

# Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста

Профессор А.Л. Унанян, академик РАН И.С. Сидорова, профессор Е.А. Коган, Д.В. Бабурин

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить наиболее значимые клинико-anamnestические и молекулярные факторы риска возникновения, прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста с учетом статистического анализа.

**Материал и методы:** на основании корреляционного анализа Спирмена и определения степени зависимости развития рака эндометрия (РЭ) (от 0 до 1) от клинико-anamnestических, диагностических и молекулярно-биологических факторов риска (показатель относительного риска по группам) получены коэффициенты для математической модели, позволяющей, используя метод бинарной логистической регрессии, прогнозировать риск возникновения РЭ.

**Результаты исследования:** наиболее значимыми клинико-anamnestическими и диагностическими факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель относительного риска (больше 1) и доверительный интервал 95% ( $p < 0,05$ ), являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с ЦДК, синдром поликистозных яичников, патологические образования яичников, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше. В нашей работе исследованы наиболее перспективные иммуногистохимические маркеры, свидетельствующие о вовлеченности дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия, — ALDH1A1, MUSASH1, Oct4, CD117, HOXA10.

**Заключение:** полученные в ходе нашей работы результаты позволили выявить статистически значимые факторы риска развития РЭ. Были получены коэффициенты для создания достоверной математической модели. При применении метода бинарной логистической регрессии имеется возможность рассчитать степень риска развития рака и выбрать эффективную тактику ведения больных с ГПЭ в перименопаузе.

**Ключевые слова:** гиперпластический процесс эндометрия, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, перименопауза, прогнозирование рака, стволовые клетки.

**Для цитирования:** Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабурин Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 67–71.

## ABSTRACT

Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age  
Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V.

Sechenov University, Moscow

**The aim of the study** was to reveal the most significant clinico-anamnetic and molecular risk factors for the onset, progression of endometrial hyperplastic processes and development of malignant transformation of endometrium in women of perimenopausal age, taking into account statistical analysis.

**Patients and Methods:** based on Spearman rank correlation analysis and the degree of dependence of the development of endometrial cancer (from 0 to 1) on clinical-anamnetic, diagnostic and molecular-biological risk factors (RR by groups), coefficients for a mathematical model were obtained which allowed to predict the risk of endometrial cancer using the method of binary logistic regression.

**Results:** the most significant clinico-anamnetic and diagnostic risk factors for the progression of the pathological process of the endometrium, which have a high RR value (higher than 1) and a confidence interval of 95% ( $p < 0.05$ ), are: recurrence of endometrial hyperplastic processes (EHP), obesity, significant blood flow in ultrasound imaging with CDI, polycystic ovarian syndrome (POS), ovarian pathologies, infertility (primary and secondary), type 2 diabetes mellitus, combined uterine pathology (myoma and / or adenomyosis), hereditary load of oncological diseases, hypertension, age 50 years and older. In our work, we studied the most promising immunohistochemical markers evidencing the involvement of differentiation of endometrial stem cells into the progression of the pathological process and malignant transformation of the endometrium — ALDH1A1, MUSASH1, Oct4, CD117, HOXA10.

**Conclusion:** the results obtained during our work allowed us to identify statistically significant risk factors for the development of endometrial cancer. The coefficients were obtained to create a reliable mathematical model. Using the method of binary

*logistic regression, it is possible to calculate the risk of developing cancer and choose an effective management tactic for patients with hyperplastic endometrial processes in the perimenopause.*

**Key words:** endometrial hyperplastic process, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, perimenopause, cancer prediction, stem cells.

**For citation:** Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 1(1). P. 67–71.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение различных аспектов клиники и патогенеза патологических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста является одной из актуальных задач гинекологии, что прежде всего обусловлено неуклонным ростом заболеваемости раком тела матки [1, 2].

По данным ряда авторов, в 70% случаев раку тела матки предшествуют гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), а в 30–79% в течение 1–3 лет атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ) переходит в рак [3, 4].

В настоящее время, к сожалению, многие клинко-патогенетические аспекты создания эффективной прогностической модели риска развития рака эндометрия (РЭ) недостаточно определены.

Правильно выбранная комбинация иммуногистохимических маркеров отражает патобиологическую сущность ГПЭ и в комплексе с традиционным морфологическим методом может применяться в практической деятельности врача, расширяя представления о течении заболевания.

Известно, что опухоль формируется различными популяциями гетерогенных типов клеток, а понимание их происхождения и роли является основой для разработки стратегии диагностики, терапии и профилактики [5].

Присутствующие в опухолевой ткани клетки, обладающие свойствами *side population* (клетки «боковой популяции»), принято называть раковыми стволовыми клетками (Cancer Stem Cells — CSC) [6].

CSC определяется как «клетка внутри опухоли, которая обладает способностью к самообновлению и дает начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» [7]. В настоящее время считается, что CSC играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака различных локализаций [6, 8]. CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая РЭ [9].

Существуют убедительные данные в пользу того, что наличие лекарственной устойчивости и рецидивирование опухолей во многом могут быть обусловлены CSC. В связи с этим создание специфичных молекулярных маркеров CSC имеет чрезвычайно важное значение для выделения этих клеток и разработки новых подходов к терапии и профилактике опухолей [10, 11].

Проведенный нами тщательный анализ современных данных литературы позволил выделить ряд наиболее перспективных маркеров CSC: ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10, которые были исследованы в настоящей работе.

Бурный рост молекулярных технологий диктует необходимость пересмотра концепций прогностической модели и патогенетической тактики ведения больных с патологическими процессами эндометрия. В связи с этим мы провели собственное исследование, целью которого явилось выявление клинического значения иммуногистохимических маркеров стволовых клеток у пациенток перименопаузального возраста при ГПЭ для научного обоснования тактики ведения.

## Задачи

В соответствии с поставленной целью исследования были определены следующие задачи:

1. Выявить наиболее значимые клинко-anamнестические факторы риска прогрессирования ГПЭ и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста.
2. Оценить иммуногистохимические показатели уровня экспрессий ALDH1A1, Musashi1, Octamer-binding transcription factor 4 (Oct4), CD117, HOXA10 при патологических процессах эндометрия.
3. Разработать патогенетически обоснованный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании аналитического сопоставления клинических и молекулярно-биологических показателей ГПЭ.
4. Определить и обосновать дифференцированный подход к терапии больных с ГПЭ в перименопаузальном возрасте на основании выявления степени риска развития РЭ.
5. Провести ретроспективный анализ эффективности стандартной терапии ГПЭ в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### ПАЦИЕНТЫ

Нами была обследована 191 женщина перименопаузального возраста (средний возраст — 47,3±4,4 года). Пациентки обратились в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Сеченовского Университета, за период 2013–2016 гг. Критериями включения в исследование явились: перименопаузальный возраст, морфологически верифицированные случаи патологического процесса эндометрия. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, тяжелый сахарный диабет (СД), почечная и печеночная недостаточность, острый тромбоз, злокачественные процессы (кроме РЭ), патологические образования яичников.

После гистологического исследования эндометрия все обследованные пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от морфологического заключения. Полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические данные обработаны методом вариационной статистики. В 1-ю группу (контрольную) вошли 32 женщины без морфологических признаков гиперпластического или опухолевого процессов эндометрия, во 2-ю группу — 81 пациентка с гиперплазией эндометрия без атипии, в 3-ю группу — 55 женщин с гиперплазией эндометрия с атипией, в 4-ю группу — 23 пациентки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия осуществлялись путем иммуногистохимической оценки уровней экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN и маркера плотных межклеточных контактов Claudin-3, а также маркера пролиферации Ki67 при гиперплазии эндометрия без атипии, гиперплазии эндометрия с атипией, высокодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии. Также нами были исследованы маркеры ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, NOXA10.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития РЭ нами проанализированы суммарные клинико-молекулярные показатели. Был проведен корреляционный анализ Спирмена и/или Пирсона, определена степень зависимости развития РЭ (от 0 до 1) от клинико-анамнестических, диагностических и молекулярных факторов риска (показатель ОР по группам).

Далее нами был проведен многофакторный анализ (бинарная логистическая регрессия) с учетом полученных клинико-молекулярных показателей для оценки риска прогрессирования (прогнозирования) и злокачественной трансформации (переход в атипичную и РЭ), в связи с чем была построена значимая модель (Хи-квадрат=140,22;  $p < 0,00001$ ) для оценки факторов риска.

Используя метод бинарной логистической регрессии, мы определили вероятность развития онкопатологии у пациентки на основании клинико-анамнестических и молекулярно-биологических данных по формуле:

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

где:  $e$  — основание натурального логарифма и равно 2,71828182845904;  $z = -49,85 + 0,174 * X_1 + 0,521 * X_2 + 0,387 * X_3 + 0,127 * X_4 + 0,156 * X_5 + 1,390 * X_6 + 1,114 * X_7 + 0,622 * X_8 + 0,508 * X_9 + 0,518 * X_{10} + 0,304 * X_{11} - 2,543 * X_{12} - 1,750 * X_{13} + 0,578 * X_{14} + 0,105 * X_{15} + 2,083 * X_{16} + 1,164 * X_{17} + 0,637 * X_{18} + 0,473 * X_{19}$

Для облегчения практического применения данной прогностической модели нами был разработан метод компьютерного расчета на основе Excel, в которую вводятся показатели в соответствии с обнаруженными факторами риска. В итоге мы получаем риск развития РЭ для конкретной пациентки (низкий, высокий). Низкая вероятность развития рака —  $p = 0,0-0,49$ , высокая вероятность развития рака —  $p = 0,5-1,0$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГПЭ

В нашем исследовании было выявлено, что наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель относительного риска (ОР) (больше 1) и доверительный интервал 95% ( $p < 0,05$ ), являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный

кровоток при ультразвуковом исследовании (УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), патологические образования яичников в анамнезе, бесплодие (первичное и вторичное), СД 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственнаяотягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.

### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГПЭ

Мы установили, что уровень экспрессии гена плотных межклеточных контактов Claudin-3 снижается в эпителии мембран клеток и повышается его цитоплазматический уровень в ряду: гиперплазии без атипии ( $3,5 \pm 0,6$  и  $0,7 \pm 0,1$ ), гиперплазии с атипией ( $2,5 \pm 0,7$  и  $1,5 \pm 0,6$ ), РЭ ( $0,7 \pm 0,1$  и  $3,5 \pm 0,8$ ) ( $p < 0,05$ ). Изменения экспрессии клаудинов часто ассоциируются с раковыми опухолями различной локализации, что свидетельствует об их потенциальном участии в онкогенезе [12].

Нами выявлено, что уровень экспрессии гена супрессора опухолевого роста PTEN снижается как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии ( $82,7 \pm 9,2\%$  и  $82,2 \pm 10,1\%$ ), гиперплазии с атипией ( $46 \pm 2,8\%$  и  $45 \pm 2,4\%$ ), РЭ ( $10 \pm 3,2\%$  и  $7 \pm 2,1\%$ ) ( $p < 0,05$ ). По мнению ряда авторов, опухоль-супрессорный белок PTEN, являющийся биологическим антиподом киназы PI3K, считается одним из наиболее достоверных молекулярных маркеров раннего канцерогенеза [13].

При оценке показателя Ki67 нами было выявлено его возрастание как в строме, так и в паренхиме в ряду: гиперплазии без атипии ( $21,3 \pm 3,4\%$  и  $34,9 \pm 5,5\%$ ), гиперплазии с атипией ( $45,1 \pm 3,7\%$  и  $55 \pm 4,3\%$ ), РЭ ( $47,2 \pm 4,1\%$  и  $88,1 \pm 4,9\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Согласно мнению ряда исследователей, выраженная экспрессия Ki67 указывает на наличие высокого пролиферативного потенциала и в определенных условиях способна внести существенный вклад в реализацию канцерогенеза [14, 15].

Согласно полученным результатам наших исследований, в ткани эндометрия в ряду от простой гиперплазии до РЭ отмечено стабильное возрастание уровня экспрессии ALDH1A1, наиболее ярко эта тенденция видна в иммуногистохимических препаратах на примере окрашивания эпителиальных ядер. При гиперплазии эндометрия без атипии доля окрашенных ядер составляет менее 0,5%, а по мере прогрессирования клеточной и тканевой атипии этот показатель повышается до 20,2% (в группе атипичской гиперплазии), при РЭ составляет 18,4%. В ряде других исследований было выявлено, что высокий показатель ALDH1 — независимый фактор неблагоприятного прогноза при заболевании эндометрия [16, 17].

Было установлено, что в исследованных препаратах ткани эндометрия уровень экспрессии маркера Musashi1 в ядрах стабильно возрастал при появлении клеточной (вместе с тканевой) атипии. Так, в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипии его уровень был близок к 0, а в группе атипичской гиперплазии составлял 4,3%, резко возрастая при РЭ (составлял в среднем 23%). Согласно данным литературы, в эндометриоидной аденокарциноме показатель Musashi1 значительно увеличивается и имеет более широкое распространение [18, 19]. Высокая экспрессия Musashi1

<sup>1</sup> \* — умножение;  $X_1$  — ожирение;  $X_2$  — СПКЯ;  $X_3$  — рецидивирование ГПЭ;  $X_4$  — патологические образования яичников;  $X_5$  — бесплодие (первичное и вторичное);  $X_6$  — УЗИ с ЦДК — выраженный кровоток;  $X_7$  — гипертоническая болезнь;  $X_8$  — СД 2 типа;  $X_9$  — сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз);  $X_{10}$  — наследственная отягощенность онкозаболеваниями;  $X_{11}$  — возраст 50 лет и старше;  $X_{12}$  — Claudin-3 (мембранный эпителий);  $X_{13}$  — PTEN (суммарно — паренхима и строма);  $X_{14}$  — Ki-67 (суммарно — паренхима и строма);  $X_{15}$  — ALDH1A1;  $X_{16}$  — Musashi1;  $X_{17}$  — Oct4;  $X_{18}$  — CD117;  $X_{19}$  — NOXA10.



в эмбриональном эндометрии и клетках эндометриальной аденокарциномы предполагает, что Musashi1-положительные клетки обладают некоторыми свойствами, характерными для стволовых клеток, такими как высокий пролиферативный потенциал и мультипотентность [18]. Роль Musashi1 в CSC может быть связана с аномальными механизмами клеточного цикла и апоптоза, как показали Gotte et al. [20]. Эти новые исследования свидетельствуют о Musashi1 как о новой интересной мишени воздействия и открывают широкие перспективы для терапии РЭ.

Иммуногистохимический анализ ткани эндометрия всех пациенток выявил стабильное увеличение уровня экспрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель составил 0,13%, в группе ГПЭ эндометрия без атипичии он был приближен к 1%, в группе атипичической гиперплазии эндометрия отмечено его резкое возрастание до 18%, а при РЭ окрашенных клеток было в среднем 17,5%. Аномальная экспрессия генов Oct4 в карциномах эндометрия была отмечена и в других работах [21–23].

Было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии CD117 в ряду от пролиферативного эндометрия до рака, отмечено значительное увеличение фокусов окрашивания в ядрах эпителия ( $0,67 \pm 0,7\%$ ,  $0,23 \pm 0,45\%$ ,  $18,3 \pm 17,3\%$ ,  $17,6 \pm 2,4\%$  в 1–4 группах соответственно). В другой работе, посвященной исследованию CD117 в гиперплазированном эндометрии, было установлено, что его иммуногистохимическое выражение было локальным и слабым в нормальном эндометрии, а при простой и сложной гиперплазии эндометрия — сильным и диффузным [24]. Опухолевые стволовые клетки эндометрия рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени, а маркер CD117 может быть использован для их идентификации [25].

Экспрессия НОХА10 в тканях эндометрия была подвержена следующей тенденции: ее уровень постепенно возрастал в ряду от пролиферативного эндометрия к атипичической гиперплазии, несколько снижаясь при раке. Наиболее выраженные различия в уровне экспрессии этого белка были выявлены в ядрах эпителия. В группе сравнения и при гиперплазии без атипичии экспрессия НОХА10 была близка к нулю, резко возрастая при атипичической гиперплазии ( $20,9 \pm 15,3\%$ ), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем  $18,5 \pm 7\%$ . В другом исследовании также была изучена экспрессия НОХА10 в нормальном и патологически измененном эндометрии: никаких существенных различий в выражении НОХА10 между нормальным и гиперплазированным эндометрием обнаружено не было, а количество НОХА10 было снижено в эндометрии аденокарциномы по сравнению с нормальным эндометрием [26]. Другими авторами было обнаружено, что снижение экспрессии НОХА10 в эндометрии сильно коррелирует с увеличением степени злокачественности опухоли и связано с метилированием промотора НОХА10. Принудительная экспрессия НОХА10 в клетках карциномы эндометрия ингибирует инвазивный рост опухоли у мышей [27].

Следует отметить, что в целом направление таргетной терапии при заболеваниях эндометрия находится еще на начальном этапе развития, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований, подтверждающих ее эффективность [28–30]. В то же время оценка молекулярных показателей в прогнозировании течения патологи-

ческих процессов эндометрия требует внедрения уже в настоящее время.

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

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

Дальнейшая прогностическая оценка позволила выявить, что низкая степень риска развития РЭ имела место у 30 женщин из 1-й группы, 65 пациенток из 2-й группы и у 4 больных из 3-й группы. А высокая степень риска развития РЭ имела место у 2 женщин из группы сравнения, 16 больных из 2-й группы и у 51 женщины из 3-й группы.

Таким образом, полученные результаты клинико-патогенетических особенностей в исследуемых группах больных позволяют эффективно определить степень риска прогрессирования патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия, что, несомненно, представляет особый интерес для проведения дифференцированной тактики ведения пациенток с заболеваниями эндометрия в перименопаузальном возрасте.

#### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Всем исследованным пациенткам было проведено консервативное и/или оперативное лечение. Объем и варианты оперативных вмешательств у обследованных женщин оказались следующими: экстирпация матки с маточными трубами выполнена 55 пациенткам. Вопрос об удалении яичников каждый раз решали индивидуально, что определялось состоянием яичников, а также выраженностью экстрагенитальных заболеваний и рядом других факторов. В этом контексте заслуживают внимания данные Г.М. Мамаевой [31], свидетельствующие, что в 92,3% случаев ГПЭ сочетается с гормонально-активным патологическим субстратом в гонадах, который в 76,3% может быть выявлен только морфологически, т. е. ни клинические, ни инструментальные методы исследования не дают возможность диагностировать подобную патологию [32].

К применению абляции эндометрия относились настоятельно, т. к. многими исследователями доказаны возможность асимптомного существования остаточных участков эндометрия и вероятность их последующей малигнизации после проведенной абляции [33]. Однако ввиду наличия у пациенток серьезного экстрагенитального заболевания либо настойчивого желания женщины сохранить матку 3 пациенткам была проведена абляция эндометрия. Существует мнение, что правильно проведенное резектоскопическое лечение может быть альтернативой гистерэктомии у женщин с атипичической гиперплазией эндометрия, которые отказываются от проведения гистерэктомии или подвергаются высокому риску при ее проведении [33].

Пациенткам, у которых был выявлен ГПЭ без атипичии (2-я группа), проводилась консервативная терапия препаратами прогестерона в непрерывном режиме (медроксипрогестерон в дозе 10–20 мг/сут или норэтистерон 10–15 мг/сут; дидрогестерон 10–20 мг/сут; микрони-

зированный прогестерон 200 мг/сут либо применялась левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) не менее 6 мес. Длительность лечения варьировала от 6 до 12 мес. согласно рекомендациям Guideline № 67 [34].

В случаях атипической гиперплазии эндометрия применяли пероральные прогестагены, ЛНГ-ВМС, ингибиторы ароматазы и агонисты ГнРГ (в дозе 1 ампула 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней в течение 6 мес.) [34, 35].

В нашем исследовании после лечения всем пациенткам выполнялась аспирационная пайпель-биопсия эндометрия каждые 3 мес. до достижения гистологических критериев отсутствия признаков ГПЭ. К критериям излеченности ГПЭ без атипии относили исчезновение клинической симптоматики заболевания и отсутствие признаков ГПЭ при УЗИ (не более 12 мес. терапии), при условии отсутствия рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения.

В случае проведения консервативной терапии при атипической гиперплазии эндометрия критериями эффективности лечения считали исчезновение клинических проявлений заболевания, отсутствие УЗ-признаков ГПЭ (с обязательным доплерометрическим измерением скорости кровотока, пульсового индекса и индекса резистентности) и получение 2-х последовательных отрицательных результатов биопсии эндометрия (проводилась каждые 3 мес.) после успешно проведенного консервативного лечения (не более 12 мес.). При отсутствии рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения контрольные исследования проводились каждые 3–6 мес. в течение первых 2-х лет, далее — каждые 6–12 мес. Аналогичная тактика рекомендована в последнем международном руководстве по ведению пациенток с гиперплазией эндометрия [34].

Критериями неуспешного консервативного лечения ГПЭ являются прогрессирование патологического процесса — переход гиперплазии эндометрия к атипии и раку, а также если спустя 12 мес. терапии отсутствует гистологическая регрессия гиперплазии; есть рецидив гиперплазии эндометрия после завершения лечения; сохраняются маточные кровотечения; женщина отказывается от наблюдения, проведения исследований и выполнения медицинских рекомендаций. Аналогичная тактика рекомендована в Guideline № 67, опубликованном в 2016 г. [34].

Ретроспективный анализ стандартной терапии ГПЭ в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия выявил следующие особенности тактики ведения и лечения больных. Консервативная терапия оказалась эффективной, не было отмечено рецидивов за все время наблюдения у 64 из 65 пациенток с ГПЭ без атипии с выявленным низким риском злокачественной трансформации. Консервативная терапия оказалась неэффективной у 14 из 16 женщин с ГПЭ без атипии с выявленным высоким риском малигнизации, в связи с чем им было рекомендовано оперативное лечение.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев ( $n=51$ ) у женщин с атипической гиперплазией выявлен высокий риск малигнизации, отмечено всего 4 случая низкого риска онкотрансформации процесса. Интересен тот факт, что у 2 пациенток с атипической гиперплазией и выявленным низким риском, которые отказались от радикальных методов лечения, консервативная терапия оказалась эффективной.

Итак, ретроспективный анализ сопоставления выявленных групп риска развития злокачественной трансформации

и исходов лечения позволил определить, что ни у одной из пациенток с рассчитанным низким риском злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия за все время наблюдения не было выявлено прогрессирующей гистологической картины заболевания в сторону рака: все пациентки были излечены, а у женщин, подвергшихся оперативному лечению, гистологическая картина соответствовала той же стадии, что и при первом обращении к врачу. У большинства пациенток с высоким риском злокачественной трансформации было выявлено прогрессирование процесса либо развитие РЭ.

## Выводы

На основании полученных результатов исследования были сформулированы следующие выводы:

1. Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия являются: рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с ЦДК, СПКЯ, патологические образования яичников в анамнезе, бесплодие (первичное и вторичное), СД 2 типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощенность онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.
2. Показатели экспрессий ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117, HOXA10 возрастают в ряду от простой до атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия, что свидетельствует о вовлеченности дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия.
3. Сочетанное определение клинических и молекулярно-биологических особенностей с использованием многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии позволило разработать способ определения степени риска прогрессирования патологического процесса эндометрия и научно обоснованно сформировать группы пациенток с низкой и высокой степенью онкологического риска.
4. Дифференцированный подход к тактике ведения больных с ГПЭ в перименопаузальном возрасте базируется на выявлении степени риска развития РЭ (низкая, высокая) и соответствующем выборе медикаментозной или хирургической тактики лечения.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ должно быть включено определение уровней иммуногистохимических маркеров с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития РЭ и, соответственно, дальнейшего дифференцированного подхода к лечению.

## Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 90 с. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Gipiplaziya endometriya. M.: GEOTAR-Media, 2016. 90 s. (in Russian)].
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Opuholi reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). M.: Dimitreyd Grafik Grupp, 2007. 216 s. (in Russian)].
3. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial in-traepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 WHO classification system // Cancer. 2005. Vol. 103 (11). P. 2304–2312.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>