероскопия
Гиперплазия эндометрия
Феномен «подводных растений»

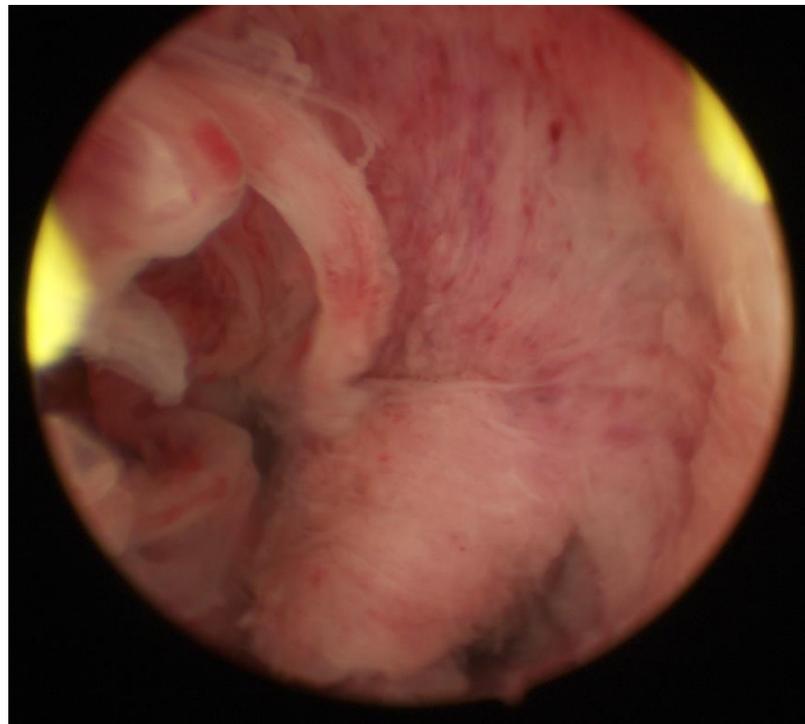


Рисунок 18 – Гистероскопия
Гиперплазия эндометрия
Феномен «подводных растений»

Эту особенность иногда удается идентифицировать в ходе гистероскопии: в проекции поверхностных сосудов слизистой тела матки, имеющих различную толщину, обнаруживаются многочисленные кистозные полости, средний диаметр которых составляет 2-3 мм. А.И. Давыдов и А.Н. Стрижаков (2015) для обозначения подобной картины употребили термин «феномен ловушки», объясняя это тем, что кистозные полости отображаются как бы в «сетях» сосудистого сплетения [76]. При очаговом кровоизлиянии в кистозно-расширенные железы последние принимают темно-синий оттенок.

В ряде наблюдений макроскопическая картина железистой гиперплазии напоминает таковую множественных полипов. Однако в отличие от истинных полипов эндометрия полиповидные структуры при избыточной пролиферации желез имеют широкое основание, причем нередко само основание составляет большую часть объема «полипов» – структур шарообразной формы бледно-розового или сине-багрового цвета, свисающих в просвет полости матки [75]. В наших исследованиях средний диаметр полиповидных разрастаний находился в пределах 4-12 мм. У пациенток с полиповидной гиперплазией устья маточных труб не визуализировались в 100% случаев из-за того, что полиповидные структуры, располагаясь хаотично, перекрывают просвет устьев (Рисунок 19).

Особое внимание заслуживает поиск гистероскопических признаков атипичской гиперплазии эндометрия, так как данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы. В частности, в недавнем мета-анализе E. Bilir et I. Kahramanoglu, в котором финализированы результаты 24 исследований, включавших 1186 пациентов, отсутствуют какие-либо данные о возможности гистероскопической диагностики EIN [108]. В более раннем мета-анализе F.P. Dijkhuizen et al., основанном на результатах 39 исследований за период 1966-1999 гг. (7914 женщин) указывается, что в ряде случаев гистероскопия позволяет выполнить дифференциальную диагностику между простой гиперплазией, атипичской гиперплазией и карциномой эндометрия [172]. В своих исследованиях только у 4 из 22 (18,2%) пациенток с атипичской гиперплазией эндометрия мы

зарегистрировали картину, отличную от гиперплазии без атипии: во всех наблюдениях имела место полиповидная гиперплазия, однако от «обычной» гиперплазии ее отличали неровная поверхность и тускло-серый оттенок «полипов».



Рисунок 19 – Гистероскопия

Гиперплазия эндометрия

Полиповидная форма

Возможным объяснением сравнительно низкой частоты обнаружения эндоскопических признаков EIN можно считать тот факт, что сегодня атипичная гиперплазия эндометрия не классифицируется на подтипы (простая и комплексная). Однако анализ описаний микроскопических исследований показал, что в тех ситуациях, когда удалось верифицировать гистероскопическую картину EIN имела место комплексная атипичная гиперплазия эндометрия по классификации 1994 г.

В таблице 11 представлена прогностическая ценность различных гистероскопических критериев полипов эндометрия.

Таблица 11 – Прогностическая ценность гистероскопических признаков гиперплазии эндометрия

Эндоскопический признак	Гистологическое заключение	Прогностическая ценность, %
Поверхность слизистой неровная с многочисленными складками (феномен «водорослей»)	Железистая гиперплазия	88,2
Многочисленные кистозные структуры, локализованные в проекции поверхностных сосудов слизистой (феномен «ловушки»)	Железисто-кистозная гиперплазия	94,7
Поверхность слизистой неровная с многочисленными полиповидными структурами на широком основании	Железистая гиперплазия	93,8
Поверхность слизистой неровная с многочисленными полиповидными структурами на широком основании, имеющими тускло-серый цвет	Атипичная гиперплазия	18,2

В литературных источниках различных лет, как в статьях, так и диссертационных исследованиях изучалась информативность видеогистероскопии в диагностике патологии эндометрия. При этом указывается сравнительно высокая частота выявления гиперплазии слизистой тела матки, достигающая иногда 100%.

Как показали наши исследования, безусловно современная гистероскопия – видеогистероскопия с высоким цифровым разрешением изображения – действительно является максимально точным методом догистологической диагностики состояния полости матки в целом, позволяющим детально изучить различные нюансы слизистой, внутриполостных образований, оценить

доступность устьев маточных труб, наличие дополнительных перегородок, синехий и др. Тем не менее, с клинических позиций гистероскопическая диагностика различных типов гиперплазии эндометрия играет несущественную роль, так как решающее значение придается патологоанатомическому заключению, на основании которого определяется дальнейшая тактика лечения/ведения пациентки.

3.2. Результаты исследований у пациенток с полипами эндометрия

3.2.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с полипами эндометрия

По результатам патологоанатомических исследований полипы эндометрия обнаружены у 75 пациенток, которые имели железистую (14/18,7%), фиброзную (22/29,3%) или смешанную (железисто-фиброзную, 39/52%) структуру, а у 7 (9,3%) женщин менопаузального периода в железистых (железисто-фиброзных) полипах идентифицированы фокусы клеточного атипизма.

Возраст пациенток с полипами эндометрия колебался от 19 до 77 лет, составив в среднем $47,2 \pm 3,3$ лет. В возрасте до 25 лет были 12 (16%) пациенток, а старше 60 лет их было 11 (14,7%).

Ранее не было беременностей у 29 (12,2%) женщин, из них 25 (33,3%) к началу настоящего исследования предохранялись от нежелательной беременности.

В отличие от больных с гиперплазией эндометрия экстрагенитальная патология была не так выражена: заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь) составили – 9 (12%), мочевыделительной системы

(цистит, мочекаменная болезнь) – 13 (17,3%), эндокринно-обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет) – 16 (21,3%), доброкачественные заболевания молочных желез – 19 (25,3%) наблюдений.

Индекс массы тела (ИМТ) пациенток с полипами эндометрия колебался от 23 (норма) до 42 (морбидное ожирение). Примечательно, что нормальную массу тела (ИМТ до $<25 \text{ кг/м}^2$) имели 39 (52%) человек, а избыточную (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) – 20 (26,7%), только у 3 (4%) женщин выявлено морбидное ожирение (ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$).

Обращает внимание, что ранее внутриматочное вмешательство по поводу гистологически верифицированных полипов эндометрия выполнено 31 (41,3%) пациентке. Сопутствующая патология матки была представлена только лейомиомой – 9 (12%).

В клинической картине пациенток данной группы отмечены аномальные маточные кровотечения (43/57,3%) преимущественно в виде межменструальных и контактных кровотечений, реже – гиперменореи, а также маточные кровотечения в менопаузе различной интенсивности – 10 (13,3%). В 22 (29,3%) наблюдениях у пациенток с полипами эндометрия отсутствовали какие-либо жалобы и клинические симптомы, а основанием для внутриматочного вмешательства послужили заключения УЗИ органов малого таза, согласно которым диагностированы полипы тела матки.

Все наблюдения полипов эндометрия подтверждены патологоанатомическими заключениями.

3.2.2. Результаты 2D и 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с полипами эндометрия

С гистопатологических позиций полипы отличает признак органоидности – наличие сосудистой ножки (тонкого основания), которое позволяет идентифицировать полип от окружающего эндометрия. Поэтому у пациенток репродуктивного периода диагностику полипов эндометрия мы осуществляли в ранней фолликулярной фазе менструального цикла, естественно при плановых клинических ситуациях. Поскольку многие авторы подчеркивают сравнительную простоту визуализации полипов эндометрия с помощью трансвагинальной эхографии [27, 28], что подтверждает анализ ультразвуковых заключений в практическом здравоохранении, задачей настоящего исследования явилась оценка клинического значения сонографии в диагностике эндометриальных полипов в сложных клинических ситуациях. Таковыми на наш взгляд следует считать быстрый рецидив полипов эндометрия, а также высокий риск оперативного пособия у пациенток с сопутствующей тяжелой экстрагенитальной патологией. Последнее безусловно в первую очередь касается женщин, находящихся в длительной менопаузе. Также мы поставили задачу изучить возможность догистологической верификации предраковых и злокачественных изменений в самом полипе.

В связи с этим, также как у пациенток с гиперплазией оценку результатов сонографии у пациенток с полипами эндометрия осуществляли по системе IETA (Таблица 12).

Таблица 12 – Сонографическая характеристика эндометриальных полипов в различных возрастных группах пациенток по системе IETA

Гистологическое заключение/Ультразвуковой признак	Репродуктивный период и пременопауза, n (%)*	Менопауза, n (%)*
<u>Железистый полип</u>	12	2
Толщина эндометрия 8-22 мм	12 (100%)	2 (100%)
Однородная гиперэхогенность	10 (83,3%)	2 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	1 (8,3%)	0
Неравномерная неоднородная эхогенность с наличием кист	1 (8,3%)	0
Неопределенная срединная линия	11 (91,7%)	2 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	12 (100%)	2 (100%)
Цветовая оценка 1 балл	3 (25%)	2 (100%)
Цветовая оценка 2 балла	9 (75%)	0
<u>Фиброзный полип</u>	7	15
Толщина эндометрия 8-22 мм	7 (100%)	15 (100%)
Однородная гиперэхогенность	7 (100%)	15 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	0	0
Неравномерная неоднородная эхогенность с наличием кист	0	0
Неопределенная срединная линия	0	0
Соединение эндометрия и миометрия правильное	4 (57,1%)	15 (100%)
Цветовая оценка 1 балл	7 (100%)	15 (100%)
Цветовая оценка 2 балла	7 (100%)	15 (100%)
	0	0

Продолжение таблицы 12.

<u>Железисто-фиброзный полип</u>	20	19
Толщина эндометрия 8-22 мм	20 (100%)	19 (100%)
Однородная гиперэхогенность	10 (50%)	12 (63,1%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист	10 (50%)	7 (36,9%)
Неравномерная неоднородная эхогенность с наличием кист	0	0
Неопределенная срединная линия	11 (55%)	19 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное	20 (100%)	19 (100%)
Цветовая оценка 1 балл	16 (80%)	19 (100%)
Цветовая оценка 2 балла	4 (20%)	0
<u>Атипичский полип</u>	0	7
Толщина эндометрия 8-22 мм		7 (100%)
Однородная гиперэхогенность		2 (28,6%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист		5 (71,4%)
Неопределенная срединная линия		7 (100%)
Соединение эндометрия и миометрия правильное		7 (100%)
Цветовая оценка 1-2 балла		5 (71,4%)
Цветовая оценка 3 балла		2 (28,6%)

* проценты (%) указаны по отношению к числу пациентов в разделе

Важно отметить, что в 74 из 75 наблюдений (98,7%) с помощью 2D трансвагинальной эхографии удалось обнаружить полипы эндометрия, что в последующем подтвердилось как в ходе гистероскопии, так и патологоанатомического исследования. Согласно рекомендациям большинства исследователей [3, 25, 27, 40], главным ультразвуковым маркером полипов эндометрия считали обнаружение в проекции маточного эха образования округлой или овальной формы с повышенной акустической плотностью (либо со средней эхогенностью) [27, 46]. Причем указанное образование должно было идентифицироваться отдельно от контуров эндометрия. Как уже было сказано, у

пациенток репродуктивного периода для улучшения диагностики полипов эндометрия ультразвуковое исследование осуществляли в ранней фолликулярной фазе менструального цикла – то есть на фоне тонкой слизистой тела матки, обладающей низкой звукопоглощаемостью. Естественно в менопаузе, особенно при ее продолжительности свыше трех лет, акустическая тень от неизмененного эндометрия вследствие его атрофии изначально выражена слабо. Также идентификации полипов способствовало маточное кровотечение. В таких ситуациях кровь, скопившаяся в полости матки, выполняет функцию своеобразного акустического окна (эхонегативная зона), на фоне которого усиливаются более плотные эхо-сигналы и, следовательно, более отчетливо выявляются любые патологические структуры и/или новообразования [76] (Рисунки 20-25).

У 17 (22,7%) пациенток были диагностированы множественные эндометриальные полипы. В этих наблюдениях на серии трансвагинальных эхограмм, используя различные плоскости сканирования, в проекции маточного эха обнаруживались сразу несколько полиповидных образований, отграниченных между собой либо зоной со средней эхогенностью, либо эхонегативной тенью в случае маточного кровотечения (Рисунки 26, 27).

Как указано ранее с помощью 2D трансвагинальной эхографии полипы эндометрия обнаружены у 74 из 75 пациенток (98,7%) с верифицированным в последующем диагнозом как в ходе гистероскопии, так и гистологического исследования. Следует отметить, что в одном наблюдении не был не диагностирован эндометриальный полип, а вследствие его малых размеров (4x4 мм) и локализации (трубный угол) возникли сомнения в интерпретации серии ультразвуковых изображений у данной пациентки.

Непосредственно после завершения 2D трансвагинальной эхографии всем женщинам данной группы произведено трехмерное моделирование всего объема эндометрия с позиционированием зоны локализации полипа.

Многомерная реконструкция эхограмм позволяла выполнить анализ полного объема данных, отображающих всю слизистую тела матки, включая проекции трубных углов, а также определенный фрагмент мышечной ткани (в зависимости от масштаба сканирования). При этом задачей 3D трансвагинальной эхографии было получить и оценить новую качественную информацию о состоянии эндометрия – т.е. в данной конкретной ситуации обнаружить по возможности недиагностированные полипы или, напротив, опровергнуть результаты, полученные при 2D трансвагинальной эхографии. В 74 наблюдениях полипов эндометрия не было получено принципиально новой информации и лишь в одном наблюдении (сомнительный результат 2D сканирования) получение полного объема эндометрия в одном изображении позволило исключить сомнения о наличии полипа малых размеров, расположенного в области трубного угла.

Некоторые авторы [15, 185] сообщают, что 3D трансвагинальная эхография способствует повышению диагностических возможностей УЗИ при полипах эндометрия, особенно множественных. Как показали наши исследования, в подавляющем большинстве наблюдений (98,7%) многомерное моделирование не увеличивает точность диагностики полипов эндометрия, а улучшает восприятие топографо-анатомических взаимоотношений внутриполостных образований (в том числе полипов) со стенками полости матки.

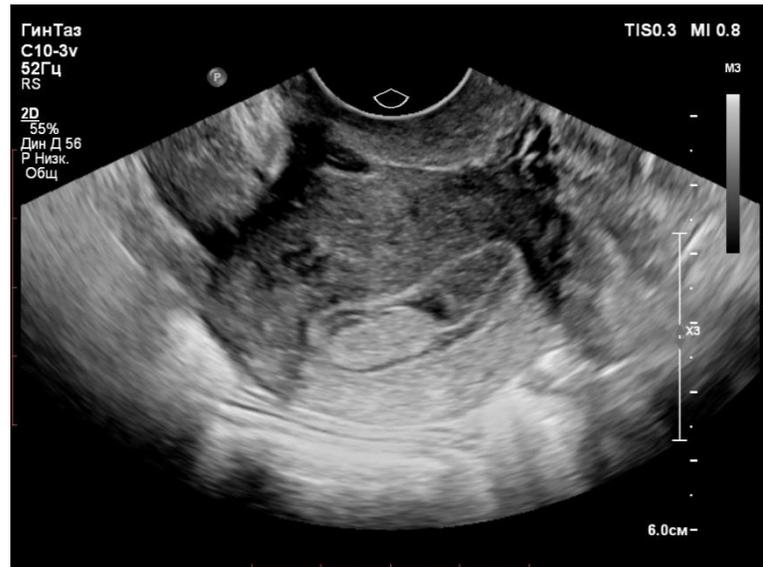


Рисунок 20 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия
Четкая дифференциация полипа от окружающего эндометрия

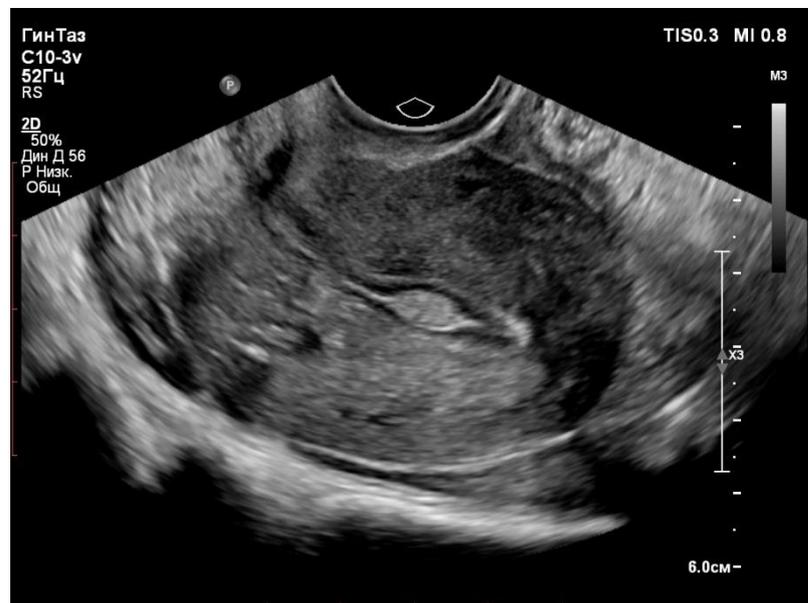


Рисунок 21 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия
Четкая дифференциация полипа от окружающего эндометрия

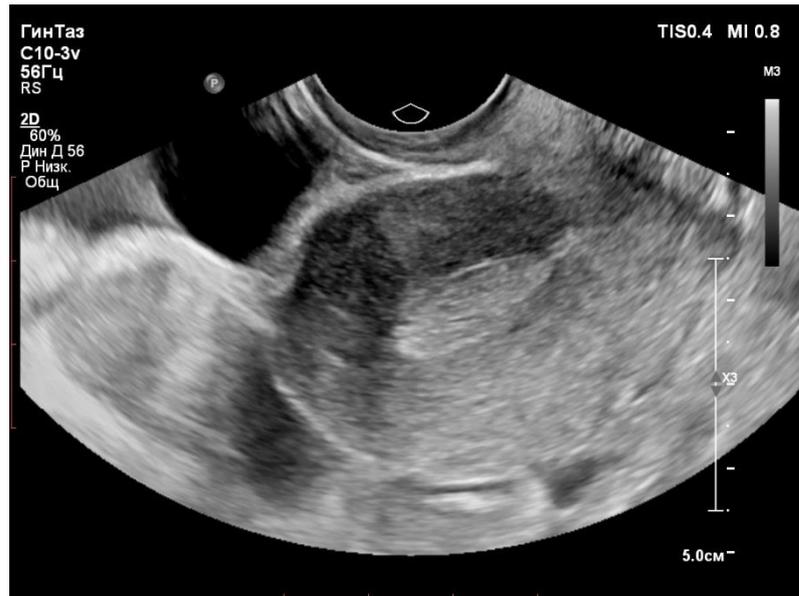


Рисунок 22 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия

Ультразвуковая картина напоминает гиперплазию эндометрия, однако оптимизация усиления iSCAN с одновременным масштабированием изображения позволило идентифицировать тонкие контуры окружающего эндометрия



Рисунок 23 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия

У пациентки в менопаузе обнаружен полип малых размеров, локализованный в проекции трубного угла (ретроспективно – фиброзный)

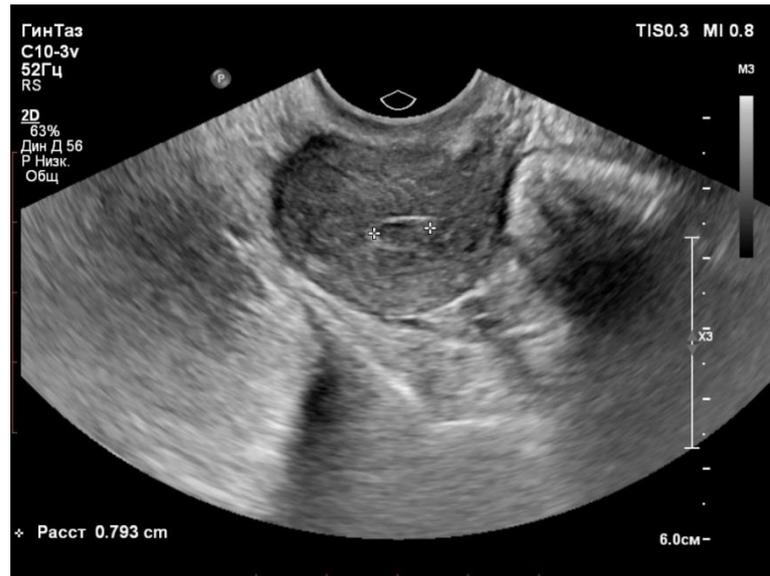


Рисунок 24 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия малых размеров у пациентки в менопаузе



Рисунок 25 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия в менопаузе
Неравномерная неоднородная эхогенность с образованием мелких кист
(гистологически – полип с фокусами атипизма)

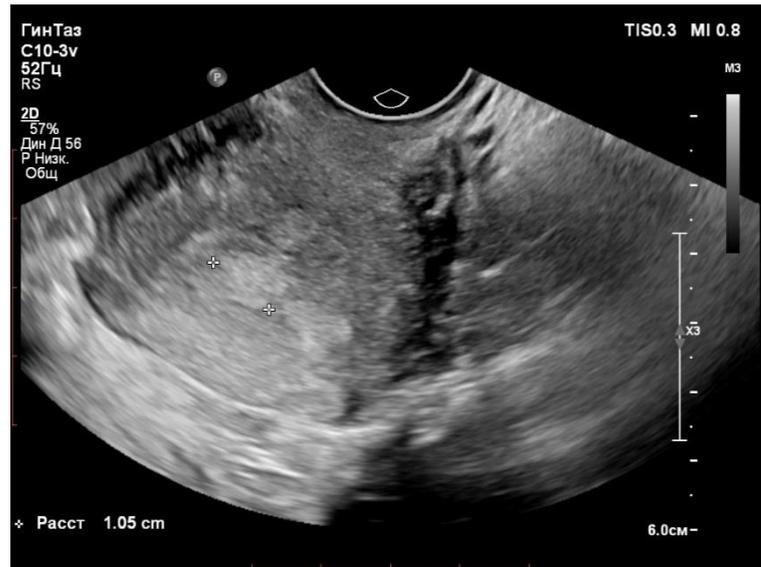


Рисунок 26 – 2D трансвагинальная эхография
Множественные полипы эндометрия

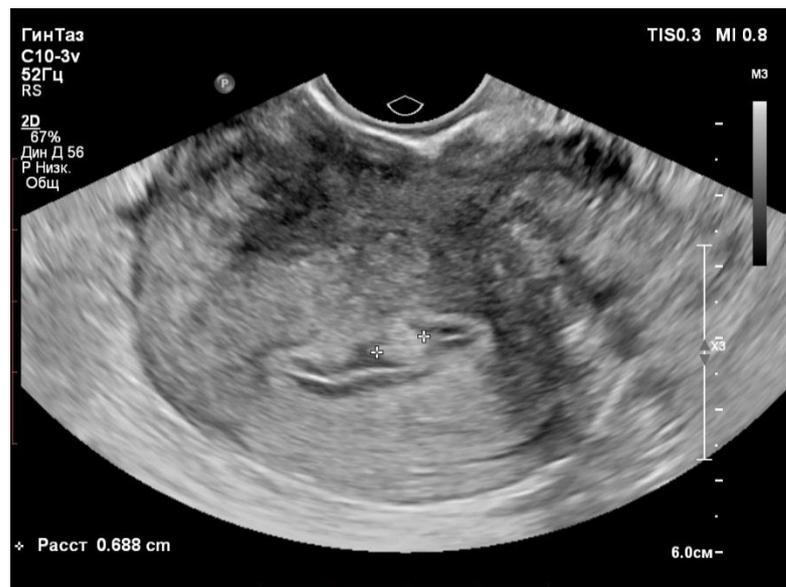


Рисунок 27 – 2D трансвагинальная эхография
Множественные полипы эндометрия

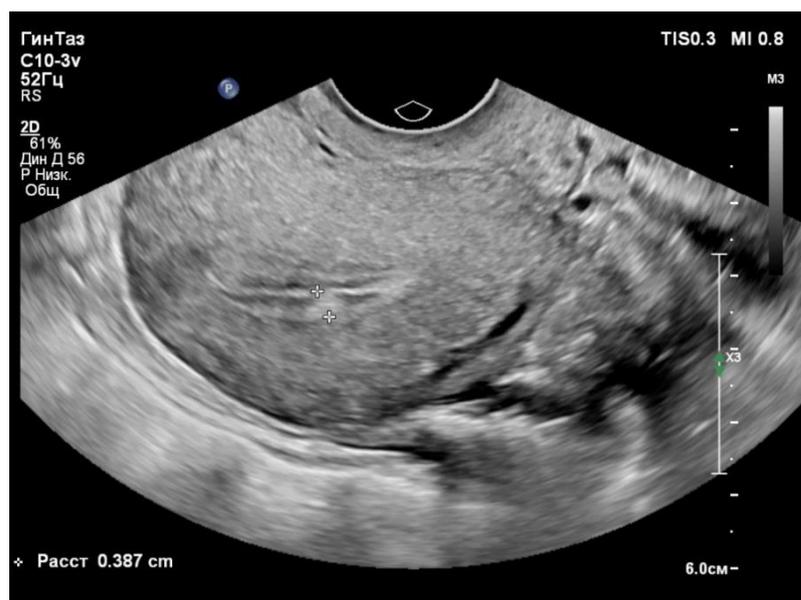


Рисунок 28 – 2D трансвагинальная эхография
Полип эндометрия малой величины

Лишь в 1 из 75 наблюдений (1,3%) 3D реконструкция позволила достоверно идентифицировать мелкий эндометриальный полип, локализованный в проекции трубного угла. Результаты 2D трансвагинальной эхографии у этой пациентки оказались сомнительны. Вместе с тем, минимальный средний диаметр полипа, расположенного вне зоны трубных углов и недиагностированного с помощью 2D эхографии был менее 4 мм (Рисунок 28).

3.2.3. Результаты гистероскопии у пациенток с полипами эндометрия

В гистологической классификации женских гениталий (ВОЗ, 2020) дается следующее макроскопическое описание эндометриального полипа: полиповидное, локализованное образование часто с выступающими кровеносными сосудами и имеющие сосудистую ножку [124]. То есть полипы эндометрия характеризует, прежде всего, признак органоидности, который позволяет дифференцировать полипы от полиповидной гиперплазии эндометрия. В ходе исследования нами

были систематизированы известные гистероскопические маркеры полипов эндометрия, а также определена их частота встречаемости (Таблица 13).

Таблица 13 – Макроскопическая (гистероскопическая) характеристика эндометриальных полипов в различных возрастных группах пациенток

Гистологическое заключение/Эндоскопический признак	Репродуктивный период и пременопауза, n (%)*	Менопауза, n (%)*
<u>Железистый полип</u>	12	2
Цвет		
- бледно-розовый	8 (66,7%)	2 (100%)
- ярко-красный	4 (33,3%)	
Локализация		
- дно	1 (8,3%)	
- трубные углы	8 (66,7%)	2 (100%)
- стенки матки	3 (25%)	
Сосудистый рисунок		
- слабый	2 (16,7%)	
- умеренный	5 (41,7%)	2 (100%)
- выраженный	5 (41,7%)	

Продолжение таблицы 13

<u>Фиброзный полип</u>	7	15
Цвет		
- бледно-розовый (бледно-желтый)	7 (100%)	15 (100%)
- ярко-красный		
Локализация		
- дно		
- трубные углы	4 (57,1%)	6 (40%)
- стенки матки	3 (42,9%)	9 (60%)
Сосудистый рисунок		
- слабый	7 (100%)	15 (100%)
- умеренный		
- выраженный		
<u>Железисто-фиброзный полип</u>	20	19
Цвет		
- бледно-розовый	17 (85%)	19 (100%)
- ярко-красный	3 (15%)	
Локализация		
- дно	2 (10%)	
- трубные углы	12 (60%)	8 (42,1%)
- стенки матки	6 (30%)	11 (57,9%)
Сосудистый рисунок		
- слабый	8 (40%)	13 (68,4%)
- умеренный	11 (55%)	6 (31,6%)
- выраженный	1 (5%)	

Продолжение таблицы 13

<u>Атипичский полип</u>	0	7
Цвет		
- тускло-серый		4 (57,1%)
- ярко-красный		3 (42,9%)
Локализация		
- дно		
- трубные углы		4 (57,1%)
- стенки матки		3 (42,9%)
Сосудистый рисунок		
- слабый		
- умеренный		1 (14,3%)
- выраженный		6 (85,7%)

* проценты (%) указаны по отношению к числу пациентов в разделе

Дополняя результаты таблицы 13, следует акцентировать на некоторых нюансах гистероскопической картины. У 7,4% пациенток репродуктивного периода гистероскопию производили в лютеиновую фазу менструального цикла с целью оценки состояния окружающего эндометрия. У этих пациенток полипы были покрыты функциональным слоем, а именно секреторным железистым эпителием. Поэтому они характеризовались бархатистой поверхностью с многочисленными складками и плоской вершиной [75]. Визуально принципиальных отличий между железистыми и железисто-фиброзными полипами нами не обнаружено. Только после их удаления путем иссечения ножки полипа петлей резектоскопа отмечена более плотная структура смешанных полипов (Рисунки 29-31).

Отличительными эндоскопическими признаками фиброзных полипы были: всегда бледный оттенок (бледно-розовый, бледно-желтый), гладкая блестящая либо матовая поверхность, несколько более широкое основание, чем у железистых

или смешанных полипов, крайне слабый сосудистый рисунок, сравнительно малые размеры (в среднем до 15 мм), единичный характер (Рисунок 32). При фиброзных эндометриальных полипах возникают сложности в их дифференциальной диагностике с лейомиомой 0 типа (лейомиома на ножке). Однако для лейомиомы характерен умеренный или выраженный поверхностный сосудистый рисунок.

Описываемые в литературе макроскопические признаки полипов эндометрия с клеточным атипизмом – тускло-серый цвет с неровной поверхностью – нами зарегистрированы в 4 из 7 (57,1%) наблюдениях. В остальных случаях каких-либо специфических признаков атипических изменений не обнаружено, так как эндоскопическая картина этих полипов значимо не отличалась от таковой железистых или железисто-фиброзных полипов. Преобладание одного из важных гистероскопических маркеров полипов эндометрия в целом – выраженного сосудистого рисунка (6 /85,7%/) на наш взгляд не следует относить к патогномичным критериям атипизма, поскольку он лишь указывает на наличие множественных расширенных



Рисунок 29 – Гистероскопия

Полип эндометрия (смешанного типа)

В анамнезе у пациентки 19 лет дважды имело место удаление полипа эндометрия в течение предыдущих 7 месяцев

Нами клиническая ситуация расценена как неполное удаление полипа (без иссечения его основания)

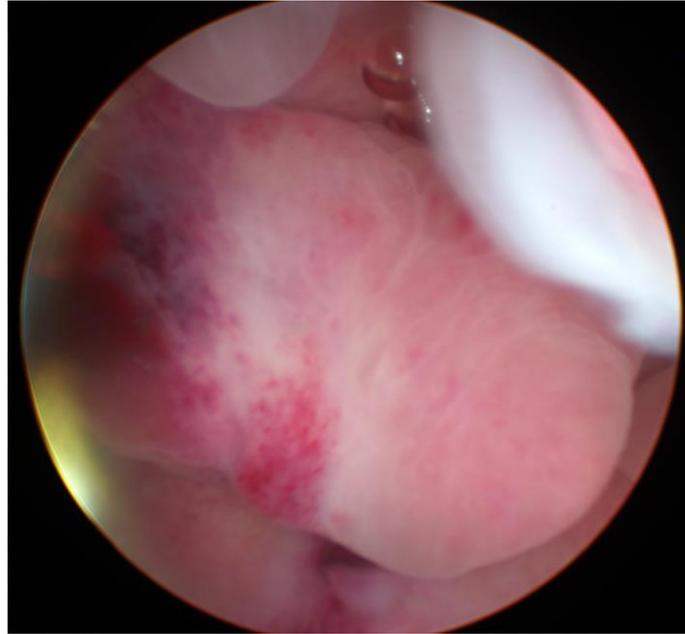


Рисунок 30 – Гистероскопия
Полип эндометрия (смешанного типа)

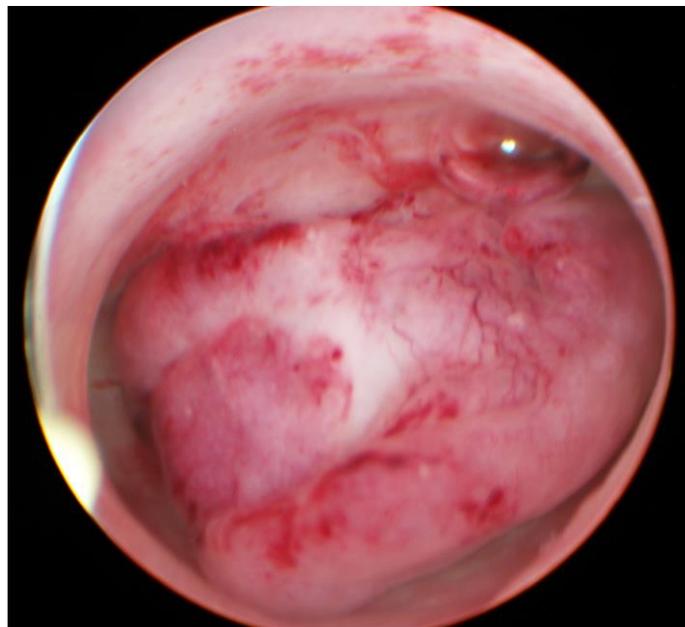


Рисунок 31 – Гистероскопия
Полип эндометрия (железистого типа)
Железистый полип сравнительно больших размеров у пациентки в менопаузе

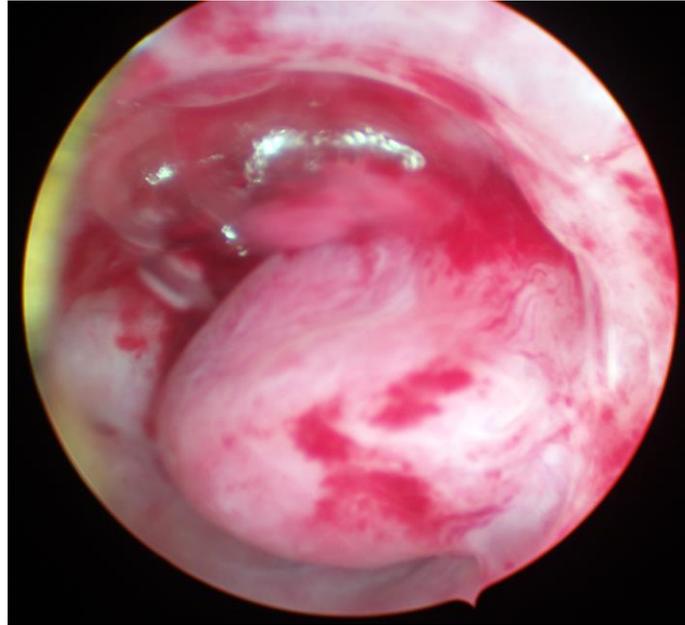


Рисунок 32 – Гистероскопия
Полип эндометрия (смешанного типа), локализованный в проекции трубного угла

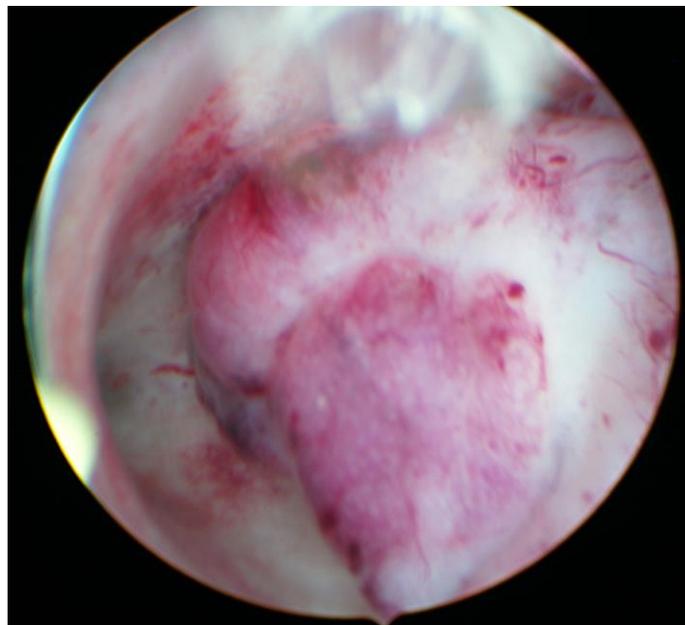


Рисунок 33 – Гистероскопия
Полип эндометрия с фокусами клеточного атипизма
Обращает внимание выраженный сосудистый рисунок, однако оснований заподозрить атипичский полип не было

капилляров, что может иметь место, например, при железистых (железисто-фиброзных) полипах сравнительно больших размерах (Рисунок 33).

В целом, следует признать, что задача гистероскопии (как, впрочем, и ультразвукографии) – не верифицировать гистотип эндометриальной патологии, а выполнить мониторинг качественного сбора материала для патологоанатомического исследования.

3.3. Результаты исследования у пациенток с карциномой эндометрия

3.3.1. Краткая клиническая характеристика пациенток с карциномой эндометрия

По результатам патологоанатомического исследования ретроспективно карцинома эндометрия диагностирована у 19 пациенток. Все пациентки данной группы находились в постменопаузе. Карцинома эндометрия у них верифицирована впервые, основанием для госпитализации послужили: эпизодические маточные кровотечения в постменопаузе в сочетании результатами амбулаторного УЗИ (14/73,6%) и только результаты амбулаторного УЗИ с описанием изменений в эндометрии, нехарактерных для постменопаузального периода. Возраст пациенток данной группы варьировал от 59 до 82 лет, составив в среднем $67,7 \pm 3,9$ лет. Длительность постменопаузы колебалась от 2 до 30 лет, однако у подавляющего большинства пациенток (78,9%) она не превышала 14 лет.

Ранее не было беременностей только у 4 (21,1%) женщин. Сопутствующая экстрагенитальная патология выявлена у всех больных с карциномой эндометрия.

Она была представлена заболеваниями сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, ИБС) – 100% и мочевыделительной систем (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) – 52,6%, эндокринопатией – (ожирение, сахарный диабет, тиреоидит) – 100%, 47,4% пациенток до момента включения в исследование наблюдались по поводу доброкачественной патологии молочных желез.

У всех пациенток данной группы диагностировано ожирение:

1 степень (ИМТ менее 35 кг/м²) – 4 (21,1%);

2 степень (ИМТ менее 40 кг/м²) – 10 (52,6%);

3 степень (ИМТ \geq 40 кг/м²; морбидное ожирение) – 5 (26,3%).

Отягощенную наследственность по онкологическим рискам имели 7 (36,8%) женщин данной группы. Из ранее перенесенных гинекологических заболеваний стоит отметить аномальные маточные кровотечения разной этиологии и в разных возрастных периодах (100%), полипы эндометрия (4/21,1%), гиперплазия эндометрия без атипии (15/78,9%), по поводу которой ранее проводилась гормональная терапия. Сопутствующая патология матки был представлена только лейомиомой малых размеров (единичные межмышечные узлы) – 5 (26,3%) наблюдений.

Следует уточнить, после получения результатов патологоанатомического исследования все пациентки были направлены в специализированные учреждения для дальнейшего лечения.

3.3.2. Результаты 2D и 3D трансвагинальной эхографии у пациенток с карциномой эндометрия

Несмотря на большой технический прогресс в развитии ультразвуковой сканирующей аппаратуры многие вопросы, связанные с эхографической диагностикой, остаются дискуссионными. В частности, подобные вопросы

возникают при обсуждении проблемы карциномы эндометрия. Причем не столько дискутируется возможность ультразвуковой диагностики злокачественной трансформации слизистой тела матки, сколько целесообразность вынесения подобного заключения.

В серии исследований А.Н. Стрижакова и А.И. Давыдова [27, 78] указывается, что задачей эхографии (при отсутствии клинических проявлений) является не установление морфотипа патологии эндометрия (особенно, рака эндометрия), а обоснование показаний к хирургическому вмешательству с целью гистологической верификации состояния эндометрия [22]. (Более того, авторы подчеркивают, что ультразвуковая диагностика карциномы эндометрия сопряжена с некоторыми сложностями по ряду причин. Во-первых, ранние формы злокачественной трансформации эндометрия не имеют специфических диагностических признаков заболевания. Во-вторых, их разработка не имеет клинического значения, так как окончательный диагноз устанавливается только при патологоанатомическом исследовании [22].

Результаты 2D трансвагинальной эхографии у пациенток с карциномой эндометрия с применением системы IETA представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Сонографическая характеристика эндометриальной карциномы, оцененная по системе IETA

Ультразвуковой признак	n (%)
Толщина эндометрия 10-34 мм	19 (100%)
Неравномерная неоднородная эхогенность без кист или с кистами неправильной формы	17 (89,5%)
Срединная линия не определяется	17 (89,5%)
Соединение эндометрия и миометрия прерывистое	17 (89,5%)
Обнаружение патологических очагов в миометрии	16 (84,2%)
Цветовая оценка 2-3 балла	3 (15,8%)
Цветовая оценка 3-4 балла	16 (84,2%)

Действительно, как показали наши исследования, для внутриэпителиальной аденокарциномы эндометрия отсутствуют специфические ультразвуковые признаки. У этих пациенток (2/10,5%) удалось верифицировать только патологическое утолщение маточного эха. В остальном акустическая картина была идентична таковой гиперплазии эндометрия. У 17 (89,5%) пациенток данной группы идентифицированы эхографические маркеры, характерные для злокачественной трансформации слизистой тела матки, ранее описанные в литературе:

- соединение эндометрия и миометрия прерывистое (или неровность контуров эндометрия) – 89,5%;
- неравномерная неоднородная эхогенность (маточное эхо имеет выраженную неоднородную структуру) – 89,5%;
- выявление крупных неоднородных эхоплотных сигналов за пределами слизистой тела матки (распространение патологического процесса в миометрий) – 84,2%.

Так называемые «типичные» эхограммы аденокарциномы эндометрия представлены на рисунках 34-43.

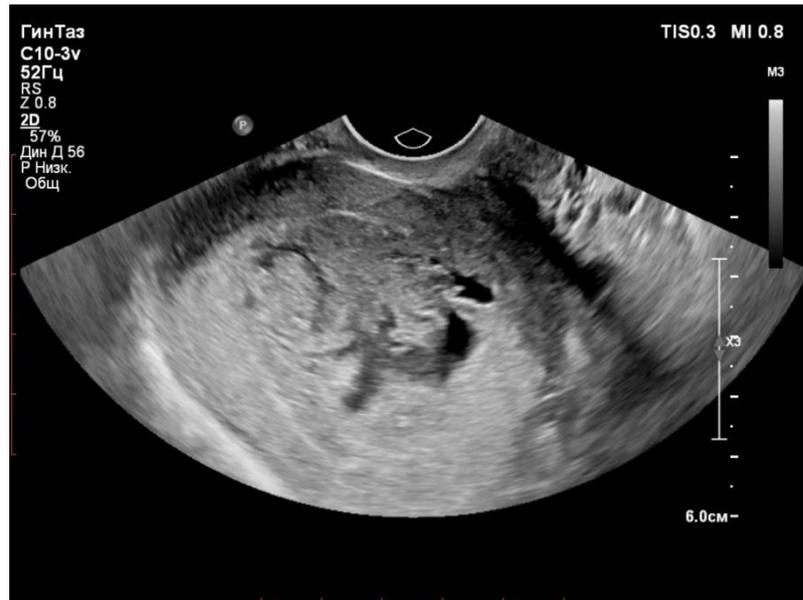


Рисунок 34 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Опухоль выходит за пределы слизистой тела матки



Рисунок 35 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Опухоль выходит за пределы слизистой тела матки

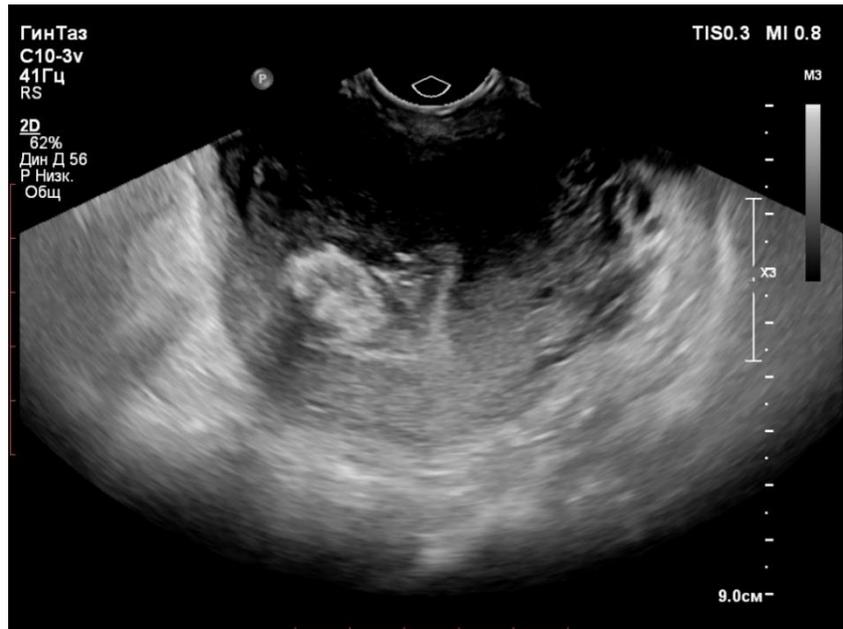


Рисунок 36 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия

В полости матки определяется образование с неравномерной неоднородной эхогенностью, распространяющееся на миометрий

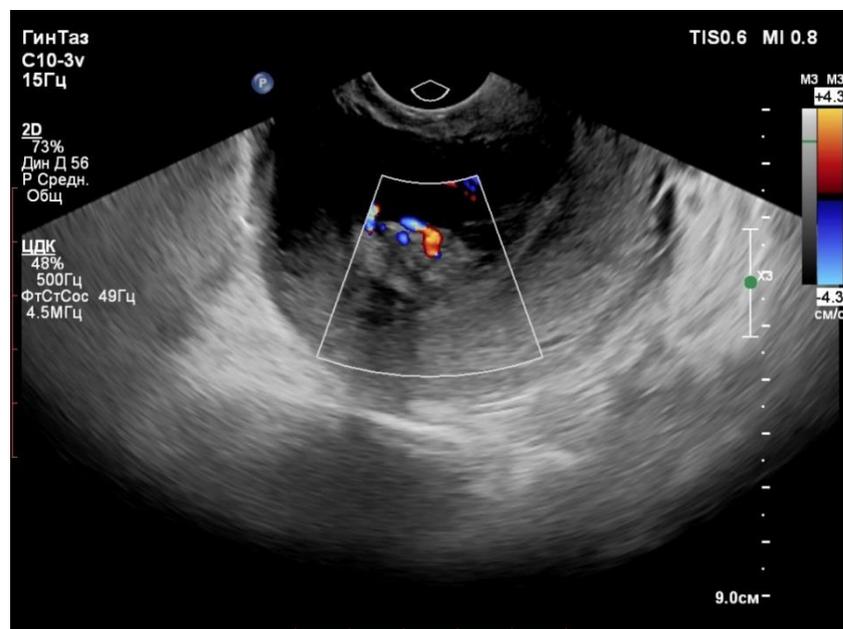


Рисунок 37 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия

Цветовая оценка при PD-картировании опухоли (рисунок 36) соответствует 3 баллам

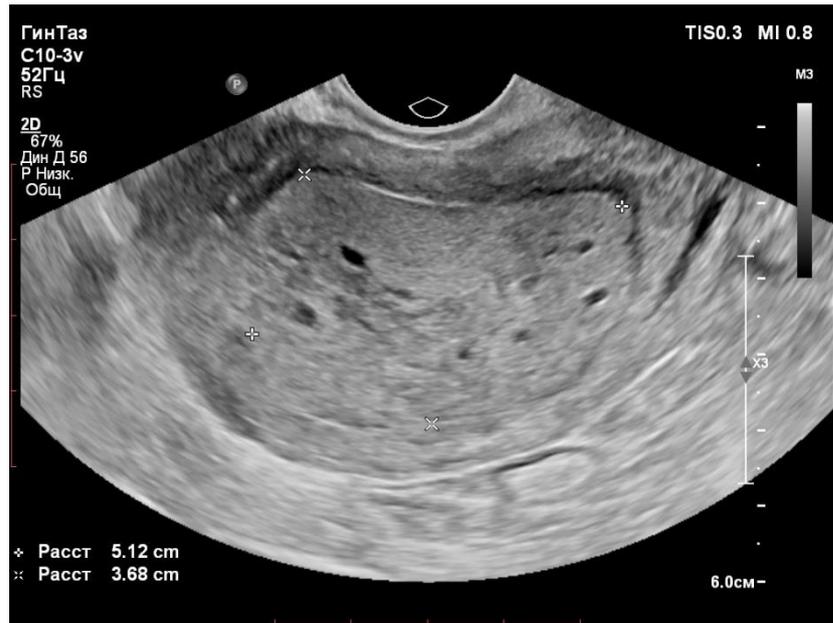


Рисунок 38 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Опухоль сравнительно больших размеров (51x37 мм), соответствует всем критериям IETA в отношении карциномы

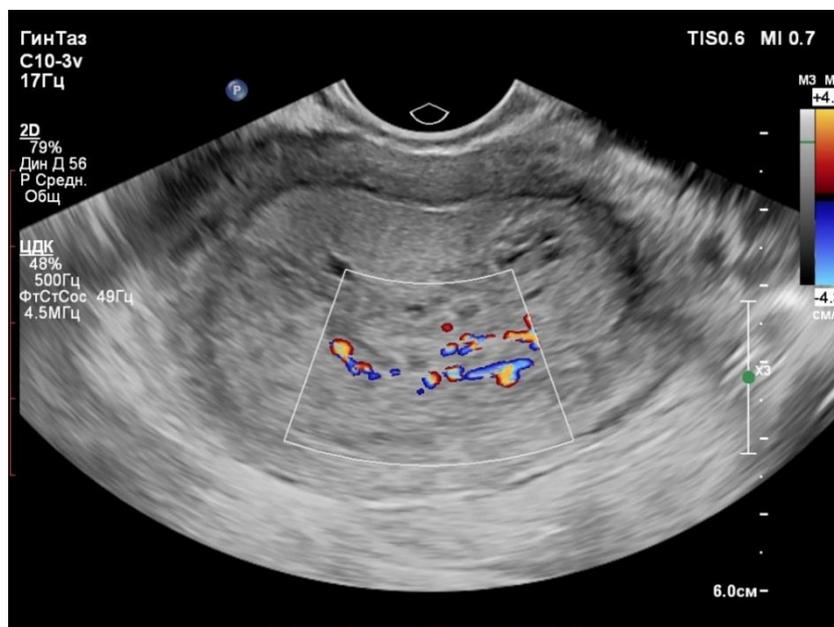


Рисунок 39 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Цветовая оценка при PD-картировании опухоли (рисунок 38) соответствует 4 баллам

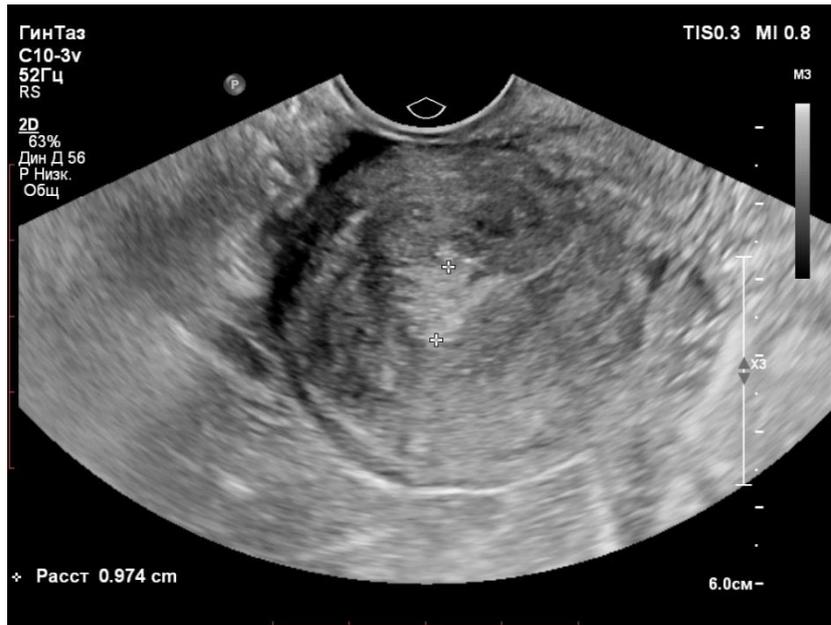


Рисунок 40 – 2D трансвагинальная эхография
 Карцинома эндометрия
 Соединение эндометрия и миометрия прерывистое
 Обнаружение патологических очагов в миометрии

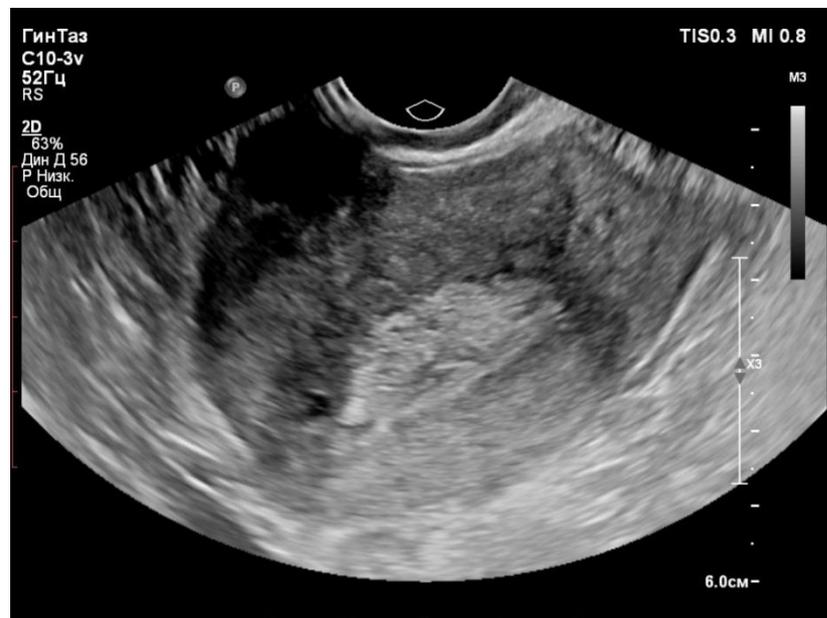


Рисунок 41 – 2D трансвагинальная эхография
 Карцинома эндометрия
 Локальная неравномерная неоднородная эхогенность с образованием кист
 Обнаружение патологических очагов в миометрии



Рисунок 42 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Образования с неравномерной неоднородной эхогенностью без кист

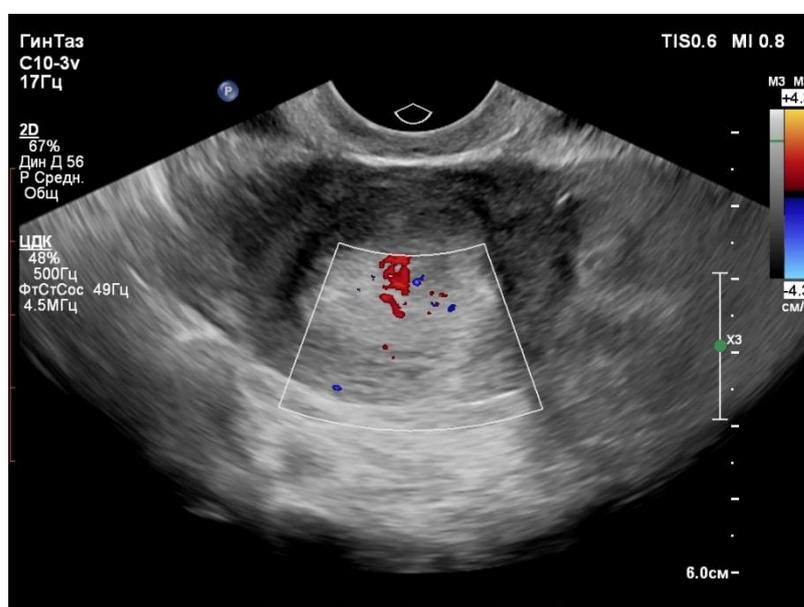


Рисунок 43 – 2D трансвагинальная эхография
Карцинома эндометрия
Цветовая оценка при PD-картировании опухоли (рисунок 42) соответствует 4 баллам

Особого внимания заслуживают результаты цветового доплеровского картирования с помощью энергетического доплера у пациенток с аденокарциномой эндометрия. Известно, что злокачественной трансформации характерно появление локусов патологической неоваскуляризации [8, 116]. Также на этом основана система IETA, в которой внутриэндометриальный кровоток оценивается от 1 (отсутствие локусов) до 4 баллов (выраженное окрашивание) [171].

Многие исследователи для качественной интерпретации результатов PD используют следующую терминологию:

- один доминирующий сосуд с наличием/отсутствием разветвления;
- множество доминирующих сосудов с наличием/отсутствием разветвления;
- хаотично расположенные сосуды;
- зоны с плотно концентрированными или окрашенными сосудами [106, 134, 153].

Для объективной оценки прогностического значения PD-картирования эндометрия при его малигнизации нами проведен анализ результатов данного метода у пациенток с гиперплазией без атипии и аденокарциномой слизистой тела матки, находящихся в постменопаузе (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты PD-картирования эндометрия у пациенток с гиперплазией без атипии и аденокарциномой в постменопаузе

Показатель PD-картирования	Гиперплазия	Аденокарцинома	P
Индекс васкуляризации, VI	0,51 (0,21-1,79)	11,83 (3,27-23,11)	<0,001
Индекс поток, FI	23,56 (20,92-28,75)	33,26 (26,54-38,14)	<0,01
Васкуляризационно- поточковый индекс, VFI	0,13 (0,06-0,44)	3,72 (1,09-10,34)	<0,001

Как следует из таблицы 15, в отношении дифференциации доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия все параметры PD имели статистически значимый потенциал. Однако максимальная прогностическая ценность была получена для VI и VFI. Установлено, что чувствительность этих параметров для прогнозирования аденокарциномы эндометрия составила 90,5%, а специфичность – 78,9%.

Качественный анализ PD-картирования эндометрия у пациенток с аденокарциномой слизистой тела матки обнаружил определенные закономерности:

- 1) для начальных форм рака отсутствуют какие-либо изменения в васкуляризации эндометрия;
- 2) патогномичным критерием малигнизации (абсолютно нехарактерным для доброкачественной гиперплазии) следует считать обнаружение аномальных локусов неоваскуляризации; они могут быть представлены как хаотично расположенными сосудами, так и зонами с плотно концентрированными или окрашенными сосудами;
- 3) при распространении злокачественного процесса на миометрий патологический кровоток может выявляться в участках мышечной ткани непосредственно вблизи эндометрия (так называемый «рассыпной» рисунок), а также на некотором расстоянии от соединения эндометрия и миометрия (неоваскуляризация миометрия по типу «мозаики»).

В целом, применение энергетического доплера при подозрении на карциному эндометрия является высокоинформативным методом прогнозирования злокачественного процесса, а минимальная затрата времени на проведение PD-картирования позволяет рекомендовать его в качестве скрининга при обследовании пациенток групп высокого риска. При этом совсем необязательно осуществлять математический подсчет индексов PD, а достаточно выполнить его качественную оценку согласно рекомендациям IETA.

Анализ эхограмм, полученных в результате 3D моделирования, не обнаружил значимых преимуществ трехмерной реконструкции акустического

изображения эндометрия при подозрении на его злокачественную трансформацию. Также, как и при двухмерном режиме в ходе 3D эхографии у пациенток данной группы регистрировалась неоднородность внутренней структуры маточного эха и изрезанность его контуров (прерывистое соединение эндометрия и миометрия). Вероятным клинически незначимым достоинством многоплоскостного сканирования была возможность получения полного объема эндометрия.

3.3.3. Роль трансвагинальной соноэластографии в дифференциации злокачественной и доброкачественной патологии эндометрия у женщин в постменопаузе

В наших исследованиях соноэластография являлась заключительным этапом комплексного ультразвукового обследования пациенток с патологией эндометрия, которое помимо эластографии включало 2D/3D режимы серой шкалы, а также PD-картирование. В качестве метода соноэластографии использовали компрессионную (статическую) эластографию (strain elastography, SE) как наиболее простую и быстровыполнимую методику, при освоении которой (осуществление контроля над давлением датчика на исследуемые ткани) можно избежать ее главного недостатка – операторозависимость [119, 189].

Как было описано в главе 2, основным параметром SE в наших исследованиях являлся индекс деформации или компрессионный индекс (SI), который представляет собой отношение деформации патологической и прилегающей неизменной ткани [70, 125].

Учитывая результаты предшествующих исследований по данному вопросу [174, 200], нашей задачей было дать клиническую оценку SE в возможности дифференциации гиперплазии и карциномы эндометрия.

Про- и ретроспективный анализ результатов соноэластографии показал, что средние значения SI колебались достаточно в широких пределах и определялись гистотипом патологии эндометрия (Таблица 16).

Таблица 16 – Значения компрессионного индекса при различных гистотипах патологии эндометрия

№	Гистотип патологии эндометрия	Компрессионный индекс	P
1	Полип (n=10)	0,6 (0,5-2,40)	1:2:3 >0,05
2	Гиперплазия (n=12)	0,8 (0,30-1,60)	1,2:4 <0,001
3	Атипическая гиперплазия (n=14)	1,6 (0,4-3,2)	3:4 <0,05
4	Карцинома (n=19)	2,0 (0,8-4,0)	

Анализ данных, приведенных в таблице 16, убеждает, что достоверная вероятность различий для SI при различных морфотипах патологии эндометрия зарегистрирована только для карциномы слизистой тела матки ($p < 0,001$; $< 0,05$). Причем наибольшая разница получена при сравнении группы карциномы с группами полипов (на фоне атрофической слизистой) и гиперплазии без атипии ($p < 0,001$). Даже при атипической гиперплазии величины SI, превышая значения для полипов и гиперплазии без атипии, при подсчете оказались не столь высокими, чтобы получить достоверную разницу.

Также установлено, что при значениях компрессионного индекса $> 1,1$ чувствительность соноэластографии в отношении карциномы эндометрия составляет 94,6%, а специфичность – 74,2%; положительная прогностическая ценность – 60,1%, отрицательная прогностическая ценность – 95,9%. Площадь под кривой (AUC) составила 0,943 при пороговом значении 1,1 (Рисунок 44).

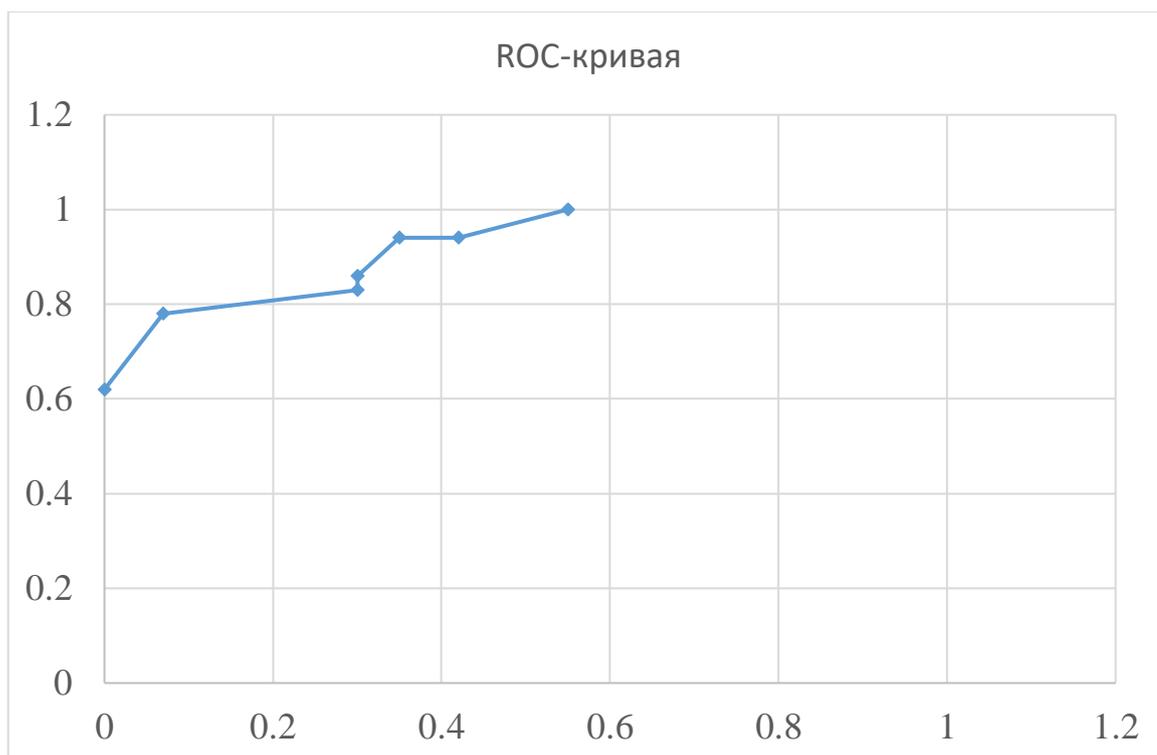


Рисунок 44 –ROC-анализ для определения порогового значения SI в отношении дифференциации карциномы эндометрия от незлокачественных процессов

Определенная закономерность обнаружена при оценке качественной характеристики соноэластограмм у пациенток с различной патологией эндометрия. В частности, образцы эластичности (цветовой гаммы) эндометриальной карциномы и гиперплазии принципиально различались и были распределены в следующем порядке: полипы и гиперплазия эндометрия без атипии в 20 из 22 случаев в совокупности (90,1%) имели тип эластичности 1-2, в то время как 100% эндометриальных карцином демонстрировали типы эластичности 4 или 5 (преобладал насыщенный синий цвет) [70] (Рисунки 45-48).

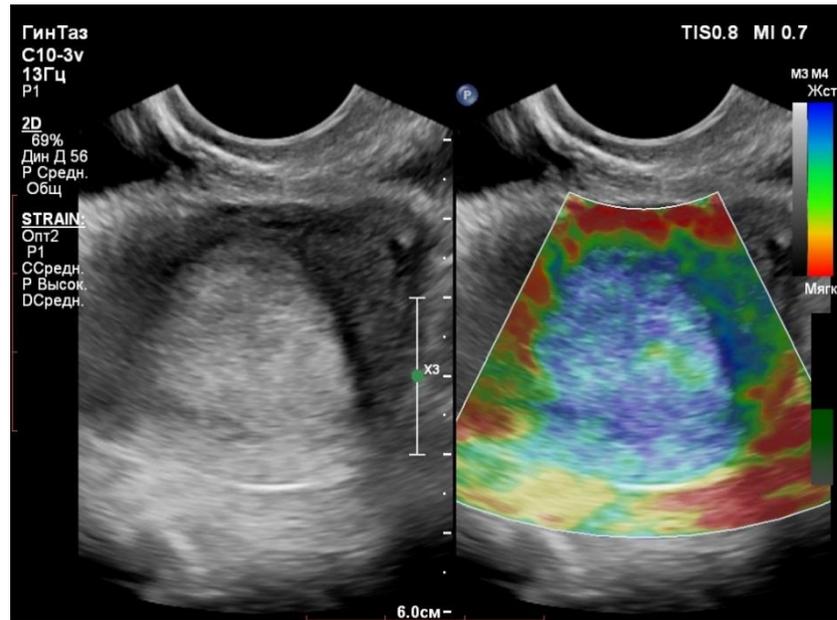


Рисунок 45 – Соноэластография
Карцинома эндометрия

При позиционировании опухоли эндометрия установлен тип эластичности 5 – преобладание насыщенного синего цвета

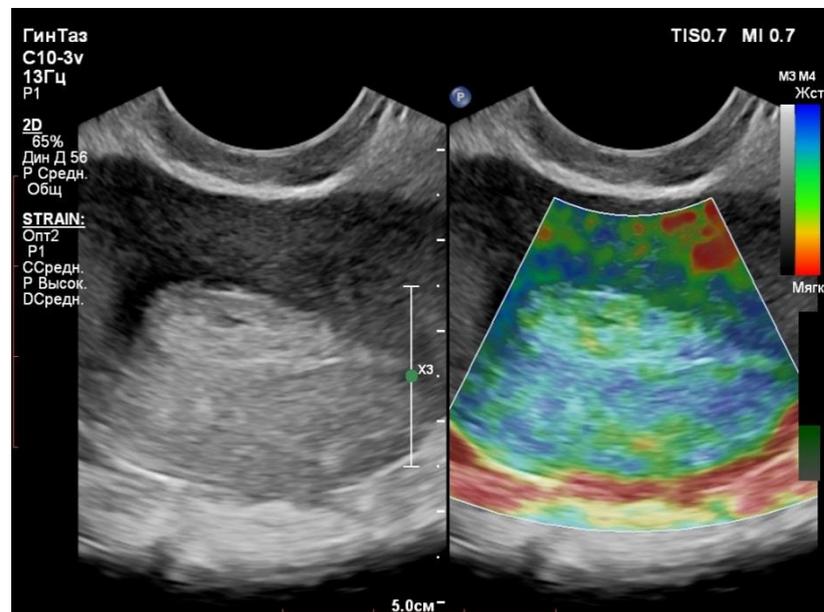


Рисунок 46 – Соноэластография
Гиперплазия эндометрия

У пациентки в менопаузе при 2D эхографии обнаружены признаки гиперплазии эндометрия; результаты соноэластографии впоследствии совпали с данными патологоанатомического исследования (тип – 1-2)

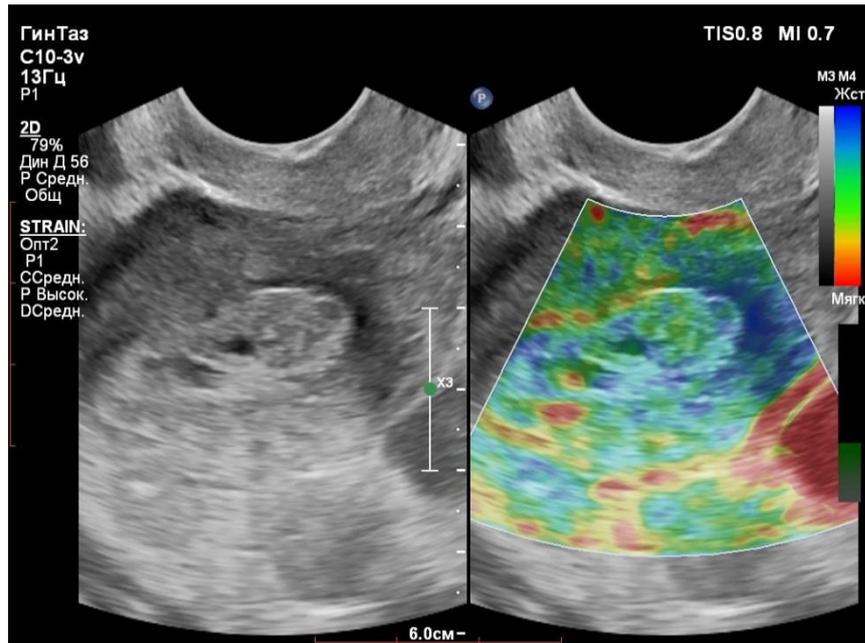


Рисунок 47 – Соноэластография
Полип эндометрия

При 2D эхографии у пациентки в менопаузе заподозрен атипичский полип
эндометрия (гистологически – железистые полипы без атипии)
Тип эластичности 1-2

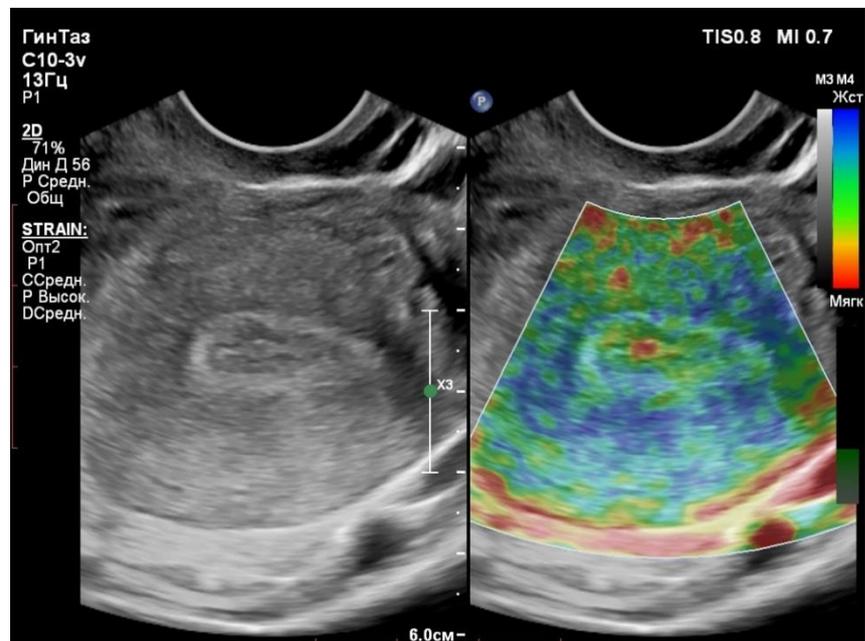


Рисунок 48 – Соноэластография
Полип эндометрия малых размеров имеет тип эластичности 1

Итак, клиническая значимость соноэластографии при патологии эндометрия заключается в том, что данный метод позволяет внести дополнения в систему ИЕТА, чтобы улучшить дифференциацию карциномы эндометрия с другой незлокачественной патологией слизистой тела матки. Возвращаясь еще раз к проблеме целесообразности сложных исследований для диагностики карциномы эндометрия, поскольку только патологоанатомическое исследование полных соскобов эндометрия позволяет вынести окончательный вердикт, определяющий дальнейшую тактику лечения пациенток, следует отметить, что практикующие врач иногда сталкиваются с неординарными обстоятельствами, особенно у женщин в менопаузе, когда осложненная гинекологическая ситуация и/или тяжелая соматическая патология сопряжены с высоким риском хирургического вмешательства и возникает необходимость в уточнении состояния эндометрия до принятия решения о целесообразности оперативного пособия [5,70].

3.3.4. Результаты гистероскопии у пациенток с аденокарциномой эндометрия

Гистероскопическая картина рака эндометрия, начиная с его 1a стадии достаточно типична: эндометрий серого или грязно-серого цвета, может иметь вид папилломатозных разрастаний с очагами кровоизлияний и некроза. Сосудистый рисунок резко выражен. Под давлением тока инстиллируемого раствора раковая ткань легко распадается и крошится [75] (Рисунки 48, 49). Однако в случае преинвазивной карциномы ее макроскопическое изображение совпадает с таковым атипической гиперплазии эндометрия: поверхность слизистой неровная с многочисленными полиповидными структурами на широком основании, имеющими тускло-серый цвет.

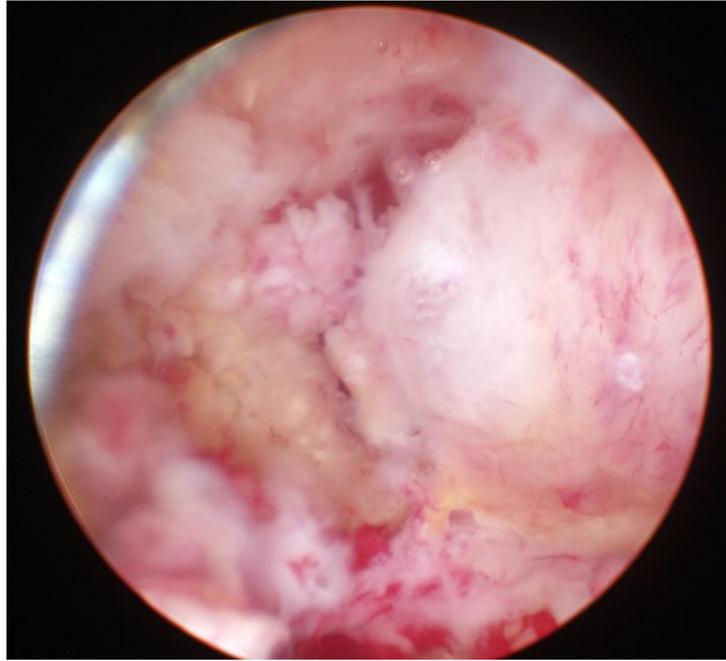


Рисунок 48 – Гистероскопия
Карцинома эндометрия

Основные признаки: поверхность выражено неровная; полиповидные разрастания на широком основании; резко усиленный сосудистый рисунок

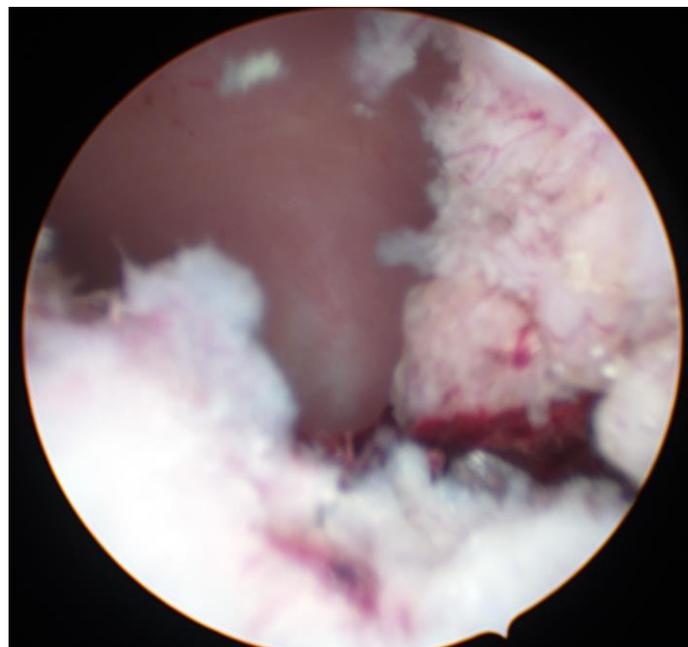


Рисунок 48 – Гистероскопия
Карцинома эндометрия

Основные признаки: поверхность выражено неровная; папилломавидные разрастаниями различной величины; очаги кровоизлияний и некроза

В таблице 17 приведена частота регистрации патогномоничных гистероскопических признаков аденокарциномы эндометрия.

Таблица 17 – Частота выявления прогностических эндоскопических признаков аденокарциномы эндометрия (n=19)

Эндоскопический признак	Частота обнаружения n (%)*
Поверхность выражено неровная	16 (84,2%)
Поверхность умеренно неровная	3 (15,8%)
Цвет серый или грязно-серый	19 (100%)
Папилломатозные разрастаниями различной величины	16 (84,2%)
Резко усиленный сосудистый рисунок	19 (100%)
Очаги кровоизлияний и некроза	16 (84,2%)
Ткань легко распадается и крошится	16 (84,2%)
Полипозидные разрастания на широком основании	3 (15,8%)

*имело место сочетание признаков

Как уже было сказано, гистероскопическая картина аденокарциномы эндометрия достаточно типична и не вызывает каких-либо трудностей. В то же время следует признать, что в подобных ситуациях задача гистероскопии не установить диагноз, а осуществить мониторинг хирургического вмешательства (кюретажа) во избежание различного рода осложнений оперативного пособия, в том числе перфорации матки – наиболее частого осложнения внутриматочных манипуляций при аденокарциноме эндометрия [25].

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В количественном отношении внутриматочные операции всегда составляли и продолжают составлять основу гинекологической хирургии. Если в прошлом они, как правило, ограничивались отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой матки и диагностической гистероскопией, то сегодня внутриматочная хирургия – это целый комплекс оперативных пособий, направленных, главным образом, на минимизацию травмы хирургического вмешательства.

Несмотря на то, что современная внутриматочная хирургия имеет широкий спектр применения (субмукозная лейомиома, внутриматочные синехии, некоторые пороки развития матки, шеечная беременность, беременность в рубце на матке после кесарева сечения, приращение плаценты и др.), в структуре показаний к внутриматочному вмешательству патология эндометрия занимает лидирующие позиции. Причем эти показания могут носить как «диагностический», так и «лечебный» характер.

Безусловно, наиболее частым показанием к внутриматочному оперативному пособию являются аномальные маточные кровотечения различного генеза, а также маточные кровотечения в постменопаузе. Однако нередки ситуации, когда операции выполняются по результатам методов визуальной диагностики – ультразвукового сканирования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии – то есть, в случаях бессимптомного течения заболевания. В таких ситуациях приоритет эхографии, в том числе, в качестве скрининг-метода не вызывает сомнений.

Необходимо подчеркнуть, что современная ультразвуковая диагностика, основанная на применении сканеров экспертного класса, по своей значимости в оценке состояния эндометрия не уступает МРТ [189, 197]. Этому способствуют как (1) аппаратные технологии, оригинальные для моделей сканеров конкретного

производителя, так и (2) технологии, основанные на совершенствовании природных качеств ультразвука.

Как уже указывалось, в своих исследованиях мы применяли ультразвуковой диагностический сканер фирмы Philips (модель EPIQ 5G), в котором адаптированы многие пакеты визуализации, улучшающие диагностику состояния внутренних гениталий в целом и эндометрия в частности. Среди них необходимо выделить технологии nSIGHT и iSCAN. Если nSIGHT поддерживает индивидуально настраиваемую функцию многоступенчатого прецизионного формирования луча и позволяет усилить слабые сигналы от тканей, то, работая в паре с nSIGHT технология iSCAN оптимизирует это усиление [5].

В целом система EPIQ CVx работает на базе искусственного интеллекта, благодаря которому выполняется автоматическая оптимизация частотных характеристик ультразвука и, соответственно, обеспечивается получение изображений высокого качества.

Что касается совершенствования природных качеств диагностического ультразвука, то кратко их можно сформулировать следующим образом.

1. Давно доказано, что основное достоинство трансвагинальной эхографии – это применение трансдюсеров с высокой частотой ультразвуковых колебаний, соответственно, с высокой разрешающей способностью. Последняя, как известно, находится в прямо пропорциональной зависимости с частотой колебаний ультразвука [78]. Если на этапе становления влагалищной эхографии поставлялись датчики с постоянной частотой колебаний, то в современных аппаратах имеется возможность регулировки частоты ультразвука (от 6 до 8 МГц), что по сути позволяет варьировать разрешением в зависимости от задач исследования [85].

2. Многомерная реконструкция (моделирование) ультразвукового изображения. При анализе состояния эндометрия многоплановая ультрасонография дает представление о полном его объеме в одном изображении, что значительно улучшает восприятие анатомо-топографических соотношений полости матки и патологических структур (в этом контексте, полипов эндометрия).

3. Цветовое доплеровское картирование с использованием высокочувствительного энергетического доплера позволяет регистрировать локусы неоангиогенеза в эндометрии, что в большинстве наблюдений указывает на злокачественный процесс.

4. Ультразвуковая эластография или визуальное отображение эластичности/жесткости путем их локальной деформации посредством дозированной компрессии или вибрации [11, 20, 53, 120]. Данный метод также, как и PD-доплер является хорошим инструментом для дифференциации доброкачественных и злокачественных патологий [82, 191].

Долгое время главными акустическими маркерами патологии эндометрия считались: (а) переднезадний размер (толщина) маточного эха (в репродуктивном периоде в соответствии с фазой менструального цикла, а в постменопаузе – с ее длительностью) и (б) качественная интерпретация срединной структуры матки. В 2010 г. экспертной группой авторов по Международному анализу опухолей эндометрия (International Endometrial Tumor Analysis, IETA) представлены детальные рекомендации по систематизации и количественной оценке акустического отражения от эндометрия и стенок полости матки, в которых также приведена терминология сонографических особенностей эндометрия и внутриполостной патологии [5, 70, 167, 171].

По сути в рекомендациях IETA заложены уже известные и апробированные положения, однако экспертами группы IETA они были систематизированы в единое целое с использованием различных вариантов ультразвуковых характеристик эндометрия [188].

Нами использованы рекомендации IETA у пациенток с различной патологией эндометрия, а также атрофической слизистой у женщин в постменопаузе. Естественно, что в первую очередь интересовала возможность прогнозирования гистологического предрака эндометрия – атипической гиперплазии и карциномы эндометрия.

Ретроспективный анализ полученных результатов показал, что по количественным показателям IETA не удается дифференцировать атипическую гиперплазию (EIN) и гиперплазию эндометрия без атипии, так как различия в толщине эндометрия у пациенток с EIN и гиперплазией эндометрия были недостоверными ($p > 0,05$). Лишь в 34,3% у пациенток с EIN эндометриально-миометриальная зона характеризовалась неровностью, а срединная линия не определялась ($p > 0,05$). В отношении прогнозирования EIN следует выделить такой качественный признак как неравномерная неоднородная эхогенность без кист в менопаузе. В наших исследованиях он обнаруживался в 100% наблюдениях атипической гиперплазии и никогда при гиперплазии без атипии (только у женщин в постменопаузе). Меньшая ценность в прогнозировании EIN отмечена в характеристике цветового картирования эндометрия с помощью энергетического доплера: в отличие от гиперплазии без атипии для атипической гиперплазии была характерна регистрация минимального цветового сигнала или умеренного окрашивания (2-3 балла) в 71,2% и 80% в репродуктивном периоде/пременопаузе и постменопаузе соответственно.

В отношении 3D моделирования ультразвуковых изображений гиперплазированного эндометрия в литературе имеется немало работ, большинство из которых свидетельствует о получении качественно новой информации с помощью многомерной реконструкции в сравнении с 2D эхографией [15, 27].

Действительно, как показали наши исследования 3D трансвагинальная эхография в оценке состояния эндометрия в целом и диагностике гиперплазии эндометрия в частности имеет определенные преимущества в сравнении с 2D режимом. Во-первых, 3D реконструкция маточного эха позволяет получить полный объем данных, включающий изображение всего эндометрия от области внутреннего зева до проекции трубных углов матки с захватом большей части миометрия. Во-вторых, с помощью полного объема эндометрия (3D) удастся более точно в сравнении с 2D методом определить толщину эндометрия – наиболее

значимый ультразвуковой маркер патологии эндометрия в постменопаузе. В прежних публикациях акцентировано внимание на определенных сложностях точного измерения толщины эндометрия в ходе 2D эхографии если имеется сопутствующая патология миометрия. Однако в наших исследованиях подобные трудности не отмечены. Возможным объяснением такой ситуации могут быть: (1) использование современного ультразвукового сканера, относящегося к диагностическим приборам экспертного класса и (2) выборка пациентов – в исследование не были включены женщины с большим количеством узлов лейомиомы и/или лейомиомой матки больших размеров, акустическое отражение от которых «наслаивается» на маточное эхо.

Единственным преимуществом 3D реконструкции в сравнении с 2D эхографией у пациенток с гиперплазией эндометрия явилось обнаружение ассиметричного утолщения слизистой тела матки (нерегистрируемого на двумерных эхограммах), что при последующей гистероскопии подтвердило предварительный ультразвуковой диагноз «очаговая гиперплазия эндометрия».

Принципиальных различий в характеристике аномальных цветовых локусов в ходе PD-картирования эндометрия с помощью 2D и 3D ангиоэхографии при гистологически верифицированной атипической гиперплазии эндометрия не установлено. В то же время, более распространенная картина внутриэндометриального кровотока, создаваемая трехмерным моделированием цветовой карты эндометрия, позволила у 4 из 22 (18,2%) пациенток с EIN идентифицировать дополнительные аномальные цветовые сигналы.

Ретроспективный сравнительный анализ результатов 2D и 3D эхографии с учетом системы IETA показал, что в совокупности клинически значимых преимуществ мультиплоскостной реконструкции ультразвуковых изображений в сравнении с двухмерным методом у пациенток с гиперплазией эндометрия и EIN не обнаружено. Логично, что для атрофии эндометрия (констатация тонких ровных контуров слизистой с цветовой оценкой 1 балл) сложно ожидать получение новой информации при 3D моделировании, то для патологии эндометрия ожидалось иные

результаты. Ведь в предшествующих публикациях по данной тематике [27] авторы убеждали в обратном, отдавая предпочтение 3D эхографии. Анализируя эти разночтения, можно лишь предположить, что в указанных исследованиях применялись сканеры более «низкого» класса с одной стороны, а с другой – в отличие от предыдущих работ наше исследование осуществлялось с использованием комплексной оценки, предложенной экспертами ИЕТА.

Согласно патологоанатомической классификации опухолей женских гениталий (ВОЗ, 2020) полип эндометрия – доброкачественное образование с неясной этиологией, характеризующееся неорганизованной пролиферацией эндометриальных желез и измененной стромой [124]. С гистопатологических позиций полипы отличает признак органоидности – наличие сосудистой ножки (тонкого основания), которое позволяет идентифицировать полип от окружающего эндометрия [28]. Эндометриальные полипы часто протекают бессимптомно и выявляются с помощью эхографии или МРТ. Однако в практике нередки ситуации, когда заключения ультразвукового сканирования и гистероскопии, подтвержденного патологоанатомическим исследованием не соответствуют друг другу – то есть, внутриматочное вмешательство выполнено безосновательно. Поэтому крайне важно обсудить вопросы сонографической диагностики полипов эндометрия.

С момента становления гинекологической ультрасонографии установлено, что ведущим акустическим признаком полипа эндометрия является обнаружение в проекции маточного эха образования округлой или овальной формы со средней или высокой эхоплотностью [3, 27, 40]. (Однако главное условие – описываемое образование должно было идентифицироваться отдельно от контуров эндометрия [22, 46]. Такую задачу облегчает проведение ультразвукового исследования в ранней фолликулярной фазе менструального цикла, когда окружающий эндометрий имеет низкую звукопоглощаемость. Понятно, что в менопаузе данный фактор не имеет значения.

Также, как и при гиперплазии слизистой тела матки анализ результатов эхографии при полипах эндометрия осуществляли в соответствии с рекомендациями IETA. В ходе этого анализа разработаны ряд акустических особенностей различных гистотипов полипов эндометрия. Справедливо признать, что это не имеет клинического значения, поэтому остановимся на обсуждении других аспектов ультразвуковой диагностики полипов слизистой тела матки.

С помощью двухмерного метода, используя специальные аппаратные режимы оптимизации ультразвукового изображения, полипы эндометрия нами диагностированы в 98,7% (74 из 75) наблюдений, что в последующем нашло подтверждение в ходе гистероскопии и патологоанатомического исследования. В одном наблюдении полип эндометрия не то что был не диагностирован, а лишь возникли сомнения в оценке серии ультразвуковых изображений. Постфактум – полип эндометрия сравнительно малых размеров, локализованный в проекции устья маточной трубы. Именно в этом случае применение 3D трансвагинальной эхографии, способствующей получению полного объема информации о состоянии слизистой тела матки, включая трубные углы, а также часть прилегающего миометрия позволила разрешить сомнения.

В ряде публикаций [15, 27, 185] указывается, что многоплоскостная реконструкция сканограмм способствует значительному увеличению диагностических возможностей УЗИ при полипах эндометрия. В наших исследованиях данный постулат не нашел своего подтверждения. Поэтому мы считаем, что 3D эхография не повышает точность диагностики полипов эндометрия, а улучшает восприятие топографо-анатомических взаимоотношений внутриполостных образований (в том числе полипов) со стенками полости матки.

Безусловно, возможность неинвазивной догистологической диагностики карциномы эндометрия представляет один из наиболее важных медико-социальных аспектов гинекологии в целом. Несмотря на то, что многие авторы совершенно справедливо полагают, что это не имеет клинического значения, поскольку решающий диагноз устанавливается на основании

патологоанатомического исследования, поиск прогностических ультразвуковых маркеров рака эндометрия не прекращается до настоящего времени.

Также, как и в наблюдениях незлокачественных процессов у пациенток с карциномой эндометрия анализ результатов эхографии осуществлялся по системе IETA. В ходе данного анализа установлено следующие патогномоничные ультразвуковые маркеры эндометриальной карциномы:

- соединение эндометрия и миометрия прерывистое (или неровность контуров эндометрия) – 89,5%;
- неравномерная неоднородная эхогенность (маточное эхо имеет выраженную неоднородную структуру) – 89,5%;
- выявление крупных неоднородных эхоплотных сигналов за пределами слизистой тела матки (распространение патологического процесса в миометрий) – 84,2%.

Вместе с тем, ретроспективный анализ, сопоставленный с результатами патологоанатомического исследования показал, что для внутриэпителиальной аденокарциномы эндометрия отсутствуют специфические ультразвуковые признаки. У этих больных обнаруживается только патологическое утолщение маточного эха.

В отношении дифференциации доброкачественных и раковых процессов в эндометрии с помощью ультразвукового сканирования следует остановиться на возможностях чувствительного энергетического доплера. Цель его применения в подобных ситуациях – обнаружить локусы неоангиогенеза – одного из наиболее важных эхографических маркеров аденокарциномы эндометрия (известно, что для злокачественной опухоли любой локализации характерны аномальные сигналы неоваскуляризации [8, 116]. PD-картирование внутриэндометриального кровотока также является обязательным компонентом системы IETA, согласно которой кровотоки оцениваются от 1 (отсутствие локусов) до 4 баллов (выраженное окрашивание) [171].

Результаты PD-картирования внутриэндометриального кровотока оценивают, как по качественным, так и количественным характеристикам.

Качественная интерпретация карты энергетического доплера основывается на следующих принципах:

- один доминирующий сосуд с наличием/отсутствием разветвления;
- множество доминирующих сосудов с наличием/отсутствием разветвления;
- хаотично расположенные сосуды;
- зоны с плотно концентрированными или окрашенными сосудами [106, 134, 153].

Для количественного анализа результатов PD-картирования мы применяли стандартные характеристики доплеровского сигнала: (1) индекс васкуляризации (Vascular index, VI), отражающий количество сосудов во всем объеме ткани; (2) индекс потока (Flow index, FI) – индекс интенсивности кровотока; (3) васкуляризационно-поточковый индекс (Vascular flow index, VFI), совокупный индекс, определяющий одновременно количество сосудов и величину кровотока (VI x FI) [4, 114].

Надо признать, что основное достоинство PD-картирования внутриэндометриального кровотока – осуществить дифференциальную диагностику между гиперплазией без атипии и аденокарциномой слизистой тела матки у пациенток в постменопаузе. Как показали наши исследования, в этом отношении все количественные показатели энергетического доплера отличает статистическая достоверность ($p < 0,01$). Однако наибольшее прогностическое значение имеют индекс васкуляризации и васкуляризационно-поточковый индекс. В частности, средний VI для гиперплазии без атипии составил 0,51, а для аденокарциномы – 11,83; для VFI эти значения равнялись 0,13 и 3,72 соответственно. В целом, совокупная чувствительность VI и VFI для прогнозирования аденокарциномы эндометрия достигла 90,5%, а специфичность – 78,9%.

Тем не менее, не стоит воспринимать PD-картирование внутриэндометриального кровотока у пациенток с аденокарциномой эндометрия как некую основу неинвазивной (догистологической) диагностики рака слизистой тела матки. Во-первых, для начальных форм аденокарциномы не характерны какие-

либо изменения в васкуляризации эндометрия. Во-вторых, локусы неоваскуляризации удается идентифицировать, как правило, у пациенток с «типичной» ультразвуковой картиной аденокарциномы эндометрия в режиме серой шкалы. Справедливо заметить, что в сравнении с режимом серой шкалы PD-картирование позволяет более точно оценить распространение опухолевого процесса за пределы слизистой тела матки. В таких случаях аномальный кровоток обнаруживается в участках мышечной ткани непосредственно вблизи эндометрия (так называемый «рассыпной» рисунок), а также на некотором расстоянии от соединения эндометрия и миометрия (неоваскуляризация миометрия по типу «мозаики»).

Ретроспективный анализ результатов энергетического доплера при карциноме эндометрия показал, что у этих пациенток нет необходимости осуществлять математический подсчет индексов PD, достаточно выполнить качественную (бальную) оценку кровотока в соответствии с рекомендациями IETA. Это существенно снижает временные затраты на проведение исследования и поэтому PD-картирование маточного эха может применяться в качестве скрининга при обследовании пациенток групп высокого риска по развитию рака слизистой тела матки.

При сравнении результатов 2D и 3D эхографии у пациенток с аденокарциномой эндометрия нами не обнаружено каких-либо значимых различий в оценке ультразвуковых изображений. И при двухмерном режиме, и при трехмерной реконструкции регистрировали неоднородность внутренней структуры маточного эха в сочетании с неровностью его контуров (прерывистое соединение эндометрия и миометрия). Возможность получения полного объема эндометрия при многомерном моделировании эндометрия никак не влияло на окончательную интерпретацию сканограмм.

В последние годы в литературе широко обсуждается перспективность применения ультразвуковой эластографии – соноэластографии, которая способна отображать эластичность/жесткость биологических тканей посредством их

локальной деформации с помощью дозированной компрессии или вибрации [11, 20, 53, 120].

В наших исследованиях соноэластография выполнялась на последнем этапе комплексного ультразвукового исследования у пациенток с патологией эндометрия. Причем мы использовали компрессионную (статическую) эластографию (SE). Выбор данной методики был обоснован рядом причин. Во-первых, SE является наиболее простой и быстровыполнимой методикой. Во-вторых, в используемом нами сканере трансвагинальный трансдьюсер не адаптирован к применению динамической эластографии; использование же абдоминальных датчиков для оценки состояния эндометрия существенно снижает ценность ультразвукового сканирования в целом. Наконец, до начала настоящего исследования нами накоплен достаточный опыт по использованию статической соноэластографии, который позволил нивелировать главный недостаток SE – операторозависимость [119, 189].

Основным параметром SE в наших исследованиях был индекс деформации или компрессионный индекс (SI).

В отношении SE нами ставилась задача не столько изучить перспективы данного метода в оценке патологии эндометрия как таковой, сколько в прогностической значимости соноэластографии дифференцировать гиперплазию и карциному эндометрия. Здесь нами получены ожидаемые результаты, сопоставимые с литературными данными [174, 200], а именно:

- 1) только для эндометриальной карциномы зарегистрирована достоверная вероятность различий SI;
- 2) даже для атипичической гиперплазии величины SI, превышая значения, установленные для полипов и гиперплазии без атипии, оказались не столь высокими, чтобы получить достоверную разницу;
- 3) при значениях компрессионного индекса $>1,1$ чувствительность соноэластографии в отношении карциномы эндометрия составляет 94,6%, а

специфичность – 74,2%; положительная прогностическая ценность – 60,1%, отрицательная прогностическая ценность – 95,9%.

Как и при PD-картировании, были установлены особенности цветовой гаммы эластограмм для доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия, которые также принципиально отличались в зависимости от характера патологии. В частности, доброкачественные изменения (полипы и гиперплазия эндометрия без атипии) в 90,1% наблюдений имели тип эластичности 1-2, в то время как 100% эндометриальных карцином демонстрировали типы эластичности 4 или 5 (преобладал насыщенный синий цвет) [70].

Оценивая полученные результаты, следует констатировать, что применение соноэластографии позволяет внести дополнения в систему IETA с целью повышения качества дифференциальной диагностики между аденокарциномой эндометрия и любой другой незлокачественной патологией слизистой тела матки.

В главе 3 представлены аспекты гистероскопической диагностики различных состояний эндометрия у обследованных пациенток, выделена прогностическая значимость наиболее важных эндоскопических маркеров конкретной нозологии. Однако в наших исследованиях гистероскопия применялась больше как метод визуальной (макроскопической) верификации ультразвуковых данных. Поэтому нет необходимости детально обсуждать ее аспекты.

Обобщая результаты проведенного нами исследования, необходимо подчеркнуть, что несмотря на технический прогресс в производстве ультразвуковой диагностической аппаратуры, совершенствование подходов к интерпретации данных эхографии, появление новых высокоинформативных технологий, улучшающих качество ультразвуковых изображений, заключение сонографии, как, впрочем, и МРТ, не является основанием для установления окончательного диагноза и, следовательно, выбора метода лечения. Только патологоанатомическое исследование полного соскоба и/или резецированных фрагментов эндометрия позволяет вынести окончательный вердикт, определяющий дальнейшую тактику лечения пациентов. Вместе с тем, в практике

встречаются эксклюзивные ситуации, когда-либо осложненная гинекологическая ситуация, либо тяжелая соматическая патология, либо их сочетание требуют взвешенной оценки целесообразности рисков хирургического вмешательства. Именно в таких ситуациях становится оправданным проведение целого комплекса предоперационных исследований, уточняющих правильность выбора решения.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный нами дифференцированный подход к оценке результатов комплексного ультразвукового исследования (2D/3D трансвагинальная эхография, энергетический доплер, соноэластография), верифицированных патологоанатомическим исследованием, позволил с клинических позиций оценить значение современной ультразвукографии в диагностике патологии эндометрия и внести коррективы в известную систему IETA.
2. Прогностическим ультразвуковым критерием атипичной гиперплазии эндометрия в постменопаузе является неравномерная неоднородная эхогенность маточного эха без образования кист, который обнаруживается в 100% наблюдений при EIN и абсолютно нехарактерен для гиперплазии эндометрия без атипии.
3. В подавляющем большинстве наблюдений (98,7%) 3D трансвагинальная эхография в сравнении с 2D методом не повышает точность диагностики полипов эндометрия, а улучшает восприятие топографо-анатомических взаимоотношений внутриматочных образований со стенками полости матки.
4. В отношении дифференциации доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия все параметры энергетического доплера имеют статистически значимый потенциал ($p < 0,05$). Однако максимальная прогностическая ценность была получена для индекса васкуляризации и васкуляризационно-поточного индекса. Чувствительность этих индексов для прогнозирования аденокарциномы эндометрия составила 90,5%, а специфичность – 78,9%.
5. Применение соноэластографии позволяет внести дополнения в систему IETA с целью повышения качества дифференциальной диагностики между аденокарциномой эндометрия и любой другой незлокачественной патологией слизистой тела матки.
6. Соноэластография не способствует дифференциации гиперплазии без атипии и атипичной гиперплазии эндометрия ($p > 0,05$). В то же время, данный метод с

высокой вероятностью позволяет прогнозировать эндометриальную аденокарциному. При значениях компрессионного индекса $>1,1$ чувствительность соноэластографии в отношении карциномы эндометрия составляет 94,6%, а специфичность – 74,2%; положительная прогностическая ценность – 60,1%, отрицательная прогностическая ценность – 95,9%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для внутриэпителиальной аденокарциномы эндометрия отсутствуют специфические ультразвуковые признаки, ее акустическая картина не отличается от таковой гиперплазии эндометрия. В соответствии с системой IETA прогностическими эхографическими критериями инвазивной карциномы эндометрия в режиме серой шкалы с вероятностью до 90% являются:

- прерывистое соединение эндометрия и миометрия;
- неравномерная неоднородная эхогенность маточного эха;
- обнаружение неоднородных эхоплотных сигналов различной величины за пределами слизистой тела матки.

При обнаружении «типичной» ультразвуковой картины аденокарциномы эндометрия исследование следует дополнить PD-картированием срединной структуры матки. При этом достаточно выполнить его качественную (бальную) оценку в соответствии с рекомендациями IETA, что существенно снижает временные затраты на проведение исследования и может быть использовано в скрининговых обследованиях пациенток групп высокого риска по развитию рака слизистой тела матки.

В ходе качественного анализа PD-картограмм эндометрия при подозрении на аденокарциному слизистой тела матки необходимо учитывать следующее:

- для начальных форм рака отсутствуют какие-либо изменения в васкуляризации эндометрия;
- патогномичным критерием малигнизации следует считать обнаружение аномальных локусов неоваскуляризации, которые могут быть представлены как хаотично расположенными сосудами, так и зонами с плотно концентрированными или окрашенными сосудами;
- при распространении злокачественного процесса на миометрий патологический кровоток выявляется в мышечной ткани непосредственно вблизи эндометрия в

виде «рассыпного» рисунка или на некотором расстоянии от соединения эндометрия и миометрия по типу «мозаики».

Для дифференциации доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия с помощью соноэластографии необходимо учитывать, что 100% эндометриальных карцином демонстрируют типы эластичности 4 или 5 (преобладал насыщенный синий цвет), в то время как доброкачественные процессы (полипы, гиперплазия эндометрия без атипии) более чем в 90% наблюдений имеют тип эластичности 1-2 (зеленый и красный цвета).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

2D – 2 Dimension (изображение в 2х измерениях - плоскость)

3D – 3 Dimension (изображение в 3х измерениях - объем)

ARFI elastography - acoustic radiation force impulse elastigraphy (эластография с использованием акустических радиационных импульсов давления)

CIN – Cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)

ЕАН - Endometrial atypical hyperplasia (эндометриальная атипическая гиперплазия)

ESG - International Endometrial Collaborative Group (международная группа авторов)

EIN – Endometrial intraepithelial neoplasia (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)

FI - flow index (индекс потока)

Full HD – Full High Definition (высокое разрешение: 1920x1080 пикселей и частотой кадров не менее 24\сек)

IEТА - International Endometrial Tumor Analysis (экспертная группа авторов по Международному анализу опухолей эндометрия)

IOТА - International Ovarian Tumor Analysis (экспертная группа авторов по Международному анализу опухолей яичников)

PD – Power Doppler (энергетический доплер)

pSWE - point shear wave elastography (точечная эластография сдвиговой волной)

SE - strain elastography (компрессионная эластография)

SI – strain index (компрессионный индекс)

SWE - shear wave elastography (эластография с использованием скорости сдвиговых волн)

TDI – Tissue Doppler Imaging (доплеровская визуализация тканей)

TE - transient elastography (транзиентная эластография)

VFI - vascularization flow index (индекс потока васкуляризации)

VI - vascularization index (индекс васкуляризации)

WHO – World Health Organization (Всемирная организация здравоохранения)

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

МГТ – Менопаузальная гормональная терапия

МКБ - Международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

М-эхо – срединная структура матки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦДК - Цветовое доплеровское картирование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? / Л.В. Адамян, Н.С. Мельников, В.Н. Касян // Проблемы репродукции. — 2019. — №2. — С.113-119.
2. Алиева, Ф.Т. Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин // Лечащий врач. — 2022. — №12. — С.41-43.
3. Ампилогова, Э.Р. Возможности ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия / Э.Р. Ампилогова, А.Е. Солопова, А. Д. Макацария // Врач. — 2007. — №4. — С.45.
4. Анисимов, А.В. VOCAL – количественный анализ в трехмерной эхографии / А.В. Анисимов // SonoAce Ultrasound. — 2010. — №21. — С.89-95.
5. Аномальные маточные кровотечения. Анализ результатов ультрасонографии по системе IETA / А.И. Давыдов, М.Р. Грибова, М.Ф. Дорфман, Р.А. Чилова, В.А. Лебедев, М.А. Машина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №2. — С.69-76.
6. Ассоциация полиморфизма RS2498796 гена акт1 с риском развития гиперплазии эндометрия у женщин / Р.И. Габидуллина, Ф.Р. Нухбала, Г.А. Смирнова, Е.В. Валеева, Г.Х. Гарипова // Практическая медицина. — 2020.— Т.18. — №6. — С.39-42.
7. Вариант RS7579411 гена LHCGR ассоциирован с развитием гиперплазии эндометрия / И.В. Пономаренко, И.В. Батлуцкая, В.С. Орлова, О.А. Ефремова, М.И. Чурносков // Генетика. — 2022. — Т.58. — №9. — С.1068-1073.
8. Возможности комплексного ультразвукового исследования с применением современных методик в диагностике рака эндометрия / Б.А. Минько, М.В. Сальникова, С.М. Гелбутовская, Е.А. Строганов // Лучевая диагностика и терапия. — 2022. — Т.13. — №1. — С.58-69.

9. Возможности применения ARFI – эластографии при диагностике фиброза печени / П.И. Рыхтик, Е.Н. Рябова, И.В. Шатохина, Н.А. Молчанова, С.А. Васенин, Л.В. Шкалова, В.Е. Загайнов // Медицинский альманах. — 2017. — Т.46. — №1. — С.62-65.
10. Возможности применения стратификационной системы O-RADS и ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей яичников / Н.М. Подзолкова, В.Б. Осадчев, К.В. Бабков, Н.Е. Сафонова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т.20. — №6. — С.101-109.
11. Возможности эластографии в дифференциальной диагностике сарком мягких тканей / О.В. Котова, И.Г. Фролова, Ю.И. Тюкалов, С.А. Табакаева, С.А. Величко // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2019. — Т.2. — №1. — С.33-42.
12. Волкова, Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции. — 2012. — №2. — С.57-62.
13. Всемирная организация здравоохранения: база данных: МКБ-11 для статистики смертности и заболеваемости: некоммерч. интернет-версия. — URL:<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1848542315> (дата обращения: 23.04.2022).
14. Высоцкий, М.М. Влияние различных методов хирургического лечения миомы матки на показатели овариального резерва / М.М. Высоцкий, И.И. Куранов, О.Б. Невзоров // Акушерство и гинекология. — 2020. — №5. — С.132-138.
15. Гажонова, В.Е. Трехмерная эхография в диагностике патологии эндометрия и полости матки / В.Е. Гажонова, Е.В. Сокольская, А.В. Зубарев // Ультразвуковая диагностика. — 2002. — №4. — С.152.
16. Гиперплазия эндометрия: возможности лечения, профилактика осложнений, особенности генотипа / Л.А. Озолиня, Л.И. Патрушев, Н.Н. Луценко, Н.Л. Патрушева // Terra Medica. — 2013. — Т.73. — №3. — С.50-51.

17. Гистерорезектоскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов; — Москва: Медицина, 1997. — 180 с. — ISBN 008-6-5423-515. — Текст: непосредственный.
18. Гистероскопия и гистеросальпингография как методы выявления внутриматочной патологии при подготовке пациенток к процедуре ЭКО / Л.С. Целкович, Р.Б. Батлер, М.А. Богданова, О.В. Борисова, Е.П. Шатунова, Т.С. Верховникова, Е.И. Прибыткова, И.Е. Никулина, Т.В. Иванова, О.А. Ильченко, Д.А. Саловаров // Вестник медицинского института Реавиз. — 2018. — №3. — С.12-120.
19. Гормональная терапия у пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии. Иммуногистохимические предикторы эффективности / Л.М. Каппушева, Л.М. Михалева, В.Г. Бреусенко, Г.Н. Голухов, К.Ю. Мидибер, А.Е. Бирюков, А.В. Овчинникова, Д.С. Гуторова, К.В. Щербатюк // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2022. — №5. — С.22-29.
20. Гурбатов, С.Н. Ультразвуковая эластография: аналитическое описание различных режимов и технологий, физическое и численное моделирование сдвиговых характеристик мягких биологических тканей: учебно-методическое пособие / С.Н. Гурбатов, И.Ю. Демин, Н.В. Прончатов-Рубцов. — Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2015 — 115 с. — ISBN 534-64-576-7. — Текст: непосредственный.
21. Давыдов, А.И. IOTA «Simple rules» и энергетический доплер: предикторы ранней диагностики рака яичников / А.И. Давыдов, К.С. Дубровская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — Т.16. — №1. — С.33-37.
22. Давыдов, А.И. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов / А.И. Давыдов, Н.Х. Новрузова, А.Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т.17. — №4. — С.11-24.
23. Давыдов, А.И. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, Н.Х. Новрузова, // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т.15. — №6. — С.52-60.

24. Давыдов, А.И. Оценка овариального резерва после эндохирургических вмешательств на яичниках с использованием высоких энергий / А.И. Давыдов, Р.Д.О. Мусаев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т.10. — №3. — С.56-63.
25. Давыдов, А.И. Принципы лечения пациенток с полипами эндометрия и сопутствующим кандидозным вульвовагинитом / А.И. Давыдов, Н.Х. Новрузова, В.М. Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т.15. — №6. — С.61-68.
26. Давыдов, А.И. Субмукозная миома матки и гиперплазия эндометрия: принципы лечения в репродуктивном периоде / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, Н.Х. Новрузова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №2. — С.129-135.
27. Давыдов, А.И. Трехмерная трансвагинальная эхография в режиме цветового и энергетического доплера: перспективы, возможности, ограничения / А.И. Давыдов, В.Э. Мехдиев, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т.7. — №1. — С.56-64.
28. Диагностика и лечение доброкачественных внутриматочных заболеваний у пациенток в постменопаузе / М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко, Г.Н. Голухов, Ю.А. Голова, И.А. Есипова, А.В. Овчинникова, Д.М. Ляфишева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т.18. — №3. — С.71-79.
29. Диомидова, В.Н. Прогностическое значение количественного показателя модуля упругости Юнга эндометрия при вторичном бесплодии / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.А. Сиordia // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т.19. — №2. — С.22-26.
30. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе / А.Н.Стрижаков, Н.Е.Кушлинский, М.Н.Шахламова, Э.А.Исаева, Е.А.Колосов, Е.Г.Рощина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т.13. — №1. — С.5-14.

31. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев; — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 312 с. — ISBN 978-5-9704-2833-7. — Текст: непосредственный.
32. Железнов, Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия / Б.И. Железнов // Акушерство и гинекология. — 1978. — №3. — С.10-17.
33. Зайцев, А.Н. Ультразвуковая диагностика сарком мягких тканей с использованием функционального сосудистого теста / А.Н. Зайцев, И.И. Семёнов // Медицинская визуализация. — 2019. — Т.23. — №3. — С.126-132.
34. Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности / М.С. Собивчак, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин, М.С. Мухина, А.С. Каурцева // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2022. — №3. — С.89-99.
35. Ильясова, Н.А. Прогнозирование исходов гистерорезектоскопической деструкции эндометрия у больных с гиперплазией эндометрия без атипии / Н.А. Ильясова, В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. — 2020. — Т.26. — №1. — С.18-28.
36. Капитанова, О.В. Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе / О.В. Капитанова, М.А. Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2020. — №3. — С.35-40.
37. Кириллова, Е.Н. Классификации гиперпластических процессов эндометрия: морфологические аспекты / Е.Н. Кириллова, Л.Н. Грищенкова // Репродуктивное здоровье в Беларуси. — 2010. — №6. — С.27-37.
38. Клинико-диагностические маркеры гиперпластических процессов и рака эндометрия / И.В. Тихоновская, И.В. Кузнецова, М.В. Немцова, Е.Г. Рощина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2013. — №12. — С.25-29.
39. Клинические особенности полипов эндометрия в постменопаузе / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, Е.Е. Совейко, Н.П. Чернышова // Врач. — 2021. — №5. — С.39-43.

40. Клиническое значение трансвагинальной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе / Э.А. Исаева, М.Н. Шахламова, М.В. Коваленко, Е.В. Малышева // *Функциональная диагностика*. — 2011. — №1. — С.65.
41. Ключаров, И.В. Краткий очерк о развитии гистероскопии и вкладе отечественных ученых / И.В. Ключаров, А.А. Хасанов, А.И. Ахметзянова // *Дневник казанской медицинской школы*. — 2019. — Т.26. — №4. — С.9-15.
42. Коваленко, Е.П. Взаимосвязь гиперплазии эндометрия и эндокринных нарушений у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста / Е.П. Коваленко // *Таврический медико-биологический вестник*. — 2014. — Т.17. — №3. — С.35-38.
43. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий, индуцированных инсулином, у больных сахарным диабетом / М.М. Лазарев, В.В. Климонтов, А.Ю. Летягин, А.А. Махотин, Д.М. Булумбаева, Е.А. Королева // *REJR*. — 2019. — Т.9. — №3. — С.143-154.
44. Кондриков, Н.И. Патология матки: руководство для врачей / Н. И. Кондриков, И.В. Барина. — Москва: Практическая медицина, 2019. — 348 с. — ISBN 978-5-98811-495-6. — Текст: непосредственный.
45. Кротов, С. Ю. Ультразвуковые технологии в оториноларингологии / С.Ю. Кротов // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. — 2021. — Т.27. — №2. — С.31-40.
46. Крыжановская, О.В. Сравнительный анализ информативности двухмерной (2Д) и трехмерной (3Д) трансвагинальной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия / О.В. Крыжановская, А.И. Давыдов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2009. — Т.8. — №1. — С.10.
47. Лазерная конверсионная экспресс-диагностика и объемная фотоактивная терапия гиперпластических процессов эндометрия / В.М. Зуев, М.Т. Александров, Е.А. Калинина, Т.А. Джигладзе, А.М. Гринева, Г.Э. Баграмова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2017. — Т.16. — №2. — С.5-11.

48. Леваков, С.А. Гиперплазия эндометрия. Возможности уточняющей диагностики / С.А. Леваков, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — №4. — С.18-23.
49. Лысенко, О.В. Применение трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике гиперпластических процессов в эндометрии / О.В. Лысенко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — Т.13. — №5. — С.70-74.
50. Маммедли, Л.З. Оценка эффективности гистероскопии в диагностике патологии эндометрия у пациенток старшей возрастной группы / Л.З. Маммедли // Медицинские новости. — 2022. — Т.339. — №12. — С.55-57.
51. Миниинвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием / Т.А. Максимова, А.Л. Черкасова, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев, А.И. Ищенко, И.Д. Хохлова, Д.В. Брюнин, Ш.Н. Борцвадзе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т.17. — №1. — С.27-32.
52. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток до и после органосохраняющих операций по поводу доброкачественных опухолей яичников / А.А. Соломатина, Л.М. Михалёва, М.Ю. Тюменцева, О.В. Братчикова, И.З. Хамзин, Е.А. Тумасян, А.И. Гашимова, П.Д. Исмаилова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №3. — С.45-52.
53. Осипов, Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике / Л.В. Осипов // Медицинский алфавит. — 2013. — Т.34. — №23. — С.5-21.
54. Офисная гистероскопия в оптимизации тактики ведения пациенток пожилого и старческого возраста с внутриматочной патологией / С.Г. Цахилова, А.М. Торчинов, Ж.С. Течиева, Л.В. Балиос, М.Р. Габараева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — №4. — С.36-40.
55. Оценка тазового кровотока у женщин с синдромом поликистозным яичников на фоне воспалительных процессов органов малого таза / Т.Ф. Татарчук, Н.В.

Косей, Г.В. Ветох, И.Н. Капшук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2015. — Т.41. — №5. — С.16-24.

56. Оценка фиброза печени методом транзистентной эластометрии у пациентов с циррозом печени после элиминации вируса гепатита С / Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина, Т.П. Розина, Е.Л. Танащук, С.В. Моисеев // Сеченовский вестник. — 2020. — Т.11. — №1. — С.26-37.

57. Павловская, М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М.А. Павловская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2015. — Т.50. — №2. — С.123-127.

58. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Е.Н. Караева, Ю.А. Голова, Д.А. Тихонов, Т.Н. Ивановская // Акушерство и гинекология. — 2015. — №3. — С.33-39.

59. Патогенетические механизмы развития гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте / И.М. Ордянец, А.А. Куулар, А.А. Ямурзина, Д.С. Новгинов, С.Е. Титов, Р.Г. Гусейнова, Е.О. Груздева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — №5. — С.44-50.

60. Подзолкова, Н.М. Современные представления об этиологии, патогенезе и принципах лечения гиперплазии эндометрия / Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная // Акушерство и гинекология. — 2021. — №8. — С.192-199.

61. Показатели микроциркуляции и жесткости паренхимы почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, исследованные методом эластометрии / Т.М. Каменщикова, К.М. Манахов, А.В. Бабочкин, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Ж.И. Бородина, Л.И. Багаутдинова, А.Е. Шкляев, Д.С. Сарксян, А.Е. Платонов, В.В. Малеев // Инфекционные болезни. — 2019. — Т.17. — №1. — С.52-57.

62. Полипы эндометрия в постменопаузе. Место электромеханической морцелляции в лечении полипов эндометрия / М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко, Л.М.

Каппушева, Г.Н. Голухов, И.А. Есипова, А.В. Демидов, А.В. Овчинникова, Д.М. Ляфишева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т.19. — №1. — С.12-19.

63. Полипы эндометрия в постменопаузе: результаты сравнительного анализа клинических особенностей заболеваний после гистероскопической полипэктомии / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, Е.А. Церцанова, Ю.Ю. Сапоненко // Гинекология. — 2020. — №3. — С.55-58.

64. Полипы эндометрия: современная морфологическая классификация (обзор литературы) / Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, А.А. Рогозина, Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая // Уральский медицинский журнал. — 2017. — №4. — С.73-77.

65. Постменопаузальные полипы эндометрия: особенности и риски / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, Е.Е. Совеико, Н.П. Чернышова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2021. — №5. — С.73-78.

66. Прецизионный подход к диагностике и выбору тактики лечения гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Е.А. Коган, А.Л. Унанян, В.А. Намиот, Д.В. Бабурин, С.Н. Удальцов // Биофизика. — 2019. — №4. — С.811-820.

67. Применение ARFI – эластографии для измерения жесткости селезенки у здоровых детей различного возраста / Е.В. Феоктистова, А.Б. Сугак, А.А. Амосова, М.А. Тарасов, О.Ю. Изотова, Г.Н. Николаева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2019. — Т.98. — №4. — С.85-90.

68. Профилактика гиперплазий эндометрия в репродуктивном периоде / М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Р.Е. Орехов, И.А. Муллина, М.Р. Грибова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №1. — С.101-106.

69. Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование / Л.Г. Джанашвили, Н.А. Хачатрян, Т.А. Назаренко, А.М. Бирюкова, И.Е. Дмитриева // Гинекология. — 2022. — Т.24. — №4. — С.277-282.

70. Роль трансвагинальной соноэластографии в дифференциации злокачественной и доброкачественной патологии эндометрия у женщин в постменопаузе / М.Р.

- Грибова, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев, Р.А. Чилова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №4. — С.77-81.
71. Савельева, Г.М. Полипы эндометрия. Современный взгляд на проблему / Г.М. Савельева, Е.П. Красникова, К.А. Приходько // Уральский медицинский журнал. — 2017. — №6. — С.28-31.
72. Семибратова, В.А. Физические основы ультразвука и его применение в медицине: учебное пособие / В.А. Семибратова; — Иркутск: Изд-во ИГУ, 2018. — 163 с. — ISBN 978-5-9624-1609-0. — Текст: непосредственный.
73. Собивчак, М.С. Значимость иммуногистохимической оценки экспрессии PAX2 и PTEN для прогнозирования риска малигнизации гиперплазии эндометрия / М.С. Собивчак, А.Э. Протасова, Г.А. Раскин // Вопросы онкологии. — 2022. — Т.68. — №3. — С.80-86.
74. Стероидно-рецепторный профиль мононуклеаров периферической крови у пациенток в постменопаузе с пролиферативными процессами эндометрия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Е.Н. Карева, Т.Н. Ивановская, Д.А. Тихонов, Д.С. Гуторова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т.18. — №6. — С.61-68.
75. Стрижаков А.Н. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2015. — Т.14. — №3. — С.66-71.
76. Стрижаков, А.Н. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т.7. — №4. — С.20-24.
77. Стрижаков, А.Н. Клиническая трансвагинальная эхография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. — Москва: Медицина, 1999. — 278 с. — ISBN 5-225-01958. — Текст: непосредственный.
78. Стрижаков, А.Н. Трансвагинальная эхография: 2D и 3D методы / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. — Москва: ОСЛН, 2006. — 157 с. — ISBN 5-902484-05-7. — Текст: непосредственный.

79. Структура патологии эндометрия в постменопаузе / Н.В. Иванова, М.В. Шамаракова, О.Б. Панина, М.Р. Грибова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т.20. — №5. — С.51-57.
80. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. — 2018. — №8. — С.129-134.
81. Ультразвуковая оценка состояния стенки матки после гистерорезектоскопии подслизистых миоматозных узлов / И.А. Есипова, Л.М. Капшусева, В.Г. Бреусенко, Д.М. Ляфишева, А.В. Овчинникова, А.В. Демидов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2020. — Т.19. — №4. — С.5-21.
82. Ультразвуковая эластография в диагностике аденомиоза / А.Н. Сенча, Л.М. Кондратович, А.Г. Быков, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. — 2020. — №3. — С.86-99.
83. Ультразвуковая эластография и эластометрия сдвиговой волной в определении нормативных значений модуля упругости Юнга яичников у женщин репродуктивного возраста / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, А.А. Сиordia, Т.В. Чамеева, В.С. Виноградова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т.17. — №2. — С.32-34.
84. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников / А.А. Соломатина, В.А. Стыгина, И.З. Хамзин, Л.С. Булатова, Э.С. Степанян // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — Т.17. — №4. — С.43-48.
85. Ультразвуковые маркеры репаративных процессов в миометрии после миомэктомии / А.А. Федоров, М.А. Чечнева, А.А. Попов, Ю.И. Сопова, И.В. Павлова, Н.Ю. Земскова, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2021. — №3. — С.62-66.
86. Физические основы эластографии. Часть 1. Компрессионная эластография (лекция) / О.В. Руденко, Д.В. Сафонов, П.И. Рыхтик, С.Н. Гурбатов, С.В. Романов // Радиология – практика. — 2014. — Т.45. — №3. — С.41-50.

87. Физические основы эластографии. Часть 2. Компрессионная эластография (лекция) / О.В. Руденко, Д.В. Сафонов, П.И. Рыхтик, С.Н. Гурбатов, С.В. Романов // Радиология – практика. — 2014. — Т.46. — №4. — С.62-72.
88. Функциональная диагностика в кардиологии / А.В. Фонякин, М.Н. Алехин, Д.А. Андреев, И.П. Асланиди, Е.Д. Афанасьева, В.А. Базаев, Л.Ю. Батуркин, О.Л. Бокерия, М.В. Вишнякова, А.И. Косенко [и др.]; под редакцией Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова. — Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. — 719 с. — ISBN 5-7982-0099-X. — Текст: непосредственный.
89. Чистякова, Г.Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности диагностики (обзор литературы) / Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина, И.И. Ремизова // Проблемы репродукции. — 2018. — №5. — С.53-57.
90. Шамансурова, Н.Х. Место соноэластографии в диагностике инвазивного роста опухолевого процесса в мочевого пузыря при раке шейки матки / Н.Х. Шамансурова, Я.М. Мамадалиева // Проблемы репродукции. — 2022. — №1. — С.102-105.
91. Шишкина, Т.Ю. Возможности ультразвуковой эластографии и трехмерной эхографии в диагностике трубной беременности / Т.Ю. Шишкина, В.Б. Аксенова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — Т.20. — №6. — С.162-165.
92. Шишкина, Т.Ю. Ультразвуковая диагностика беременности в интерстициальном отделе маточной трубы. Современные подходы / Т.Ю. Шишкина, В.Б. Аксенова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №1. — С.144-149.
93. Шишкина, Т.Ю. Ультразвуковая диагностика брюшной беременности / Т.Ю. Шишкина, В.Б. Аксенова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — Т.21. — №2. — С.157-160.
94. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения / Г.Е. Чернуха, И.А. Иванов, З.Н. Эфендиева, М.Р. Думановская, А.В. Асатулова // Гинекология. — 2018. — №2. — С.14-17.

95. Эффективность микроволновой абляции эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами в постменопаузе / В.Г. Бреусенко, Н.А. Шевченко, Е.Н. Каухова, И.А. Есипова, Г.Н. Голухов // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2018. — №3. — С.61-66.
96. Ярин, Г.Ю. Опыт дифференцированного подхода к хирургическому лечению полипов эндометрия / Г.Ю. Ярин, Е.В. Люфт, И.А. Вильгельми // Сибирское медицинское обозрение. — 2020. — №1. — С.78-83.
97. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens / C. Bergeron, F. F. Nogales, M. Masseroli, V. Abeler, P. Duvillard, E. Müller-Holzner, [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 1999. — Vol. 23. — №9. — P.1102-8.
98. Abdelnaby, E.A. Evaluation of ovarian hemodynamics by color and spectral Doppler in cows stimulated with three sources of follicle-stimulating hormone / E.A. Abdelnaby, A. M. A. El-Maaty, D.A. El-Badry // Reproductive Biology : j. repbio. 2021. Vol. 21. №1. — P. 1-10. URL: <https://www.eisevier.com/locate/repboi>. Дата публикации: 14.01.2021. Режим доступа: по подписке.
99. Abdelnaby, E.A. Ovarian and uterine arteries blood flow waveform response in the first two cycles following superstimulation in cows / E.A. Abdelnaby, A.M. Abo El-Maaty, D. A.El-Badry // Reproduction in Domestic Animals. — 2020. — Vol. 55. — №6. — P.701-710.
100. Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding / P. Veena, D. Baskaran, D.K. Maurya, N.S. Kubera, J. Dorairaj // Indian Journal of Medical Research. — 2018. — Vol.148. — №3. — P.302-308.
101. Al-Asadi, F.A.H.S. Accuracy of office hysteroscopy in diagnosis of endometrial pathologies compared to ultrasound and histopathology in Baghdad Teaching Hospital / F.A.H.S. Al-Asadi, S.K. Jasim // Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology. — 2022. — Vol. 29. — №3. — P.104-108.

102. An Enhanced Method for Full-Inversion-Based Ultrasound Elastography of the Liver / M. Aboutaleb, N. Kheirkhah, A. Samani, A. Sadeghi-Naini // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2022. – №7. – P.3887-3890.
103. Applicability of ARFI elastography in detecting elasticity changes of the equine superficial digital flexor tendon with induced injury / N. S. Bernardi, I.C.K. da Cruz, M. C. Maronezi, M. M. Santos, Lera KRJL, B. Gasser, L.P.N. Aires, J.C. de Lacerda Neto, P. A. Canola, R. Pozzobon, R.A.R. Uscategui, M.A.R. Feliciano // Veterinary Radiology & Ultrasound. – 2022. – Vol. 63. – №6. – P.790-797.
104. Application of transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasound in benign and malignant endometrial diseases / M.J. Liu, Z.F. Liu, W. H. Yin, X.R. Chen, L. Y. Gao, H. J. Sun // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol.98. – №46. – P.47-51.
105. Are endometrial polyps true cancer precursors? / T. Perri, K. Rahimi, A.V. Ramanakumar, K. Wou, D. Pilavdzic, E.L. Franco, W.H. Gotlieb, A. Ferenczy // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol.203. – №3. – P.232.
106. Batra, S. Power Doppler sonography - A supplement to hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: Redefining diagnostic strategies / S. Batra, A. Khanna, R.C. Shukla // Indian Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 59. – №2. – P.194-202.
107. Bian, J. Diagnostic accuracy of shear wave elastography for endometrial cancer: A meta-analysis / J. Bian, J. Li, Y. Liu // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102. – №4. – P.104-109.
108. Bilir, E. The role of hysteroscopy in fertility preservation in endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: a semi-systematic literature review / E. Bilir, I. Kahramanoglu // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 19. – №2. – P.60-67.
109. Bullerdiek, J. Endometrial polyps-neoplastic lesions or not? Is it time to close the files? / J. Bullerdiek, B.M. Helmke, M. Laban // Modern Pathology. – 2022. – Vol. 35. – №12. – P.2029-2030.

110. Can endometrial thickness at baseline or maximum stimulated levels during IVF predict the presence of endometrial polyps in women with two failed embryo transfers? / S. Hussaini, D. Nayot, M. Hartman, M.H. Dahan // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2002.-Vol.12.-№9. – P. 46-56.
111. Carballo, E.V. Surgical outcomes of adnexal masses classified by IOTA ultrasound simple rules / E.V. Carballo, K.E. Maturen, Z. Li, K.K. Patel-Lippmann, A.P. Wasnik, E.A. Sadowski, L.M. Barroilhet // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 17. – №12. – P.66-72.
112. cfDNA Methylation Profiles and T-Cell Differentiation in Women with Endometrial Polyps / X.H. Li, M.Y. Lu, J.L. Niu, D.Y. Zhu, B. Liu // Cells. – 2022. – Vol.11. – №24. – P.39-89.
113. Choi, Y.J. Doppler ultrasound investigation of female infertility / Y.J. Choi, H.K. Lee, S.K. Kim // Obstetrics and Gynecology Science. – 2023. – Vol. 17. – P.131-133.
114. Classification of Vascular Hotspots and Micro-Vessel Flow Velocity Waveforms in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and HPV Condyloma of the Cervix / Y.C. Wu, C.H. Chen, Y.L. Ko, C.C. Yuan, P.H. Wang, W.C. Chu // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol.12. – №10. – P.2390.
115. Clinical application of three-dimensional transvaginal ultrasonography in the diagnosis of intrauterine adhesions / X. Jiang, X. Chen, J. Li, W. Wang, J. Li // Journal of International Medical Research. – 2021. – Vol. 49. – №11. – P.45-50.
116. Clinical, Sonographic, and Hysteroscopic Features of Endometrial Carcinoma Diagnosed after Hysterectomy in Patients with a Preoperative Diagnosis of Atypical Hyperplasia: A Single-Center Retrospective Study / L. Pace, S. Actis, M. Mancarella, L. Novara, L. Mariani, G. Perrini, F. Govone, A. Testi, P. Campisi, A. Ferrero, N. Biglia // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol.12. – №12. – P.3029.
117. Cohen, I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment / I. Cohen // Gynecologic Oncology. – 2004. – Vol. 92. – №2. – P.256-266.
118. Combination IETA Ultrasonographic Characteristics Simple Scoring Method With Tumor Biomarkers Effectively Improves the Differentiation Ability of Benign and

Malignant Lesions in Endometrium and Uterine Cavity / D. Lin, L. Zhao, Y. Zhu, Y. Huang, K. Yuan, W. Liu, S. Li, X. Guo, Y. Hao // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol.30. – №11. – P.34-39.

119. Comparing the clinical application of strain elastography and shear wave elastography for the evaluation of lateral epicondylitis / S. Hong, S. Hahn, J. Yi, E.J. Park, J.Y. Bang // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2023. – Vol. 51. – №1. – P.123-130.

120. Comparison of Strain and Shear Wave Elastography in Prostate Cancer Detection / D.J. Tyloch, J.F. Tyloch, J. Adamowicz, I. Neska-Długosz, D. Grzanka, S. Van Breda, T. Drewa // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2023. – Vol.49. – №3. – P.889-900.

121. Current management of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) / M. Gultekin, K. Diribas, P. Dursun, A. Ayhan // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2009. – Vol. 30. – №4. – P.396-401.

122. Diagnostic performance of transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of low-grade endometrioid endometrial carcinoma: prospective comparative study / M. Cubo-Abert, B. Díaz-Feijoo, M. Bradbury, N.L. Rodríguez-Mías, M. Vera, S. Pérez-Hoyos, J.J. Gómez-Cabeza, A. Gil-Moreno // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 58. – №3. – P.469-475.

123. Differentiation between endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia with transvaginal sonographic elastography / M.R. Metin, H. Aydın, O. Ünal, Y. Akçay, M. Duymuş, E. Türkyılmaz, S. Avcu // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2016. – Vol.97. – №4. – P.425-431.

124. Djordjevic, D. Endometrial polyp. In: WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours / D. Djordjevic. – Lyon (France): WHO Press, 2020. – 5th Edition. – p. 268. – ISBN 978-92-832-4504-9. – Текст: непосредственный.

125. Elastographic imaging / J. Ophir, B. Garra, F. Kallel, E. Konofagou, T. Krouskop, R. Righetti, T. Varghese // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2000. – Vol.26. – №1. – P.23-29.

126. Ellenson, L.H. Endometrial hyperplasia without atypia / L.H. Ellenson, X. Matias-Guiu, G.L. Female // In: WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. –

Lyon (France): WHO Press, 2020. – 5th Edition. – p. 247-249. – ISBN 978-92-832-4504-9. – Текст: непосредственный.

127. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies / S.S. Sahoo, M. Aguilar, Y. Xu, E. Lucas, V. Miller, H. Chen, W. Zheng, I.C. Cuevas, H.D. Li, D. Hitrys, M.B. Wachsmann, J.A. Bishop, B. Cantarell, J. Gagan, P. Koduru, J.A. SoRelle, D.H. Castrillon // *Modern Pathology*. – 2022. – Vol.35. – №11. – P.1702-1712.

128. Endometrial polyps with predominant stromal component are characterized by a t(6;14)(p21;q24) translocation / R. Vanni, S. Marras, M. Andria, G. Faa // *Cancer Research*. – 1995. – Vol.55. – №1. – P.31-33.

129. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in in vitro fertilisation success / S. Akgün Kavurmacı, G. Şahin, A. Akdoğan, A.O. Yeniel, F. Acet, E. Tavmergen, E.N.T. Göker // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42. – №5. – P.1305-1311.

130. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps / P. Dal Cin, R. Vanni, S. Marras, P. Moerman, P. Kools, M. Andria, E. Valdes, J. Deprest, W. Van de Ven, H. Van den Berghe // *Cancer Research*. – 1995. – Vol. 55. – №7. – P.1565-1568.

131. Guo, J. Summary and overview of the first ISMRM workshop on magnetic resonance elastography / J. Guo, S. Marticorena Garcia, I. Sack // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2023. – Vol. 89. – №3. – P.898-907.

132. Hysteroscopic Curettage Followed by Megestrol Acetate Plus Metformin as a Fertility-Sparing Treatment for Women with Atypical Endometrial Hyperplasia or Well-Differentiated Endometrioid Endometrial Carcinoma / C.Y. Jing, S.N. Li, B.E. Shan, W. Zhang, W.J. Tian, Y.L. Ren, H.Y. Wang // *Clinical Medicine Insights: Oncology*. – 2022. – Vol. 18. – №6. – P.50-52.

133. Hysteroscopy for retained products of conception: a single-institution experience / L. Han, G. Shi, A. Zheng, J. Ruan // *BMC Women's Health*. – 2023. – Vol. 23. – №1. – P.25.

134. IETA Ultrasonic Features Combined with GI-RADS Classification System and Tumor Biomarkers for Surveillance of Endometrial Carcinoma: An Innovative Study / D. Lin, H. Wang, L. Liu, L. Zhao, J. Chen, H. Tian, L. Gao, B. Wu, J. Zhang, X. Guo, Y. Hao // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol.14. – №22. – P.74-82.
135. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial intraepithelial neoplasia versus atypical endometrial polyp / A. Cohen, Y. Tsur, E. Tako, I. Levin, Y. Gil, N. Michaan, D. Grisaru, I. Laskov // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2022. – Vol. 8. – №12. – P.82-90.
136. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan / J.V. Lacey, V.M. Chia, B.B. Rush, D.J. Carreon, D.A. Richesson, O.B. Ioffe, B.M. Ronnett, N. Chatterjee, B. Langholz, M.E. Sherman, A.G. Glass // *International Journal of Cancer*. – 2012. – Vol. 131. – №8. – P.1921-1929.
137. Jarboe, E.A. Endometrial intraepithelial neoplasia / E.A. Jarboe, G.L. Mutter // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2010. – Vol. 27. – №4. – P.215-225.
138. Kenny, S.L. Adenomyomatous Polyp of the Endometrium With Prominent Epithelioid Smooth Muscle Differentiation: Report of Two Cases of a Hitherto Undescribed Lesion / S.L. Kenny, W.G. McCluggage // *International Journal of Surgical Pathology*. – 2014. – Vol. 22. – №4. – P.358-363.
139. Kimya, Y. Endometrial polyps, cystic glandular hyperplasia and atypical leiomyoma associated with tamoxifen therapy / Y. Kimya, C. Cengiz, S. Tolunay // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 1994. – Vol. 46. – №1. – P.69-70.
140. Kurman, R.J. Endometrial stromal invasion in the diagnosis of well differentiated carcinoma / R.J. Kurman, H.J. Norris // *The American journal of surgical pathology*. – 1984. – Vol. 8. – №9. – P.719-720.
141. Kurman, R.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients / R.J. Kurman, P.F. Kaminski, H.J. Norris // *Cancer*. – 1985. – Vol. 56. – №2. – P.403-412.

142. Lacey, J.V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J.V. Lacey, V.M. Chia // *Maturitas*. – 2009. – Vol. 63. – №1. – P.39-44.
143. Lax, S.F. Atypical endometrial hyperplasia. Endometrioid intraepithelial neoplasia. / S.F. Lax // In: *WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours* – Lyon (France): WHO Press, 2020. – 5th Edition. – p. 250-251. – ISBN 978-92-832-4504-9. – Текст: непосредственный.
144. Levy, B.E. Elastometry of clot phantoms via magnetomotive ultrasound-based resonant acoustic spectroscopy / B.E. Levy, A.L. Oldenburg // *Physics in Medicine and Biology*. – 2022. – Vol.67. – №15. – P.18-23.
145. Li, J.X.L. Can a higher endometrial thickness threshold exclude endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women? A systematic review / J.X.L. Li, F. Chan, C.Y.M. Johansson // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol.62. – №2. – P.190-197.
146. Li, Y.T. Molecular pathology and prognosis of endometrial cancer / Y.T. Li, S.T. Yang, P.H. Wang // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol.61. – №6. – P.921-922.
147. Magalhaes, H.B. The temporal associations of B-mode and Power-doppler ultrasonography, and ovarian steroid changes of the periovulatory follicle and corpus luteum during luteogenesis and luteolysis in jennies / H.B. Magalhaes, I.F. Canisso, J. A. Dell-Aqua Jr // *Journal of Equine Veterinary Science*. – 2023. – Vol.122. – №10. – P.24-32.
148. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer / T. Yang, S. Tian, Y. Li, X. Tian, W. Wang, J. Zhao, M. Pei, M. Zhao, L. Wang, S. Quan, X. Yang // *Medical Science Monitor*. – 2019. – Vol.18. – №25. – P.2024-2031.
149. Manegold-Brauer, G. Evaluation of Adnexal Masses: The IOTA Concept / G. Manegold-Brauer, D. Timmerman, M. Hoopmann // *Ultraschall in der Medizin*. – 2022. – Vol.43. – №6. – P.550-569.

150. Massively parallel sequencing of endometrial lavage specimens for the detection of cancer-associated mutations in atypical and non-atypical endometrial hyperplasia / C.H. Weng, K.Y. Wu, C.J. Wang, H.J. Huang, C.L. Tsai, C.Y. Lin, A. Ro, C.H. Lai, A.S. Chao, R.C. Wu, A. Chao // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol.29. – №9. – P.34-44.
151. Mihailovici, M.S. Hiperplazia endometrială--factor de prognostic favorabil în carcinomul endometrial [Endometrial hyperplasia predicts a better prognosis in endometrial carcinoma] / M.S. Mihailovici, S. Teleman // *Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*. – 2003. – Vol.107. – №2. – P.367-370.
152. Modified technique for deployment of a lumen-apposing metal stent during endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomy in minimally dilated duct. / J. Shah, A. Jena, V. Jearth, A.K. Singh // *Endoscopy*. – 2023. – Vol.55. – №1. – P.416-417.
153. Multiparametric transvaginal ultrasound in the diagnosis of endometrial cancer in post-menopausal bleeding: diagnostic performance of a transvaginal algorithm and reproducibility amongst less experienced observers / S. Abdalla, H. Abou-Taleb, D.M. Badary, W.A. Ali // *The British Journal of Radiology*. – 2021. – Vol.18. – №4 – P.82-88.
154. Mutter, G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group / G.L. Mutter // *Gynecologic Oncology*. – 2000. – Vol.76. – №3. – P.287-290.
155. Nasheeha, N. Diagnostic accuracy of uterine artery and spiral artery Doppler for evaluation of endometrial pathology in postmenopausal bleeding / N. Nasheeha, P. Gk // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2021. – Vol.50. – №10. – P.102-209.
156. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H.O. Critchley, A.R. Williams, M.J. Arends, P.T. Saunders // *Human Reproduction Update*. – 2017. – Vol.23. – №2. – P.232-254.
157. Nguyen, P.N. Additional value of Doppler ultrasound to B-mode ultrasound in assessing for uterine intracavitary pathologies among perimenopausal and postmenopausal bleeding women: a multicentre prospective observational study in

Vietnam / P.N. Nguyen, V.T. Nguyen // *Journal of Ultrasound*. – 2022. – Vol.25. – №2. – P.10-14.

158. Norris, H.J. Preinvasive lesions of the endometrium / H.J. Norris, M.P. Connor, R.J. Kurman // *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 1986. – Vol.13. – №4. – P.725-738.

159. Paladini, D. Power Doppler as second-stage test in adnexal tumors that are difficult to classify: a plea to use the potential offered by new-generation tools / D. Paladini // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol.57. – №6. – P.1015-1016.

160. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia / P.P. Ip, J.A. Irving, W.G. McCluggage, P.B. Clement, R.H. Young // *The American journal of surgical pathology*. – 2013. – Vol. 37. – №2. – P.167-177.

161. Philippe, E. Les carcinomes endométriaux et leurs précurseurs [Endometrial carcinoma and their precursors] / E. Philippe, J. Muller, J. Ritter // *Review France Gynecology and Obstetrics*. – 1987. – Vol.82. – №5. – P.331-335.

162. Prabhakaran, M. Diagnosing Endometrial Carcinoma in a Patient With Atrophic Endometrium and Postmenopausal Bleeding / M. Prabhakaran, S. Tuli, A. Beesetty // *Cureus*. – 2022. – Vol.14. – №8. – P.296-299.

163. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk / J.J. Hidalgo, F. Ros, M. Aubá, T. Errasti, B. Olartecoechea, A. Ruiz-Zambrana, J.L. Alcázar // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 53. – №5. – P.693-700.

164. Reconstructing the Spatial Distribution of the Relative Shear Modulus in Quasi-static Ultrasound Elastography: Plane Stress Analysis / L. Seppecher, E. Bretin, P. Millien, L. Petrusca, E. Brusseau // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2023. – Vol.49. – №3. – P.710-722.

165. Repeatability of Rotational 3-D Shear Wave Elasticity Imaging Measurements in Skeletal Muscle / C.T. Paley, A.E. Knight, F.Q. Jin, S.R. Moavenzadeh, L.S.

Pietrosimone, L.D. Hobson-Webb, N.C. Rouze, M.L. Palmeri, K.R. Nightingale // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2023. – Vol.49. – №3. – P.750-760.

166. Ring, K.L. Endometrial Hyperplasia / K.L. Ring, A.M. Mills, S.C. Modesitt // *Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol.140. – №6. – P.1061-1075.

167. Risk assessment for endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding: Results from the prospective IETA-1 cohort study / J.Y. Verbakel, R. Heremans, L. Wynants, E. Epstein, B. De Cock, M.A. Pascual, F.P.G. Leone, P. Sladkevicius, J.L. Alcazar, C. Van Pachterbeke, L. Jokubkiene, R. Fruscio, T. Bourne, B. Van Calster, D. Timmerman, T. Van den Bosch // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol.159. – №1. – P.103-110.

168. Sciarra, J.J. Hysteroscopy: a clinical experience with 320 patients / J.J. Sciarra, R.F. Valle // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1977. – Vol.124. – №4. – P.340-348.

169. Sehgal, N. Efficacy of Color Doppler Ultrasonography in Differentiation of Ovarian Masses / N. Sehgal // *Journal of Midlife Health*. – 2019. – Vol.10. – №1. – P.22-28.

170. Targeted genomic analysis of Müllerian adenosarcoma / B.E. Howitt, L.M. Sholl, P. Dal Cin, Y. Jia, L. Yuan, L. MacConaill, N. Lindeman, F. Kuo, E. Garcia, M.R. Nucci, B.J. Quade // *The Journal of Pathology*. – 2015. – Vol. 235. – №1. – P.37-49.

171. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group / F.P. Leone, D. Timmerman, T. Bourne, L. Valentin, E. Epstein, S.R. Goldstein [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. – Vol.35. – №1. – P.103-112.

172. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis / F. P. Dijkhuizen, B.W. Mol, H.A. Brölmann, A.P. Heintz // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89. – №8. – P.1765-1772.

173. The Correlation of the IETA Ultrasound Score with the Histopathology Results for Women with Abnormal Bleeding in Western Romania / A.M. Furau, M.M. Toma, C.

Ionescu, C. Furau, S. Bungau, M. Dimitriu, D.M. Tit, G. Furau, I. Petre, M. Craina // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 26. – №8. – P.1342.

174. The diagnostic performance of shear wave elastography for malignant cervical lymph nodes: A systematic review and meta-analysis / C.H. Suh, Y.J. Choi, J.H. Baek, J.H. Lee // *European Journal of Radiology*. – 2017. – Vol.27. – №1. – P.222-230.

175. The diagnostic value of the different ARFI (acoustic radiation force impulse)-technique for solid thyroid nodules with different diameters: A case-control study / N. Zhao, J. Chen, M. Yao, R. Han // *Asian Journal of Surgery*. – 2022. – Vol.45. – №11. – P.2246-2252.

176. The relationship between circulating concentration of AMH and LH content in the follicle stimulating hormone (FSH) preparations on follicular growth and ovulatory response to superovulation in water buffaloes / A.K. Redhead, N. Siew, N. Lambie, D. Carnarvon, R. Ramgattie, M. Knights // *Animal Reproduction Science*. – 2018. – Vol.18. – №8. – P.66-73.

177. The Risk of Endometrial Malignancy and Other Endometrial Pathology in Women with Abnormal Uterine Bleeding: An Ultrasound-Based Model Development Study by the IETA Group / L. Wynants, J.Y.J. Verbakel, L. Valentin, B. De Cock, M.A. Pascual, F.P.G. Leone, P. Sladkevicius, R. Heremans, J.L. Alcazar, A. Votino, R. Fruscio, E. Epstein, T. Bourne, B. Van Calster, D. Timmerman, T. Van den Bosch // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2022. – Vol.87. – №1. – P.54-61.

178. The value of hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis / Y. Yao, W. Lv, X. Xie, X. Cheng // *Translational Cancer Research*. – 2019. – Vol.8. – №4. – P.1179-1187.

179. The Value of Shear Wave Elastography in Predicting the Risk of Endometrial Cancer and Atypical Endometrial Hyperplasia / H. Ma, Z. Yang, Y. Wang, H. Song, F. Zhang, L. Yang, N. Yan, S. Zhang, Y. Cai, J. Li // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2021. – Vol.40. – №11. – P.2441-2448.

180. Three-dimensional transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for preoperative staging of deep myometrial and cervical invasion in patients with

- endometrial cancer: systematic review and meta-analysis / G. Spagnol, M. Noventa, G. Bonaldo, M. Marchetti, A. Vitagliano, A.S. Laganà, F. Cavallin, M. Scioscia, C. Saccardi, R. Tozzi // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.* – 2022. – Vol.60. – №5. – P.604-611.
181. Transient elastography for assessment of fibrosis and steatosis of liver grafts from brain-death donors / W.Y. Liu, J.H. Wang, Y. Guo, X. Wang, X.D. Wu, C.S. Xu, Y. Zhao, Y.J. Zang // *Clinical Hepatology and Gastroenterology.* – 2020. – Vol.44. – №2. – P.155-161.
182. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease / C.S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova, E. Tsochatzis, A.K. Burroughs, V.T. Ivashkin, C. Glud // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2015. – Vol.1. – №1. – P.47-54.
183. Transvaginal 3 D ultrasound in gynecology / E. Merz, G. Weber, F. Bahlmann, D. Macchiella // *Gynakologe.* – 1995. – Vol.28. – №4. – P.270-275.
184. Transvaginal Shear Wave Elastography for Assessment of Endometrial and Subendometrial Pathologies: A Prospective Pilot Study / Z. Vora, S. Manchanda, R. Sharma, C.J. Das, S. Hari, S. Mathur, S. Kumar, G. Kachhawa, M.A. Khan // *Journal of Ultrasound in Medicine.* – 2022. – Vol.41. – №1. – P.61-70.
185. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy / R. Machtinger, J. Korach, A. Padoa, E. Fridman, M. Zolti, J. Segal, Y. Yefet, M. Goldenberg, G. Ben-Baruch // *International Journal of Gynecological Cancer.* – 2005. – Vol.15. – №2. – P.325-328.
186. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis / A. Bausic, C. Coroleucă, C. Coroleucă, D. Comandașu, R. Matasariu, A. Manu, F. Frîncu, C. Mehedintu, E. Brătîlă // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol. 12. – №7. – P.1767.
187. Trends and characteristics of fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer in Japan: a survey by the Gynecologic Oncology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology // K. Ushijima, N. Tsuda,

W. Yamagami, A. Mitsuhashi, M. Mikami, N. Yaegashi, T. Enomoto // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2023. – Vol.22. – №4. – P.88-92.

188. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding / T. Van Den Bosch, J.Y. Verbakel, L. Valentin, L. Wynants, B. De Cock, M.A. Pascual, F.P.G. Leone, P. Sladkevicius, J.L. Alcazar, A. Votino, R. Fruscio, C. Lanzani, C. Van Holsbeke, A. Rossi, L. Jokubkiene, M. Kudla, A. Jakab, E. Domali, E. Epstein, C. Van Pachterbeke, T. Bourne, B. Van Calster, D. Timmerman // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecol.* – 2021. – Vol.57. – №1. – P.164-172.

189. Ultrafast Myocardial Principal Strain Ultrasound Elastography During Stress Tests: In Vitro Validation and In Vivo Feasibility / D. Wang, B. Chayer, F. Destrempe, J. Poree, M.R. Cardinal, F. Tournoux, G. Cloutier // *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. – 2022. – Vol.69. – №12. – P.3284-3296.

190. Ultrasonography and elastography of the brain and cerebellum of English Bulldog fetuses / L. Pavan, B. Gasser, M.C. Maronezi, P. Silva, R.A.R. Uscategui, L.C. Padilha-Nakaghi, B.B. Lima, B.S.P. Miranda, M.A.R. Feliciano // *Theriogenology*. – 2023. – Vol.198. – №1. – P.224-230.

191. Ultrasound Elastography for the Diagnosis of Endometriosis and Adenomyosis: A Systematic Review with Meta-analysis / A. C. Brunelli, L.G.O. Brito, F.A.S. Moro, R. M. Jales, D. A. Yela, C. L. Benetti-Pinto // *Ultrasound in Medicine and Biology*. – 2023. – Vol. 49. – №3. – P.699-709.

192. Using transvaginal ultrasonography and MRI to evaluate ovarian volume and follicle count of infertile women: a comparative study / S.J. Wang, M.M. Zhang, N. Duan, X.Y. Hu, S. Ren, Y.Y. Cao, Y.P. Zhang, Z.Q. Wang // *Clinical Radiology*. – 2022. – Vol.77. – №8. – P.621-627.

193. 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.136-136.

194. Utility of three dimensional (3-D) ultrasound and power Doppler in identification of high risk endometrial cancer at a tertiary care hospital in southern India: A preliminary study / H. Pandey, S. Guruvare, R. Kadavigere, C. R. Rao // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol.57. – №4. – P.522-527.
195. Value of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia in asymptomatic postmenopausal women / L. Zhang, Y. Guo, G. Qian, T. Su, H. Xu // *BMC Women's Health*. – 2022. – Vol.22. – №1. – P.517.
196. Value of transvaginal three-dimensional ultrasound in evaluating the curative effect of Yangmo decoction in the treatment of uterine adhesion / X. Zhao, J. Deng, Z. You, X. Gan, D. Xu, A. Zhang // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2022. – Vol.47. – №11. – P.1550-1558.
197. Value of ultrasound and magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of suspected ovarian masses / S. Huber, M. Medl, L. Baumann, H. Czembirek // *Anticancer Research*. – 2002. – Vol. 22. – №4. – P.2501-2507.
198. van der Meer, A.C. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia / A.C. van der Meer, L.S. Hanna // *Clinical Obesity*. – 2017. – Vol.7. – №1. – P.54-57.
199. Vessel morphology depicted by three-dimensional power Doppler ultrasound as second-stage test in adnexal tumors that are difficult to classify: prospective diagnostic accuracy study / P. Sladkevicius, L. Jokubkiene, D. Timmerman, D. Fischerova, C. Van Holsbeke, D. Franchi, L. Savelli, E. Epstein, R. Fruscio, J. Kaijser, A. Czekierdowski, S. Guerriero, M.A. Pascual, A.C. Testa, L. Ameye, L. Valentin // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol.57. – №2. – P.324-334.
200. Vineela, E. Role of Sonoelastography in Differentiating Benign From Malignant Cervical Lymph Nodes and Correlating With Pathology / E. Vineela, A.K. Sakalecha, T. Narayanrao Suresh // *Cureus*. – 2022. – Vol.14. – №3. – P.94-98.

201. Wang, X.L. Advances in the clinical application of ultrasound elastography in uterine imaging / X.L. Wang, S. Lin, G.R. Lyu // *Insights Imaging*. – 2022. – Vol.13. – №1. – P.141.
202. Xia, Z. Diagnostic Value of Ultrasonography Combined with Hysteroscopy in Intrauterine Space-Occupying Abnormalities / Z. Xia, H. Jin // *Contrast Media and Molecular Imaging*. – 2022. – Vol.32. – №6. – P.14-18.
203. Zaino, R.J. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma / R.J. Zaino, R.J. Kurman // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 1988. – Vol.5. – №2. – P.154-171.