

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НУРХАНОВА НИЛУФАР ОДИЛ КИЗИ

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ
ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

(Монография)

Бухара – 2025

УДК: 618.14-007.61-037-039.2

Составила:

Нурханова Нилуфар Одил кизи - Ассистент кафедры акушерства
и гинекологии в семейной медицине
БухГосМИ, PhD

**Монография адресована врачам акушер-гинекологам, широкому кругу
практических врачей, а также студентам и резидентам медицинских
ВУЗов и техникумов.**

Рецензенты:

Муминова Нигора Хайриддиновна - Директор Кашкадарьинского филиала
Центра развития профессиональной
квалификации медицинских
работников д.м.н., доцент

Саркисова Ляля Варелевна - Доцент кафедры акушерства
и гинекологии №3 БухГосМИ, DSc

Монография утверждена на заседании Учёного Совета БухГосМИ

28 май 2025 год

Протокол №8

Аннотация

В монографии представлены механизмы развития гиперплазии эндометрия, являющегося одной из актуальных проблем современной гинекологии, выявлены факторы риска, причины возникновения и рецидивирования данной патологии у женщин период перименопаузального перехода, а также описаны методы диагностики и ранние маркёры, кроме этого представлена дифференцированная тактика ведения и лечения женщин с гиперплазией. Во всем мире в структуре гинекологических заболеваний у женщин в перименопаузальном возрасте доброкачественные процессы эндометрия составляет 60-70%, в связи с чем прогнозирование, ранняя диагностика и лечение пролиферативных процессов эндометрия, служащих предпосылкой для развития рака эндометрия, является одним из профилактических мероприятий данного заболевания. Необходимо акцентировать, что частота встречаемости гиперплазии эндометрия увеличивается за счет гормональных перестроек в перименопаузальном периоде жизни женщин от 45-55 лет, составляя от 25-40%. Формирование данной патологии в позднем репродуктивном и переходном возрасте у пациенток происходит за счет стойкой гиперэстрогении и снижения продукции прогестерона. Как известно, гиперплазия эндометрия может стать не только причиной аномальных маточных кровотечений (АМК), снижающих качество жизни, но и весомым фактором риска злокачественной трансформации эндометрия.

Автор приводит подробную информацию о факторах риска развития гиперплазии эндометрия, таких как увеличение массы тела, инсулинорезистентность, гормональный дисбаланс в организме, дефицит витамина D, нарушение системного и локального иммунитета.

Annotatsiya

Monografiyada zamonaviy ginekologiyaning dolzarb muammolaridan biri bo'lgan endometriy giperplaziyasining rivojlanish mexanizmlari, xavf omillari, perimenopauzal o'tish davridagi ayollarda ushbu patologiyaning paydo bo'lishi va qaytalanish sabablari aniqlangan, shuningdek, tashxislash usullari va erta markerlari tavsiflangan, bundan tashqari, giperplaziyali ayollarni olib borish va davolashning differensial taktikasi taqdim etilgan. Dunyoda perimenopauza yoshidagi ayollarda ginekologik kasalliklar tarkibida endometriyning xavfsiz jarayonlari 60-70% ni tashkil qiladi, shu munosabat bilan endometriy saratonining rivojlanishi uchun zamin bo'lib xizmat qiladigan endometriy proliferativ jarayonlarini bashorat qilish, erta tashxislash va davolash ushbu kasallikning oldini olish choralaridan biri hisoblanadi. Shuni ta'kidlash kerakki, endometriy giperplaziyasining uchrash chastotasi 45-55 yoshdagi ayollar hayotining perimenopauzal davrida gormonal o'zgarishlar tufayli 25-40% ni tashkil qiladi. Kechki reproduktiv va o'tish yoshidagi bemorlarda ushbu patologiyaning shakllanishi turg'un giperestrogeniya va progesteron ishlab chiqarishning pasayishi tufayli yuzaga keladi. Ma'lumki, endometriy giperplaziyasi nafaqat hayot sifatini pasaytiradigan anomal bachadondan qon ketishiga (BBA) sabab bo'lishi, balki endometriyning xavfli transformatsiyasi uchun muhim xavf omili bo'lishi mumkin.

Muallif tomonidan endometriy giperplaziyasi rivojlanishida tana vaznining ortishi, insulinga rezistentlik, organizmda gormonal disbalans, D vitamini yetishmovchiligi, tizimli va mahalliy immunitetning buzilishi kabi xavf omillari haqida batafsil ma'lumotlar keltirilgan.

Annotation

The monograph presents the mechanisms of endometrial hyperplasia development, which is one of the urgent problems of modern gynecology, identifies risk factors, causes of occurrence and recurrence of this pathology in women during the perimenopausal transition period, and also describes diagnostic methods and early markers, in addition, a differentiated approach to the management and treatment of women with hyperplasia is presented. Globally, in the structure of gynecological diseases in women of perimenopausal age, benign endometrial processes account for 60-70%, therefore, predicting, early diagnosis, and treatment of endometrial proliferative processes, which serve as a prerequisite for the development of endometrial cancer, is one of the preventive measures for this disease. It should be emphasized that the frequency of endometrial hyperplasia increases due to hormonal restructuring in the perimenopausal period of women aged 45-55 and ranges from 25-40%. The formation of this pathology in patients of late reproductive and transitional age occurs due to persistent hyperestrogenemia and a decrease in progesterone production. As is known, endometrial hyperplasia can be a cause not only of abnormal uterine bleeding (ABB), which reduces the quality of life, but also a significant risk factor for endometrial malignant transformation.

The author provides detailed information on risk factors for endometrial hyperplasia, such as weight gain, insulin resistance, hormonal imbalance in the body, vitamin D deficiency, and disruption of systemic and local immunity.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава I. Актуальные концепции об гиперпластических процессах эндометрия в перименопаузальном периоде (обзор литературы)	9
§1.1. Этиология и патогенез гиперплазии эндометрия	10
§1.2. Определение факторов риска и доклиническая диагностика гиперплазии эндометрия.....	15
§1.3. Ранняя диагностика гиперплазии эндометрия: маркеры и прогнозы. .	18
§1.4. Тактика ведения и лечения женщин с пролиферативными процессами в перименопаузальном периоде	23
Глава II. Клинико-лабораторная характеристика обследованных женщин с гиперплазией эндометрия	29
§2.1. Состояние здоровья контингента и определение факторов риска развития гиперпластических процессов у женщин в перименопаузальном периоде жизни.	29
§2.2. Сравнительные показатели клинико-лабораторных данных пациенток при ГПЭ в перименопаузальном периоде.....	400
§2.3. Спектр нарушений показателей гемограммы и витамина Д при ГПЭ	49
§2.4. Роль и значимость ультразвукового исследования в прогнозировании и ранней диагностики ГПЭ в перименопаузальном периоде.	54
§2.5. Морфологическая картина эндометрия женщин с ГПЭ в перименопаузальном периоде	57
Глава III. Особенности иммунной системы при гиперплазии эндометрия в перименопаузальном периоде	66
§3.1. Характеристика иммунологических маркеров в первой группе пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде	66
§3.2. Характеристика иммунологических маркеров с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде с переходом на ПГЭ	71
§3.3. Сравнительная характеристика иммунных показателей изученных групп при ГЭ в перименопаузальном периоде	75

§3.4. Оценка локального цитокинового статуса у женщин ГЭ в перименопаузальном периоде	79
§3.5. Корреляционный анализ биохимических, инструментальных и иммунологических показателей.	82
Глава IV. Современные аспекты лечения гиперпластических патологий эндометрия и профилактики ее прогресса	84
Заключение	93
Список литературы.....	102

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГПЭ - гиперпластические процессы эндометрия

ГЭ - гиперплазия эндометрия

ПГЭ - патологическая гиперплазия эндометрия

РЭ - рак эндометрия

АМК-аномальное маточное кровотечение

БС -болевой синдром

ВМС-внутриматочный спираль

ЗГТ-заместительная гормональная терапия

ИК-инъекционная контрацепция

КС-климактерический синдром

ОК-оральная контрацепция

ПП-перименопаузальный период

ЦС-цитокиновый статус

ГЭБА - гиперплазия эндометрия без атипии

УЗИ- ультразвуковое исследования

ЛНГ- левоноргестрел

ГЛАВА I. АКТУАЛЬНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ОБ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Гиперпластические процессы эндометрия являются значимой медицинской проблемой, требующей пристального внимания гинекологов. Это состояние, характеризующееся аномальным разрастанием тканей матки, может со временем перерасти в рак, если не будет проведено своевременное лечение. [2;с. 13-14, 6;71-75, 14;42-47, 40;35-40].

Гиперплазия эндометрия (ГП) – это патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией желез и стромы эндометрия. Основной характерной чертой данного заболевания является разрастание внутреннего слоя матки-эндометрия, что приводит утолщению и увеличению его объема [44;с.380-381, 46; 68-77, 50;15-20, 89; р.20-27, 99; 345-349] .

В структуре гинекологических заболеваний доброкачественные процессы эндометрия у женщин в пери и постменопаузе, составляют 60-70%. Учитывая, что на данный возрастной период приходится пик заболеваемости раком эндометрия, эффективная ранняя диагностика и лечение пролиферативных процессов эндометрия, служащих предпосылкой для возникновения злокачественного процесса, является одним из основных профилактических мероприятий данного заболевания [1;с.91–106, 5;4-13, 9;9-10, 70;368, 78; 57-66].

Гиперплазия, обусловленная нарушением функций клеток, является предраковым состоянием оно в некоторых случаях протекает бессимптомно и о наличии ее можно узнать только после диагностического обследования. однако, чаще всего внешне гиперплазия эндометрия проявляется нарушениями гормонального цикла [17;с.66-92, 26;304, 39;127-128, 84]

У многих женщин в период менопаузы гиперплазия эндометрия может возникать даже при нормальном уровне гормонов. Это связано с нарушениями внутриклеточных процессов и изменениями рецепторов. Заболевание может развиваться по-разному: как разрастание нормальных клеток под действием

повышенного уровня эстрогенов, так и как рост аномальных клеток. Поэтому гиперплазию и рак эндометрия нельзя рассматривать как стадии одного заболевания. Важно понимать, что эти состояния имеют разные причины и требуют разных подходов к лечению.

§1.1. Этиология и патогенез гиперплазии эндометрия

Бессимптомное течение гиперплазии эндометрия таит в себе опасность. Отсутствие дискомфорта не исключает развития серьезных осложнений, в том числе рака эндометрия. Длительное течение заболевания без лечения может негативно сказаться на репродуктивной функции и даже привести к раку эндометрия. [86;с.25, 130;р.160-1175].

За последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению числа случаев рака эндометрия. Ежегодно диагностируется около 150 000 новых случаев этого заболевания, и более 42 000 женщин умирают от него. Наиболее подвержены риску женщины в возрасте 55-65 лет. Однако рак эндометрия все чаще диагностируется и у более молодых женщин, в том числе в репродуктивном возрасте. Согласно мнению большинства специалистов, рак эндометрия тесно связан с предшествующим состоянием – гиперплазией эндометрия. ГПЭ является довольно распространенной патологией в гинекологии, встречаясь у 15-40% пациенток. Особенно часто она диагностируется у женщин в возрасте ближе к менопаузе, достигая 50% случаев. [42;с.28-31, 53;13-16, 72;40-42, 90;565-570, 97; 33-38].

Эстрогены играют ключевую роль в регуляции менструального цикла, стимулируя рост слизистой оболочки матки (эндометрия). При длительном воздействии этих гормонов, будь то естественном (при гормональных нарушениях) или искусственном (при приеме гормональных препаратов), нормальный процесс роста эндометрия может перейти в патологическое состояние - гиперплазию, характеризующуюся избыточным разрастанием клеток. Эндометриальная гиперплазия представляет собой аномальную пролиферацию как железистого, так и стромального компонентов эндометрия,

сопровождаящуюся нарушением их нормальной гистологической организации. В отличие от физиологической гипертрофии эндометрия, при гиперплазии наблюдаются специфические цитоархитектонические изменения, свидетельствующие о патологическом процессе.

Существует два вида классификации гиперплазии эндометрия. Они основываются на анализе нескольких факторов: толщины внутреннего слоя матки, количества и структуры желез, а также цитологическая характеристика железистого эпителия. Первый вид классификации использует более общие термины, такие как "кистозная гиперплазия", "аденоматозная гиперплазия" и "атипическая аденоматозная гиперплазия". Эти термины описывают, насколько сильно изменились железы и клетки по сравнению с нормой. Чем больше изменений, тем выше риск развития рака. Согласно классификации, принятой международным сообществом гинекологов и патоморфологов, гиперплазию делят на несколько типов. Это позволяет более точно определить вероятность перерождения доброкачественного процесса в злокачественный. Выделяют простую гиперплазию, сложную гиперплазию без признаков злокачественных изменений и атипическую гиперплазию, которая характеризуется наличием клеток с отклонениями от нормы и считается предраковым состоянием. [22;с.28–32.,107;р.399-404, 113;259-268].

Согласно исследованиям, от 23 до 32% женщин с атипической гиперплазией эндометрия сталкиваются с риском развития рака матки. (Ашрафян Л.А., Кисилев В. И. 2008 г., М.И. Давыдова и др.2005 г) Согласно другим исследованиям, риск малигнизации (перерождения в рак) атипической гиперплазии составляет около 52%. (Liu F.C.2007г.) Риск перерождения рецидивирующей гиперплазии в рак матки составляет 20-30%.

Учеными Королевского колледжа акушера-гинекологов указано, что исследования, проведенные в США, Канаде и Китае, показали, что гиперплазия эндометрия без атипии (ГЭБА) не всегда перерастает в рак. В течение 25 лет этот риск составляет менее 5%. Более того, во многих случаях ГЭБА проходит сама собой без какого-либо лечения в течение нескольких лет.

При рутинной практике в нашей Республике гинекологи руководствуются «Стандарты диагностики и лечения гинекологических заболеваний в лечебных учреждениях системы здравоохранения Республики Узбекистан» 2018г.

К факторам риска развития гиперплазии эндометрия относятся раннее начало менструальной функции, отсутствие беременности и родов анамнезе, поздняя менопауза, дисбаланс гормонов, ожирение, синдром поликистозных яичников, эстроген секретирующие опухоли яичников, прием гормональных препаратов в период менопаузы [12;с. 291, 23;23, 33;220–269, 62;40-56, 106;p.35].

Простая гиперплазия эндометрия характеризуется чрезмерной пролиферацией железистых элементов и стромы эндометрия, что отличает ее от физиологической кистозной инволюции, характерной для перименопаузального периода. Несмотря на то, что риск малигнизации при простой гиперплазии относительно невысок, она рассматривается как потенциальный предраковый маркер, требующий динамического наблюдения и, в некоторых случаях, специфического лечения.

Сложная гиперплазия эндометрия представляет собой патологическое размножение железистых клеток, не сопровождающееся пролиферацией стромы. Согласно мнению многих авторов, аденоматозная гиперплазия является истинным предраковым состоянием, которое может быть диагностировано гистологически даже при наличии небольших очагов на фоне нормального эндометрия.

Атипическая гиперплазия характеризуется патологическими изменениями клеток эндометрия, что существенно повышает вероятность малигнизации. Риск развития эндометриального рака при такой патологии составляет от 20 до 30%. [30;с.56-61, 35;138, 51;70-74, 59;166-167, 96;p.1191–1197].

Традиционно патогенез гиперпластических процессов эндометрия связывали с нарушениями гормонального баланса. Однако, современные

научные данные свидетельствуют о более сложной картине. Даже при нормальном гормональном фоне могут развиваться патологические изменения эндометрия. Достижения молекулярной биологии, генетики и иммунологии позволили выявить множество факторов, взаимодействующих между собой и влияющих на рост и регуляцию эндометрия. Регуляция роста клеток эндометрия – это сложный процесс, в котором участвуют не только женские половые гормоны, но и множество других биологически активных веществ. К ним относятся факторы роста, цитокины, продукты распада жиров (метаболиты арахидоновой кислоты), а также компоненты иммунной системы. Исследования показали, что нарушение равновесия между размножением клеток и их запрограммированной гибелью играет ключевую роль в развитии различных заболеваний, связанных с патологическим разрастанием тканей. Повышенная устойчивость клеток эндометрия к запрограммированной гибели (апоптозу) способствует их чрезмерной пролиферации и накоплению аномальных клеток, что лежит в основе развития опухолевых процессов в эндометрии [16;с.21-27, 18;55-78, 25;37-40, 32;45-46, 80;306-310].

Высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов в эндометрии создает условия для развития гиперплазии эндометрия при относительно низких уровнях циркулирующих эстрогенов. Данный процесс обусловлен локальными нарушениями регуляции клеточной пролиферации и метаболическими изменениями в эндометрии [66;с.62-66, 92;p.621-629, 100;135-136].

Исследование Доброхотовой Ю.Э. и Саприкиной Л.В. (2021 г.) выявило следующие факторы риска развития гиперплазии эндометрия (ГПЭ): наследственная предрасположенность (34,62%), внутриутробные нарушения, патологические состояния возникшие в подростковом возрасте, нерегулярные месячные или другие отклонения в менструальном цикле (46,92%) приводящие к нарушению репродуктивной функции (20%), которая ведет к гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам.

Современная медицина рассматривает гиперплазию эндометрия как результат воздействия нескольких факторов. Многочисленные исследования подтверждают, что одним из главных условий для развития этого заболевания является повышенный уровень женских половых гормонов (эстрогенов) в организме женщины [66;с.62-66, 92;р.621-629].

Научные работы подтверждают, что длительный прием синтетических эстрогенов, в том числе таких препаратов как тамоксифен, может стимулировать избыточное размножение клеток эндометрия (гиперплазию) и, в некоторых случаях, способствовать развитию онкологических заболеваний [95; 435-442, 105;137–150].

Хронический эндометрит нарушает естественный механизм обновления клеток эндометрия, при котором процессы деления и гибели клеток находятся в равновесии. Дисбаланс этих процессов, вызванный хроническим воспалением, приводит к развитию патологических изменений в эндометрии и, как следствие, к гиперплазии эндометрия. Хроническое воспаление эндометрия связано с дисбалансом между процессами гибели клеток (апоптоза) и их деления. Ключевую роль в этом процессе играют макрофаги, выделяющие факторы некроза опухолей и трансформирующий фактор роста. Эти вещества способствуют как гибели клеток эндометрия, так и их неконтролируемому размножению. В зависимости от того, какой процесс преобладает, развивается либо патологическая пролиферация эндометрия, либо его атрофия [109;р. 1146-1149, 120;64].

Хотя повышенный уровень эстрогенов является основной причиной гиперплазии эндометрия, другие факторы, такие как ослабленная иммунная система (например, у пациентов после трансплантации почки) и инфекции, также могут способствовать развитию этого заболевания. Исследования показали, что женщины, перенесшие трансплантацию почки, в два раза чаще сталкиваются с аномальными маточными кровотечениями, связанными с гиперплазией эндометрия, по сравнению с женщинами без трансплантата [4;с.113-119, 34;33-42, 43;50-58, 94;р.327-330].

Существующие знания о состоянии иммунной системы у женщин с опухолями репродуктивных органов недостаточны и противоречивы. Это создает сложности в оценке степени иммунного ответа организма на опухоль и выборе наиболее эффективных методов лечения. Для оптимизации терапевтических подходов и разработки новых стратегий профилактики необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение иммунологических аспектов развития этих заболеваний [29;с.35-40, 58;46-47]

Несмотря на проведенных многих научных исследований по данной патологии, молекулярно-биологические механизмы развития их и его влияния на повышение риска малигнизации процесса, вопросы прогнозирования, ранней диагностики и лечения субклинических ее форм до сих пор остаются не до конца изученными и научно обоснованными.

§1.2. Определение факторов риска и доклиническая диагностика гиперплазии эндометрия

Одной из главных задач современной медицины остается поиск надежных способов предсказать, у кого именно развивается гиперплазия эндометрия и, что еще важнее, ее злокачественная форма. Ученые стремятся разработать системы, которые помогли бы выделить группы женщин с повышенным риском. Как отмечают Клинышкова Т.В., Тучанинов Д.В. и Фролова Н.Б. (2020), чтобы подобрать оптимальное лечение для каждой пациентки с гиперплазией эндометрия, необходимо точно оценить ее индивидуальный риск. Однако, несмотря на многочисленные исследования в этой области, единой и универсальной системы оценки риска до сих пор не создано и существующие подходы часто противоречат друг другу.

Многие исследователи считают, что главными причинами развития гиперплазии эндометрия у женщин в период менопаузы являются сахарный диабет, ожирение, а также некоторые особенности женского здоровья и прием гормональных препаратов. Одним из наиболее значимых факторов, связанных

с развитием ГЭ и ее переходом в рак эндометрия, является отсутствие родов в анамнезе женщины. Исследования показывают, что женщины, которые рожали, реже чаще сталкиваются с раком эндометрия. Например, в исследовании Raglan O. и коллег (2019) было установлено, что риск развития рака эндометрия у родивших женщин ниже, чем у тех, кто не рожал. Эти данные являются следствием гормональной перестройки организма во время беременности, а именно повышения уровня прогестерона.

Многие исследования указывают на тесную связь между гиперплазией эндометрия и эндокринными нарушениями. Женщины с повышенным уровнем инсулина в крови, резистентностью к инсулину, нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом и избыточной массой тела подвержены более высокому риску развития этого заболевания. [48;с.380, 63;8-18, 88;p.195-198].

Анализ факторов риска заболеваний эндометрия, проведенный Ахметовой и соавторами в 2006 году, выявил тесную связь между патологиями эндометрия и рядом соматических заболеваний. В частности, было отмечено, что женщины с заболеваниями эндометрия значительно чаще страдают от ожирения, узлового зоба, сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни.

Исследование, проведенное Корневой и ее коллегами в 2011 году, выявило следующие тенденции среди женщин в период перименопаузы:

- **Высокий уровень метаболических нарушений:** Большинство женщин (71,8%) в этой возрастной группе продемонстрировали повышенную чувствительность к глюкозе и резистентность к инсулину.
- **Проблема лишнего веса:** Значительная часть участниц исследования (66%) имела избыточную массу тела.

Из вышеприведенных данных понятно, что эндокринные и обменные нарушения являются одним из основных фоновых состояний для развития пролиферативных заболеваний эндометрия и проявлением гормонального дисбаланса.

Избыточный вес и ожирение являются серьезными факторами риска развития рака эндометрия. Основная причина этого заключается в том, что жировая ткань у женщин с лишним весом активно производит женские половые гормоны (эстрогены). Повышенный уровень эстрогенов стимулирует рост клеток эндометрия и может привести к развитию злокачественных опухолей. Кроме того, ожирение связано с нарушением углеводного обмена (повышенным уровнем инсулина) и хроническим воспалением, что также способствует развитию рака.

В работе Kacalska-Janssen O. et al. (2013) была установлена статистически значимая связь между инсулинорезистентностью и пременопаузальным возрастом у женщин. Авторы продемонстрировали корреляцию между гипергликемическим ответом на оральный глюкозотолерантный тест и патологией эндометрия.

Многочисленные исследования, в том числе работы Бабурина Д.И. и Колесовой Т.Е. (2017), а также метаанализ Tsilidis K.K. (2015), демонстрируют статистически значимую связь между сахарным диабетом и повышенным риском развития рака эндометрия. Риск развития данного заболевания у женщин с диабетом возрастает почти в два раза. Механизм этого явления связывают с гиперинсулинемией, характерной для сахарного диабета 2 типа. Предполагается, что инсулин может оказывать прямое митогенное действие на клетки эндометрия или косвенно способствовать развитию рака путем повышения уровня эстрогенов. Ожирение, инсулин резистентность, сахарный диабет часто сочеталась с гипертонической болезнью у женщин в перименопаузальном возрасте и поздняя менопауза у этой категории пациенток встречалась в 40-50% случаев [7;с.27-33, 36;44-48, 55;125, 85;52-55].

Результаты исследований указывают на тесную связь между гиперпластическими процессами и раком эндометрия с эндокринными нарушениями (гиперэстрогемия), метаболическим синдромом (ожирение, сахарный диабет, гипертония) и репродуктивной анамнезом пациентки.

К сожалению, на данный момент не существуют объективные доклинические маркеры, которые бы с высокой точностью коррелировали с динамикой эндометриальной гиперплазии и прогнозировали вероятность ее малигнизации. На основе клинически значимых факторов риска подбор индивидуальной тактики ведения, лечения и диспансеризации является перспективным подходом, позволяющим повысить эффективность терапии гиперплазии эндометрия и улучшения образа жизни женщин перименопаузального возраста.

§1.3. Ранняя диагностика гиперплазии эндометрия: маркеры и прогнозы.

Согласно последним статистическим данным, заболеваемость раком эндометрия в Узбекистане за последние пять лет увеличилась на 11,6%. Эта тенденция соответствует глобальной картине роста заболеваемости данным видом рака. Существует прямая связь между гиперплазией эндометрия и риском развития эндометриоидной аденокарциномы, особенно ее рецидивирующей формой, однако данные о ее распространенности крайне малочисленны, так как отсутствует официальная регистрации этой коварной патологии, хотя оценка встречаемости ГЭ играет важную роль не только в аспекте тактики ведения ассоциированной с маточными кровотечениями женщин в перименопаузальном периоде, но и с целью профилактики развития рака эндометрия. Пролиферативные процессы в эндометрии рассматриваются как предраковое состояние с различной степенью вероятности малигнизации [11; с.25-32, 15; 333-338, 81;65-71].

Частота малигнизации для ГЭ без атипии если составляет до 1-3%, в то время как для женщин с атипической гиперплазией и эндотелиальной интраэпителиальной неоплазией оно составляет более 30% (SobczukK 2017., Selen S. Et.al. 2020). Такая тесная взаимосвязь и неуклонный рост встречаемости ГЭ и рака эндометрия диктует специалистам и ученым необходимости поиска эффективных маркеров доклинической диагностики и

прогнозирования данной грозной патологии у пациенток позднего репродуктивного возраста.

Первым этапом диагностики заболеваний эндометрия обычно является трансвагинальное ультразвуковое исследование. Если полученные данные не дают четкой картины, то для уточнения диагноза могут назначить гистеросальпингографию или анализ содержимого матки. Наиболее точные результаты дает сочетание гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания эндометрия. Заключительный диагноз верифицируется на основании гистологического исследования эндометрия.

Одним из характерных признаков гиперплазии эндометрия являются ановуляторные маточные кровотечения. Они проявляются нерегулярными менструациями, которые начинаются с задержки и могут длиться значительно дольше обычного, сопровождаясь как умеренной, так и обильной кровопотерей [8;с.188-192, 49;78-82].

Ультразвуковое исследование органов малого таза играет важную роль в прогнозировании и раннем выявлении гиперплазии эндометрия, особенно ее осложненных форм. Этот метод позволяет оценить состояние эндометрия и является одним из наиболее информативных маркеров для определения дальнейшего течения заболевания. Трансвагинальное ультразвуковое исследование — это современный, безопасный и информативный метод, позволяющий оценить состояние эндометрия и выявить различные патологические процессы, в том числе гиперплазию. Наиболее точные результаты можно получить, проведя исследование на 5-7 день менструального цикла у женщин в период менопаузы. В норме толщина эндометрия в этот период не должна превышать 5-7 миллиметров. Если этот показатель ниже, то вероятность наличия гиперплазии эндометрия крайне низка. При УЗИ гиперплазированный эндометрий имеет диффузно-неоднородную эхо-структуру. Что может проявляться наличием ЭХО-положительных и ЭХО-негативных включений, отсутствием линии смыкания слизистой оболочки полости матки и ее неровный контур, а также нечеткая

граница «эндометрий- миометрий» [20;с.178-180, 57;192, 61;225, 64;89-93, 83; 205-213]

У женщин с активной формой железистой гиперплазии эндометрия на УЗИ видно, что слизистая оболочка матки становится намного толще, чем обычно. За одну неделю она может увеличиваться в толщину на 5-12 миллиметров. Перед началом месячных она может достигать 16-30 миллиметров. При этом, несмотря на такую толщину, на УЗИ слизистая оболочка матки выглядит как в норме в середине цикла. То есть, она состоит из трех слоев. Но при этом в ней преобладают темные участки, которые говорят о том, что верхний слой слизистой оболочки разросся больше, чем нужно.

При неактивной железистой гиперплазии слизистая оболочка матки выглядит однородной, без явных изменений, как будто находится в ранней фазе менструального цикла. Ткань средней или высокой плотности, четко повторяющая форму матки. При железисто-кистозной гиперплазии на слизистой оболочке видны участки, которые не заполняются жидкостью во время процедуры, образуя так называемые "дефекты наполнения". Форма матки обычно не меняется, но на ее поверхности появляются характерные полости.

Для женщин в перименопаузе характерно нарушение соответствия экзогенности эндометрия фазе менструального цикла. Оптимальным временем для проведения ультразвукового исследования является период сразу после менструации, когда тонкое М-эхо свидетельствует о полном отторжении функционального слоя эндометрия. Увеличение переднезаднего размера М-эхо, как диффузное, так и локальное, должно рассматриваться как патологический признак. Следует подчеркнуть, что дифференциальная диагностика железистой и атипической гиперплазии эндометрия ультразвуковым методом, как правило, затруднена.

Оценка кровотока в спиральных артериях с помощью доплеровского УЗИ является перспективным методом ранней диагностики гиперплазии

эндометрия. У пациенток с этим заболеванием наблюдается увеличение кровотока в этих сосудах, что может свидетельствовать о начале пролиферативных процессов в эндометрии. Отсутствие такого кровотока в проекции М-эхо у здоровых женщин говорит о нормальном состоянии эндометрия.

Патологические процессы эндометрия у женщин в перименопаузе часто протекают бессимптомно, что затрудняет раннюю диагностику. При этом риск малигнизации этих процессов значительно повышается, особенно в случае наличия аномальных маточных кровотечений и рецидивов заболевания. Диагностика гиперплазии эндометрия с атипией может проводиться с помощью ультразвукового исследования. Отсутствие кровотока в слизистой оболочке матки на УЗИ обычно считается нормой у женщин в менопаузе. Таким образом, обнаружение кровотока в этой области может служить признаком патологических изменений, таких как гиперплазия эндометрия с атипией. Ультразвуковое исследование и гистология – это разные методы диагностики, каждый из которых имеет свои ограничения. При патологии эндометрия и небольших миомах УЗИ позволяет выявить наличие образования, но не всегда может определить его точную природу. Гистология, в свою очередь, дает точный морфологический диагноз на основе изучения тканей, полученных при биопсии. [21;с.57-65, 73;243, 98;p.851-856, 104;235].

Гистологическое подтверждение гиперплазии эндометрия (ГЭ) является ключевым этапом в диагностике рака эндометрия. Биопсия эндометрия, проводимая по четко определенным алгоритмам, позволяет поставить точный диагноз и определить тактику лечения. В группу риска входят женщины старше 40 лет и с индексом массы тела 30 и более, которым рекомендуется более тщательное обследование [41;с.68-72, 68;56-59, 91;p.59-61, 108;241-245].

Биопсия эндометрия, проведенная под визуальным контролем гистероскопии, особенно важна для пациенток, которым процедура выполняется амбулаторно. Этот метод позволяет точно взять материал для анализа и исключить возможность развития рака эндометрия или других

опасных изменений. Благодаря этому врач может выбрать наиболее эффективное лечение для каждой конкретной пациентки. Учитывая того, что диагностическая точность только гистероскопии недостаточно для прогнозирования и ранней диагностики рака эндометрия обязательно следует проводить прицельную биопсию эндометрия при подозреваемых данных УЗИ.

Цитологическое исследование маточного содержимого, полученного методом аспирации во второй фазе менструального цикла, является ценным инструментом как для мониторинга терапии гинекологических заболеваний, так и для скрининга патологий эндометрия. Обнаружение признаков активной пролиферации в железистых структурах эндометрия служит индикатором гиперпластических процессов. Однако, учитывая ограниченную информативность цитологического метода в дифференциальной диагностике различных типов гиперплазии, его основным назначением является выявление пациенток, требующих углубленного гистологического исследования для уточнения диагноза и определения тактики ведения [13;с.105-108, 52;567-570, 74; 39-42, 102;р.1-9, 111; 1476-1478].

Эндометрий — это динамическая ткань, которая постоянно меняется в течение менструального цикла под влиянием гормонов. Любые сбои в этой гормональной регуляции могут привести к аномальному разрастанию эндометрия и, как следствие, к различным патологиям.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения является патогенетическим фактором развития гиперплазии эндометрия. Микроскопически наблюдается нарушение архитектоники эндометрия, выражающееся в диффузном разрастании желез и стромы, утрате четкой границы между базальным и функциональным слоями.

Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – это состояние, при котором железы внутреннего слоя матки разрастаются и изменяются по форме: становятся трубчатыми, кистозными или ветвистыми. Длительное воздействие женских гормонов эстрогенов без противодействия гормона прогестерона приводит к образованию кист в железах, изменению их

структуры и появлению сгустков в мелких сосудах. Вокруг железы происходит разрушение ткани и изменения клеток эпителия. При микроскопическом исследовании видно, что железы разрастаются неравномерно: в одних участках их много и они расположены близко друг к другу, в других – их меньше и они находятся дальше друг от друга. Неравномерное разрастание желез – это важный признак, который помогает оценить, насколько серьезно заболевание и какова вероятность развития рака эндометрия [45;с.105-115, 79;37-40, 93;p.258–63., 101;1006–1026].

После комплексного исследования и установления клиническо-морфологического диагноза необходимо будет решать вопросы терапии, оценки эффективности лечения и выбора оптимальной гинекологической тактике ведения женщин пери-менопаузального возраста.

§1.4. Тактика ведения и лечения женщин с пролиферативными процессами в перименопаузальном периоде

Лечение пролиферативных процессов эндометрия у женщин направлено на решение нескольких ключевых задач в зависимости от возраста пациентки:

- **Остановка кровотечений:** Это первоочередная задача, особенно при обильных или длительных кровотечениях, связанных с этими процессами.
- **Восстановление менструального цикла:** У женщин репродуктивного возраста, основной целью часто становится восстановление нормального менструального цикла.
- **Достижение атрофии эндометрия:** У женщин старшего возраста, целью лечения является создание условий для уменьшения и истончения слизистой оболочки матки (эндометрия), что снижает риск развития осложнений.
- **Профилактика рецидивов:** Все методы лечения предполагают меры, направленные на предотвращение повторного возникновения патологических изменений в эндометрии.

По сути, лечение подбирается индивидуально с учетом возраста женщины, характера заболевания, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов, и направлено на устранение симптомов, предотвращение осложнений и улучшение качества жизни пациентки [47;с.78, 56; 256, 110;p.52, 119;379-382, 123; 232–240].

Современное лечение гиперплазии эндометрия является многогранным и зависит от индивидуальных особенностей каждой пациентки.

Существующие методы лечения ГЭ можно разделить на несколько групп:

- **Выскабливание полости матки:** предполагают удаление измененной ткани эндометрия.
- **Гормональная терапия:** направлена на регулирование гормонального фона.
- **Оперативное лечение:** в некоторых случаях может потребоваться более радикальное вмешательство.

Выбор метода лечения определяется комплексно:

- **Результатами гистологического исследования:** позволяет точно установить тип и степень изменений в эндометрии.
- **Возраст пациентки:** у молодых женщин могут применяться другие подходы, чем у женщин в менопаузе.
- **Сопутствующими заболеваниями:** как гинекологическими, так и общими.

Важно отметить: лечение ГЭ всегда начинается с тщательной диагностики и подбирается индивидуально для каждой пациентки [31;с.26, 115;p. 245-247, 124;273-279, 128; 1459–1465].

Гормональная терапия остается основным методом лечения гиперплазии эндометрия без атипии. Исследования показывают, что активность разрастания тканей эндометрия напрямую связана с дозировкой и длительностью приема эстрогена. Несмотря на то, что высокий уровень свободного эстрогена повышает риск развития этих процессов,

комбинированный прием эстрогена и прогестерона при менопаузальной гормональной терапии стал стандартным лечением для женщин с такой патологией.

Чтобы защитить эндометрий от чрезмерного разрастания под действием эстрогенов, необходимо правильно подобрать гормональные препараты.

- **Выбор гормональных препаратов и их дозировка очень важен.** Оптимальный эффект достигается при непрерывном приеме определенных комбинаций эстрогенов и прогестагенов.

- **Не все прогестагены одинаково эффективны.** Для защиты эндометрия лучше подходят производные норметилтестостерона, они действуют эффективнее, чем прегнан или микродозированный прогестерон.

- **Микродозированный прогестерон и дидрогестерон рекомендуются в качестве первого выбора** при гормональной заместительной терапии (ГЗТ), но их эффективность может быть ниже, чем у других препаратов.

- **Важно, чтобы женщины понимали, что правильное применение гормональных препаратов** – это строгое соблюдение рекомендаций врача относительно дозировки и длительности приема.

По данным некоторых исследований, гормональная терапия при гиперплазии эндометрия без атипии может быть эффективна в 42% случаев [19;с.768, 60;18, 77;98, 114;p.89-97, 127;6].

В лечении ГЭ важную роль играют гормональные препараты, в частности, прогестагены. Многочисленные исследования подтвердили их эффективность в уменьшении патологических разрастаний эндометрия. Этот эффект достигается благодаря способности прогестагенов стимулировать запрограммированную гибель клеток эндометрия (апоптоз), что приводит к сокращению железистого компонента [24;с.59-63, 54;496-501, 118;p.443–448, 126;121-124].

Высокоселективным прогестагеном, специфично связывающимся с рецепторами прогестерона, является дидрогестерон который мало имеет

побочных действий. В качестве лечения эндометриоза назначается дидрогестерон в дозировке 10 мг дважды в сутки в непрерывном режиме на протяжении 6-12 месяцев. Эффективность терапии контролируется посредством ультразвукового исследования с определением М-эхо толщины эндометрия. Дюфастон не имеет эстрогенной, андрогенной или кортикоидной активности и обладает антиэстрогенным действием только в некоторых тканях- мишенях, в том числе в эндометрии. Предложенный гормональный препарат обладает следующими преимуществами:

- **Безопасность для сердечно-сосудистой системы:** не влияет на свертываемость крови, уровень жиров, сахара и инсулина, а также на водно-солевой баланс.

- **Высокая эффективность:** препарат активно связывается с прогестероновыми рецепторами, что особенно важно при проблемах с восприимчивостью эндометрия к прогестерону [87;с.78-79, 125;р. 375–378].

Агонисты гонадолиберина рассматриваются как перспективное средство для самостоятельной терапии ГЭ. Их механизм действия основан на способности подавлять размножение клеток эндометрия путем взаимодействия со специальными рецепторами, чувствительными к гормонам, которые стимулируют выработку половых клеток [27;с.11-24, 65;61-62, 82; 59-63, 116;р. 205].

Внутриматочная спираль Мирена, содержащая гормон левоноргестрел, стала популярным методом лечения различных гинекологических заболеваний. Ее эффективность обусловлена высокой концентрацией гормона в слизистой оболочке матки, что в сотни раз превышает уровень при приеме гормональных таблеток. Мирена оказывает комплексное воздействие на организм женщины: уменьшает кровоснабжение эндометрия, снижает уровень простагландинов (веществ, вызывающих воспаление и боли), а также ингибирует фибринолиз (процесс растворения тромбов). Благодаря этим механизмам Мирена не только надежно предохраняет от беременности в течение 5 лет, но и способствует лечению ряда гинекологических заболеваний.

В исследовании, проведенном Ткаченко и Свиридовой в 2019 году, было установлено, что в 95,4% случаев у пациенток с различными формами гиперплазии эндометрия после шести месяцев терапии внутриматочной системой, выделяющей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), при повторном гистологическом анализе не обнаруживалось признаков патологического разрастания эндометрия [75;с.40-44].

Основными показателями успешности консервативного лечения являются: исчезновение клинических проявлений заболевания, предотвращение повторного возникновения симптомов и нормализация менструального цикла. Несмотря на это, ни один из существующих консервативных методов не направлен на устранение первопричины заболевания. Более того, существует риск прогрессирования патологического процесса, что может потребовать оперативного лечения.

При отсутствии положительной динамики от консервативного лечения гиперплазии эндометрия, а также при высоком риске развития онкологического заболевания, единственно эффективным методом становится двухэтапная хирургическая операция. Абляция эндометрия – это начальный этап хирургического лечения, при котором используют два основных метода: разрушение эндометрия электродами или иссечение его с помощью электрической петли. Однако, если после абляции у женщины снова развивается гиперплазия эндометрия, особенно в сочетании с миомой матки или аденомиозом (в период перед менопаузой и во время нее), то часто возникает необходимость в более радикальной операции – удалении матки (гистерэктомии) [28;с.28-31, 67; 248,121;p.382-386].

Важным моментом профилактики неоплазии эндометрия является нормализация гормонального фона женщины. Для предотвращения развития заболевания необходимо устранить причины, приводящие к избыточному разрастанию эндометрия. Профилактика неоплазии эндометрия направлена на снижение риска развития опухолевых процессов в эндометрии путем коррекции факторов риска.

Ключевым аспектом профилактики рака эндометрия является вторичная профилактика, подразумевающая своевременную диагностику и лечение предраковых состояний. Регулярный скрининг с использованием трансвагинальной эхографии, а также целенаправленная диспансеризация групп риска являются наиболее эффективными мерами для достижения этой цели.

Таким образом, в условиях ухудшения показателей гинекологического здоровья женщин наиболее перспективными являются вопросы ранней диагностики, профилактики и коррекции состояний, ведущих к развитию угрозы патологической гиперплазии эндометрия у женщин в критическом перименопаузальном периоде жизни. От того насколько рано прогнозировано и субклинический диагностировано данная патология зависит снижения онкологических проблем в позднем репродуктивном возрасте женщин в нашей Республике Узбекистан.

Основываясь на вышеуказанные данные, несмотря на высокую частоту рецидивов при ГЭ, до сих пор остается нерешенной задача поиска факторов, предсказывающих эффективность лечения и вероятность повторного заболевания. Отсутствие надежных диагностических критериев рецидивов ГЭ и ее формирования в ПГЭ как и предикторов ее прогрессии в эндометриоидную аденокарциному, обеснует целесообразности контроля оценки эффективности проведения длительной гормонотерапии мониторинга морфологического исследования и выбора адекватной тактики ведения пациенток с целью предотвращения неблагоприятного ее исхода.

ГЛАВА II. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

§2.1. Состояние здоровья контингента и определение факторов риска развития гиперпластических процессов у женщин в перименопаузальном периоде жизни.

Гиперплазия эндометрия – это патологический процесс при которой происходит аномальная пролиферация желез и стромы эндометрия. Данная патология эндометрия, не имея специфических патогномичных симптомов создает сложность дифференциальной диагностике, за счет чего повышает риск малигнизации. В структуре гинекологических заболеваний у женщин в перименопаузальном периоде доброкачественные процессы эндометрия составляют 50-60%.

Возраст участниц исследования варьировался от 45 до 55 лет, составляя в среднем около 49 ± 2 года. Статистически значимых различий в среднем возрасте между основной и контрольной группами не было выявлено ($p > 0,05$).

Занятость женщин и их образование также может характеризовать обследованных пациенток. Анализ места работы показал, что большая часть женщин временно не работали (35%) или были домохозяйками (15%). Остальная часть обследованных пациенток были работницами физического 29,8% и умственного труда 21,4%. Из них в контрольной группе временно неработавшие 18,1%, домохозяйки 9,1%, работницы физического 10,2% и умственного труда 9,1%. Тогда как в основной группе данный показатель был распределен в следующем порядке: временно неработавшие 17,4%, домохозяйки 6,3%, работницы физического 19,6% и умственного труда 12,3% (рис.2.1.1).

Как видно из вышеуказанных явных различий между группами по виду занятости не выявлено, только в основной группе было почти в 2 раза больше работниц физического труда.

Кроме того, изучая анамнез женщин в исследуемых группах мы определили, что в контрольной группе 71% пациенток, состояли в браке, а в основной группе данный показатель был 58,2%. При этом незамужние составили 6% и 8,1%, а 23% контрольной и 33,7% основной группы были разведены. Как видно из вышеуказанных данных достоверные различия между разведенными выявлялись в основной группе, оно было на 9,3%, из этого можно сделать вывод что, этот аспект можно считать фактором риска развития перименопаузального АМК.

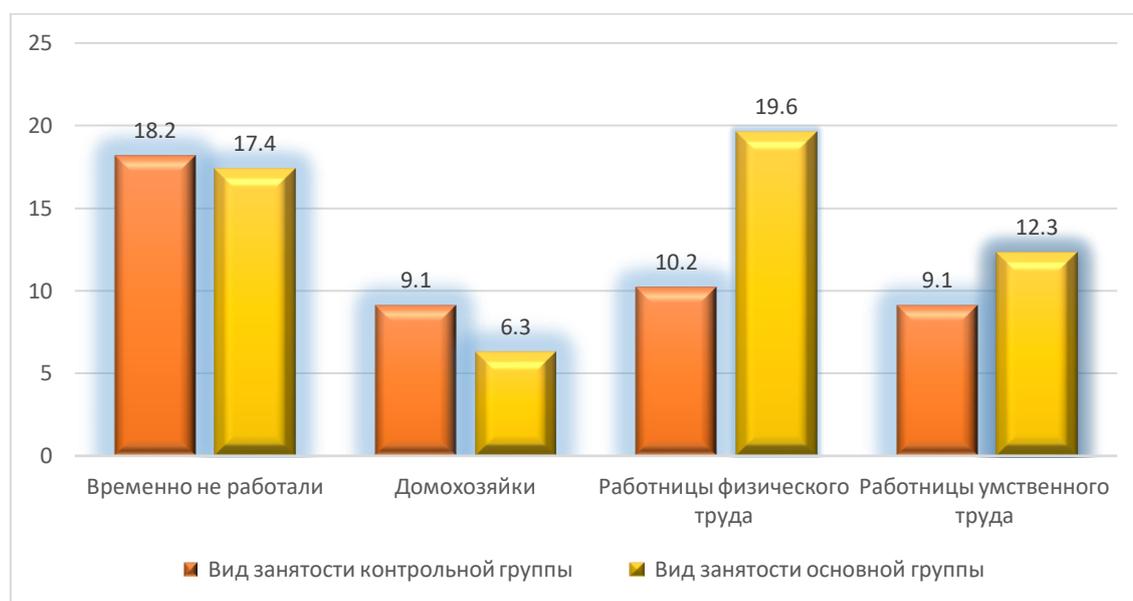


Рисунок 2.1.1. Вид занятости женщин в исследуемых группах (%)

Кроме того, в результате обследования женщин выделенных групп нами было установлено, что характер менструальной функции в обеих группах не имел существенных различий. Средний возраст менархе в основной группе составил $\pm 14,0$ и $\pm 14,5$ года, в контрольной группе $\pm 13,2$ года ($p > 0,05$). Продолжительность менструального цикла колебалась от 25 до 32 дней, в среднем составила в основной группе 28-30 дня, в группе контроля 26-27 дней ($> 0,05$). Длительность кровянистых выделений не имела достоверных различий в основных исследуемых группах составляя $8,2 \pm 0,5$ и $8,6 \pm 0,6$ дней, а кровопотеря у всех была расценена как значимо обильное. Болезненность при наступлении менструации тоже влияет на качество жизни в

перименопаузальном периоде оно было оценено по степени тяжести болевых ощущений.

Как видно по нижеуказанной таблице, у женщин контрольной группы при опросе определили, что степень тяжести болевых ощущений у 6 пациенток (14,3%) I степень, у 3 II степени (7,1%) и 1 III степени (2,3%). В основной группе с ГЭ наблюдалась следующая картина данные показатели распределились в следующем порядке 9 (25%), 6 (16,6%) и у 5 (13,8%) соответственно. В группе с рецидивирующим с ПГЭ 10 (29,4%), 6 (17,6%) и 8 (23,52%). Данные указаны в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Оценка тяжести болевых ощущений в сравнительных группах

Степень тяжести дисменореи	I- группа, (контрольная группа), n=36		II-группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III- группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	abs	%	abs	%	abs	%
I степень (слабовыраженные боли)	4	11,1	6	15	5	13,2
II степень (менструации с выраженной болезненностью)	2	5,56	9	22,5	10	26,3
III степень (сильная боль)	1	2,78	3	7,5	4	10,5

Исходя из этого можно сделать вывод что, в третьей группе показатели были сравнении симптомы тяжести дисменореи повышается по сравнению с контрольной группы по геометрической прогрессии.

Так как перенесенные гинекологические заболевания имеют непосредственное влияние на развитие АМК мы решили их изучить, данные, касающиеся этой нозологии отражены в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2.

Гинекологические заболевания, выявленные в сравнительных группах, n=114, абс (%)

Заболевания /вмешательства	I-группа, (контрольная группа), n=36		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эндометриит	1	2,78	1	2,5	2	5,26
Киста яичников	-	-	1	2,5	2	5,26
Аденомиоз	-	-	4	10	6	15,8
Миома	2	5,56	7	17,5	9	23,7
Аднексит	1	2,78	1	2,5	1	2,63
Кольпит	2	5,56	2	5	3	7,9
Эндоцервицит	3	8,33	5	12,5	9	23,7
ТОРЧ инфекция	1	2,78	2	5	2	5,26
Мастопатия	1	2,78	2	5	2	5,26
Бесплодие	1	2,78	3	7,5	2	5,26
Операции на половых органах	1	2,78	3	7,5	2	5,26
Эрозия ш/м	2	5,56	3	7,5	4	10,5
ДЭК ш/м	1	2,78	1	2,5	2	5,26
Итого	18	50	37	92,5	47	130,6

Как видно из нижеуказанной таблицы все гинекологические патологии и вмешательства достоверно больше встречались в третьей исследуемой группе. Особенно в данном плане лидирующее место заняли воспалительные заболевания органов гениталий - составляя 19,4% в I группе, 22,5%, 39,5% во II и III группе соответственно.

Нам известно из многих последних источников что, ИМТ (индекс массы тела) непосредственно влияет на течение многих заболеваний, в том числе и АМК, именно из-за этого мы включили в своё исследование данный критерий,

которое было рассчитано по формуле Кетле $(\text{кг}/\text{м}^2) = \text{вес (кг)} : \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.
 Данные отражены в рисунке 2.1.2.

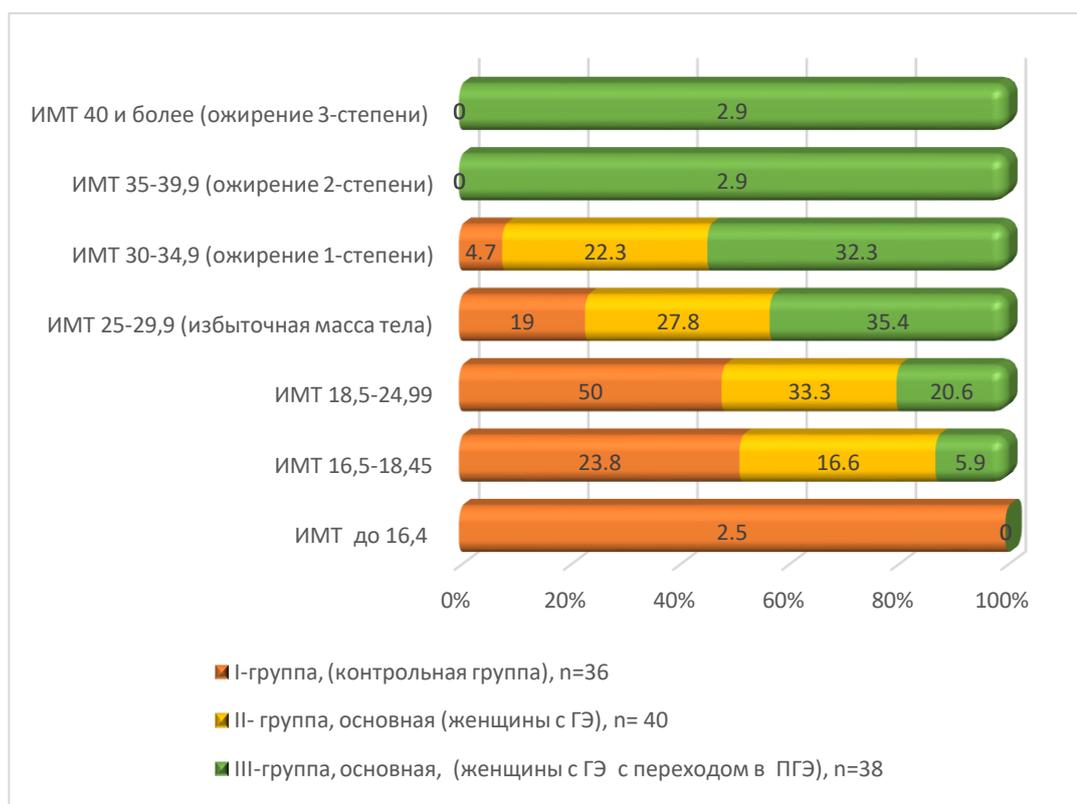


Рисунок 2.1.2. Сравнительные показатели ИМТ по исследуемым группам, n=114 (%)

Следуя данным рисунка можно утверждать, что, в двух основных группах пациенток с избыточным весом и ожирением достоверно больше чем в контрольной группе, который составлял 27,8%, 22,3% в II группе и 35,4%, 38,1% в III группе соответственно (рис.2.1.2.). В связи с чем данный критерий мы сочли причислять к факторам риска развития ПГЭ в основном преобладающей в структуре перименопаузального АМК.

Так как соматическая патология имеет влияние и считается фактором риска усугубляющее или провоцирующее АМК перименопаузального периода, его изучение не менее ценно. Систематизируя встречающиеся патологии в исследуемых группах, мы выяснили что, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, варикозная болезнь диагностировались чаще, чем другие преморбитные состояния, но на первом

месте была железодефицитная анемия различной степени. Данные указаны в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3.

Соматический статус обследованных женщин, n=114 (%)

Нозология	I-группа, (контрольная группа), n=36		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	авс	%	авс	%	авс	%
Диффузный зоб	8	22,2	12	30	14	36,8
Сахарный диабет	-	-	4	10	6	15,8
Сердечно-сосудистые заболевания	-	-	1	2,5	2	5,3
Гипертоническая болезнь (ГБ)	1	2,8	3	7,5	2	5,3
Варикозная болезнь	3	8,3	10	25	7	18,4
Хронический гастрит	2	5,6	2	5	4	10,5
Калькулёзный холецистит	2	5,6	5	12,5	4	10,5
Хронический холецистит	3	2,8	5	12,5	7	18,4
Заболевания мочевыводящих путей	2	5,6	3	7,5	6	15,8
Анемия (ЖДА)	21	58,3	37	92,5	38	100
Невроз	2	5,6	4	10	6	15,8

Сравнительный анализ показывает, что у женщин основной группы экстрагенитальная патология выявляется в 5 раз чаще чем у женщин контрольной группы, что ещё раз доказывает, что, экстрагенитальная патология влияет на гинекологическое состояние пациенток.

Всем женщинам в группах было проведено полное планируемое обследование: клиничко- лабораторные исследование, включающие анализ

крови, биохимический анализ, анализ гормонов, определена иммунный статус – цитокины, онкомаркёры.

Известно, что состояние здоровья женщин, а именно их соматическое и гинекологическое здоровье непосредственно влияет на возникновение АМК в перименопаузальном периоде. Нами именно поэтому изучен характер соматической патологии исходя из анамнеза исследуемых женщин. При анализе данного параметра выявлено что, из всех хронических патологий первое место занимает анемия разной степени, при этом в двух сравнительных группах его тяжесть и количество значительно превышал в 1,5 раза данного результата при сравнении с контрольной группой. Так в контрольной группе анемия различной степени выявлена у 21 пациенток, тогда как во второй группе с ГЭ оно составило 37, а в третьей группе с РГЭ этот показатель составил 38. Все данные указаны в рисунке 2.1.3.

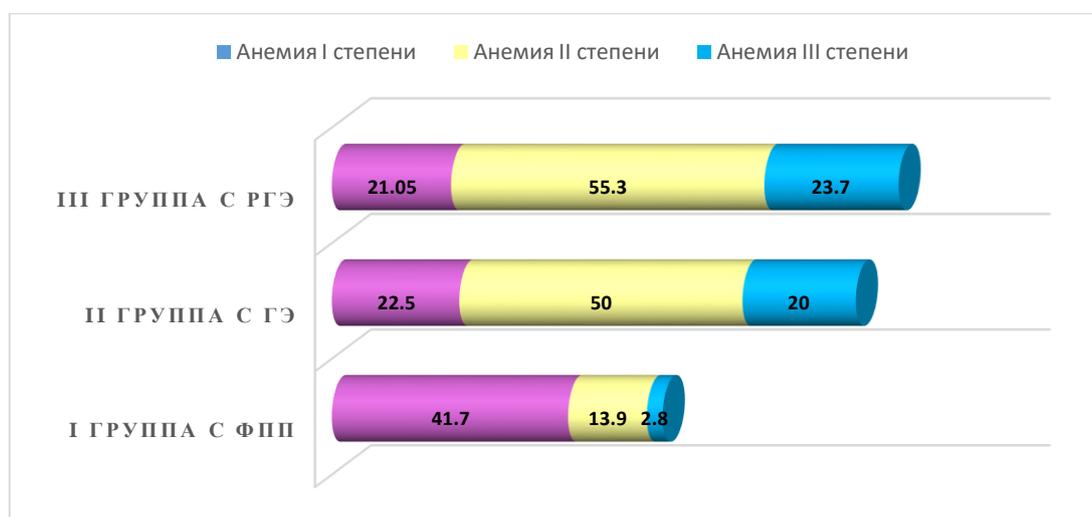


Рисунок 2.1.3. Сравнительные показатели анемии в исследуемых группах.

Как видно из вышеуказанных данных анемия II и III-степени наиболее было определена в основных группах по сравнению с контрольной.

Кроме того, при анализе других соматических патологий по системам выявлено что, патологии эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта встречались чаще, чем патологии других систем.

Следующую ступень занимает патологии кровеносных сосудов. При этом в контрольной группе заболевания эндокринной системы выявили у 12 пациенток (33,3%), 32 (80%) во второй, у 30 (78,9%) в третьей группе. Заболевания ЖКТ встречалось у 7 пациенток (19,4%) первой группы, у 12 во второй (30%) и у 15 пациенток в третьей группы (39,5%), а патологии кровеносной и нервной системы 2 (5,5%), 4 (10%), 6 (15,8%) и 3 (8,3%), 10 (25%), 7 (18,4%) соответственно в группах. Патология мочевыделительной системы встречался во всех группах в следующем соотношении 4 (11,1%), 5 (12,5%) и 7 (18,4%). Данные указаны в рисунке 2.4.



Рисунок 2.1.4. Сравнительные показатели соматических патологий по системам в исследуемых группах.

Из эндокринной патологии частота оказалась достоверно выше, чем в контроле в обеих клинических группах. Высокая частота встречаемости этих патологий в исследуемых группах нам позволил отнести их в группу риска развития патологических состояний эндометрия и ее прогресса - РЭ.

Следующим критерием, изучаемым в анамнезе пациенток, был использованные методы контрацепции, так как они тоже имеют непосредственное влияние на изменения гормонального фона пациенток и ее влияния на пролиферативные процессы в эндометрии. Полученные

анамнестические данные по видам использованных методов контрацепции отражены в нижеследующей таблице 2.1.4.

Таблица 2.1.4.

**Сравнительные показатели используемых методов контрацепции
в исследуемых группах, n= 114**

Методы контрацепции	I-группа, (контрольная группа), n=36		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	abs	%	abs	%	abs	%
Биологический	9	25	7	17,5	8	21,05
ВМС	14	38,9	22	55,0	21	55,2
ОК	4	11,1	3	7,5	2	5,26
ДХС	9	25	8	20,0	7	18,4

Исходя из данных таблицы, можно сделать вывод что, пациентки всех групп во многих случаях 55 % пользовались ВМС, на втором месте оказался метод ДХС, затем биологический метод контрацепции, они почти достоверно не отличались во всех группах сравнения. Достоверное отличие было выявлено в третьей группе по сравнению к контрольной группе. Самый низкий процент 7,9 % составлял гормональные методы - ОК.

Следующим показателем изучения послужил анализ репродуктивной функции в исследуемых группах. Так во всех группах общее количество беременностей насчитывалось 241 случая, из них по группам они распределились в следующем порядке: 87, 80 и 74 соответственно. Из них в контрольной группе роды наступили в 83 случаях, путем кесарева сечения 16 и 71 случаях. Во второй основной группе у женщины с ГЭ из 80 беременностей роды наступили в 63 случае, путем кесарева сечения 17, через *pelvis naturalis* 46. В третьей группе из 74 случаев роды наступили в 61 случае, путем кесарева сечения наступили в 16 и через *pelvis naturalis* 45 случая. Аборты

распределились по группам 3, 7 и 8 соответственно. Неразвивающаяся беременность распределились по группам 1, 7 и 3 соответственно. Привычное невынашивание случился в двух основных группах в соотношении 3 и 2 случая. Из анамнеза выявлено что, бесплодие встречалось в 1 (2,3%), 2 (5,5%) и 4 (11,7%) случая. Данные отображены в таблице 2.1.5.

Таблица 2.1.5.

Сравнительные данные показателей акушерско-гинекологического анамнеза обследованных групп n=114 (%)

	I-группа, (контрольная группа), n=36		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бесплодие	1	2,8	2	5	4	10,5
Количество беременностей	87	-	80	-	74	-
Роды, общее количество	83	95,4	63	78,7	55	74,3
Кесарево сечение	12	14,4	17	27	20	36,4
Роды через pelvis naturalis	71	85,5	46	73	35	63,6
Аборты	2	2,29	7	8,75	8	10,8
Выкидыш	1	1,14	4	5,0	5	6,7
Привычное невынашивание	-	-	1	1,2	2	2,7
Неразвивающаяся беременность	1	1,14	3	3,8	3	4,1
Внематочная беременность	-	-	2	2,5	1	1,4

Следуя из данных таблицы можно сделать вывод что, все осложнения, встречающиеся при беременности почти 2 раза, больше преимущественно встречались во второй и третьей группе по сравнению с контрольной группой. Оперативное родоразрешение – кесарева сечение при сравнении с контрольной группой превышал на два раза 6,8 и 12,6% из общего числа родов в исследуемых нами группах. Количество абортов и выкидышей достоверно в несколько раз

выше, чем в контрольной группе. Из этого можно сделать вывод что, количество родов, выкидышей и гинекологических вмешательств в виде оперативных родов и абортов непосредственно влияет на возникновение АМК перименопаузального периода. Основываясь на полученные данные их можно расценивать как фактор риска развития АМК в перименопаузальном периоде.

По нашим данным репродуктивный потенциал пациенток в исследуемых группах имел непосредственное влияние в последующих периодах жизни пациенток на состояние эндометрия. При изучении данного показателя нами было выявлено то, что в группах у женщин наступала беременность до 6 раз, из них родами заканчивались 3-4 из них. Остальные случаи 1-2 приходились на неразвивающуюся беременность или аборты (табл.2.1.6).

Таблица 2.1.6.

Сравнительные показатели репродуктивного потенциала у женщин исследуемых групп, n=114

Число беременностей	Группы					
	I-группа, (контрольная группа), n=87		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 80		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=74	
	abs	%	abs	%	abs	%
1 беременность	5	5,7	7	8,7	6	8,1
2 беременности	43	49,4	38	47,5	39	52,7
3 беременности	22	25,2	26	32,5	24	32,4
4 беременности	12	13,7	6	7,5	4	5,4
5 беременностей	-	-	2	2,5	1	1,35
6 беременностей	-	-	1	1,25	1	1,35

При сравнении количество третьих, четвертых и пятых беременностей в контрольной группе было достоверно меньше чем на в двух основных группах, шестой беременности не выявлено. Сравнивая две основные группы между собой можно сделать вывод что, во второй основной группе по

сравнению с 3- группой было больше количеств третьих и четвертых беременностей и родов, чем в третьей группе.

Таким образом, факторами риска развития АМК в перименопаузальном периоде обусловленных нарушением пролиферативных процессов в эндометрии могут являться: преморбидный фон женщин, особенно воспалительные заболевания органов малого таза, анемия различной степени тяжести, как основной фактор гемической гипоксии и нарушения кровообращения в этих органах, отчасти беспрецедентных темпов увеличения ожирения и неуклонная тенденция к «омоложению» данной эндокринной патологии, нарушение овариально- менструального цикла в репродуктивном возрасте, некорректное применение методов контрацепции особенно ВМС являющейся источником вертикальной инфекции органов малого таза и оперативные вмешательства в родах.

§2.2. Сравнительные показатели клинико-лабораторных данных пациенток при ГПЭ в перименопаузальном периоде.

Проблема гиперплазии эндометрия является одной из актуальных проблем в современной гинекологии в связи ее высокой распространенностью среди пациенток приступающих в пременопаузальный период жизни. Особый интерес представляет то, что данная патология имеет тенденцию к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием идентичных патогномичных симптомов и методов лечения. Как мы знаем развитие эндометриальной аденокарциномы связано с гиперплазией эндометрия, хотя данные о распространенности ГЭ не представлены в публикациях и это можно объяснить отсутствием официальной регистрации заболеваемости.

Целью данного раздела была выявить предикторы по раннему выявлению АМК обусловленных с ГЭ пременопаузальном возрасте, для своевременной диагностики с последующей коррекцией и выработкой методов профилактики.

Угасание функции яичников иначе называется климаксом – это ожидаемый и ответственный эпизод в жизни каждой женщины часто после 45-тилетнего возраста. В этот период в жизни женщины начинают замедляется выработка яичниками гормона молодости - эстрогенов, а именно активной фракции эстрадиола, которая передается и прогестерону с одновременным снижением ее фертильной активности.

При гиперплазии на эндометрий влияет только один стероид-эстрадиол в норме или гиперконцентрациях, так как формируется ни здоровый фолликул, а персистирующий и редко атретический, который содержит больше эстрогенов, чем у обычного фолликула, и при постоянном дефиците прогестерона в эндометрии формируется патологический очаг- пролиферация не переходит в стадию секреции и формируется гиперплазия. Так как повышенные концентрации ФСГ в ответ возрастного снижения эстрогенов, не дают столь высокому содержанию ЛГ, который отвечает за овуляцию, с последующим ответственные за выработкой нормального, необходимого количество прогестерона для секреторной трансформации. При сборе анамнеза у наших пациенток за несколько лет до эпизода аномальных кровотечений начинали беспокоить сбои в менструальном цикле в виде метрорагии -ациклические кровотечения, но женщины обращались к специалисту часто в случае тяжелых вагинальных кровопотерь. Результаты наших исследований доказали, что, в позднем репродуктивном периоде содержание в крови ФСГ был высоким в сравнении с контрольной группой, хотя в обеих группах они были выше нормы чем в активном репродуктивном периоде, что указывает о переходе женщин в перименопаузальный период. Концентрация эстрадиола также была в пределах референтных значений, но выше, чем у контрольной группы. Самое интересное прогестерон был низким как в контрольной, так и в основной группе, связи с чем на фоне прогестерон дефицита развивалась гиперплазия эндометрия. Причем установить точную дату формирования патологического процесса - гиперплазии невозможно было установить так как женщины к нам поступали после начало аномальных

кровотечений, т.е. с периодом задержки менструации следовали обильные кровотечения, которые их беспокоили в течении 30-35 дней, а у некоторых в течении 7-10 дней. Из 78 пациенток только у 4 (5,1%) были менорагии, и пациентки обратились в стационар из-за тяжелых маточных кровотечений, у которых пока не наблюдалась сбой в цикле. У наших пациенток с ГПЭ при перименопаузе E2 был выше на 1,5 раза, чем в контрольной группе, но заметным был снижение прогестерона в 2-2,5 и более раз, что и усилило патологический переход пролиферативной фазы в секрецию, тем более высокие значения гонадотропина ФСГ более усугубил, который не смог параллельно увеличить выработку ЛГ.

В основной группе (78 пациенток) с ГПЭ в перименопаузальном периоде, т.е. до наступления менопаузы были 74 (94,9%) и только 4 (5,1%) больные с менопаузой. Во всем мире ГПЭ являются часто встречаемой гинекологической патологией, и в основном больные женщины обращаются к специалистам по поводу аномальных маточных кровотечений, что и наблюдалось и в наших исследованиях, где из 78 пациенток которые были взяты на учет по поводу ГПЭ, поступили с кровотечением 67 (85,9%), у 11 (14,1%) были нарушения по менорагии. При данной патологии меняются несколько гормонов, из них изучались особенности ФСГ, ЛГ.

Из стероидных гормонов изучали активную фракцию эстрогенов-эстрадиол и прогестерон. Все 114 больные как указали ранее были разделены на 3 группы: контрольная группа n=36 пациентки с нормальным течением ПП, 2-я группа n=40 с первичным диагностированным ГЭ и возраст пациенток варьировал в пределах 45-51,7 лет, 3-я группа n=38 женщины с рецидивирующей ГЭ возраст их был 49,5 лет (от 43-52 лет).

Всем 114 женщинам как здоровым, так с ГПЭ: в 1-й группе 36 пациенткам с физиологическим течением перименопаузального периода, и 78 пациенткам с ГПЭ, из которых были 38 (48,7%) с рецидивирующим процессом, мы всем натошак утром проверили гормональный статус из венозной крови путем ИХЛА метода (табл. 3.2.1). Учитывая, что у

большинства из них менструальный цикл был ациклическим, мы проверяли гормоны на следующий день обращения к нам, а при сохраненном цикле, их было всего 7 (6,1%) в основной группе, мы взяли кровь на 3-5 дни цикла. Принимая во внимание что при монотечении гиперпластических процессов дисгормональные нарушения бывают с постоянным прогестерон дефицитным состоянием уровень прогестерона в крови, мы решили при низких значениях показателя данного стероида проверить и на 21-23-е условные дни цикла.

Таблица 2.2.1.

Сравнительные данные гормонального статуса в исследуемых группах женщин в перименопаузального периоде, n=114

Гормональные показатели	Референсные колебания	Контрольная группа (n=36)	Основная 2-я группа (n=40)	Основная 3-я группа (n=38)
ФСГ, mIU/ml Фол.фаза 3.2-15 mIU/L Овулят.фаза 7.5-20 mIU/L Лют.фаза 1.3-11 mIU/L Менопауза: 18-150 ЕД/л	3,9-21,8	11,8±0,59	24,95±0,56** *	29,0±0,87***^
ЛГ, mIU/ml, Фол.фаза 1.2-12.5 mIU/L Овулят.фаза 12-82 mIU/L Лют.фаза 0.4-19 mIU/L	13,4-19,9	14,6±0,79	28,8±0,61**	33,4±0,78***^
ЛГ/ФСГ		1,24±0,04	1,16±0,03*	1,172±0,03*
Эстрадиол, Е пг/мл Фол фаза 28.1-178,1 Лютеин фаза-33,6-250,9пг/мл Менопауза-18,4-64,0	44,6-98,5	101,4±2,46	129,4±9,77*	154,8±16,0***^
Прогестерон, нг/мл Ф.ф.-0,2-1,4 Л.ф.4,0-25,0 Менопауза-0,1-1,0	0,64-0,81	4,48±0,49	2,41±0,27**	1,98±0,22***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 2-й группы (^ – p<0,05).

При анализе эндокринного состояние больных, перименопаузального возраста, в которую вошли пациентки пременопаузального и менопаузального периода, изучались как центральный, так и периферических (гонадных) звеньев репродуктивной системы радиоиммунные исследование крови (венозной) исследовали в день обращения в стационар при ановуляторном цикле или на 3-5-е или 21-23-е дни регулярного цикла.

Гормональным исследованиям предшествовали в обязательном порядке раздельное диагностическое выскабливание, с последующей гистологической верификацией. Для сравнения результатов гистологии мы не смогли сравнить данные контрольной группы, так как в них входили женщины без гиперпластических процессов и без аномальных маточных кровотечений.

Учитывая, что для женщин активного репродуктивного возраст характерно низкие значения ФСГ, в сравнении при пременопаузальном и менопаузе. По литературным данным ФСГ до наступления менопаузы почти в десять раз меньше, что и наблюдалась и в наших исследованиях: тогда как у здоровых женщин данный гормон составил в среднем $11,8 \pm 0,59$ Мед/мл, и почти в 2,11 и 2,45 раза больше в двух основных группах $24,95 \pm 0,56$ Мед/мл и $29,0 \pm 0,87$ Мед/мл. Референтные колебания ФСГ в норме составили 3,9-21,8, у наших здоровых женщин из $11,8 \pm 0,59$ у 31 были нормальными и не выходили за пределы нормативных данных (3.2-15 mIU/L). Интересен тот факт, что уровень ФСГ был более низким у женщин с ожирением и с активной физической нагрузкой, где в группе основной у пациенток с высоким ИМТ (это были служащие или женщины, которые вели активный образ жизни – были работницами физического труда, отчасти занимались физической культурой) показатель ФСГ были более низкими, чем у других больных с ГПЭ. В трех соответствующих группах в каждой группе были женщины с избыточным весом - 11 (30,5%) в контрольной, 1-а основной- 7 (17,5%) избыточный вес и 11 (27,5%) с ожирением 1-2 -й степени, во 2-й основной 6 (15,7%) -избыточный весом, 1-2-й степени- у 9 (23,6%). Интересен тот факт, что у данных пациенток, даже у относительно здоровой контрольной группы содержание эстрадиола в крови были высокими в сравнении с другими больными без избыточного веса и ожирения, а на УЗИ толщина срединного М-эхо был свыше 11-15 мм, даже на 6-9-е дни кровотечения.

ЛГ- отвечает за созревание яйцеклетки и наступление овуляции. Показатель ЛГ у здоровых женщин пременопаузального возраста составили $15,0$ mIU/ml, и находился в пределах нормальных колебаний $14,6 \pm 0,79$ mIU/ml.

Если этот показатель был выше 20 mlU/ml и более мы считали, что женщина вступила уже в пременопаузу, что и наблюдалось и в наших исследованиях.

В двух основных группах ЛГ также был высоким в сравнении с контрольной группой и составил $28,8 \pm 0,61$ и $33,4 \pm 0,78$ mlU/ml, и, если сравнить повышение двух гонадотропных гормонов, все же концентрация ФСГ в 1,92 и 2,2 раз больше выше чем ЛГ, именно поэтому концентрация прогестерона в крови низкий, особенно в двух основных группах который составлял $2,41 \pm 0,27$ пг/мл и $1,98 \pm 0,22$ пг/мл во II и III группе соответственно, так как ЛГ ответственный за овуляцию и роста прогестерона.

В норме в крови присутствует гормон эстрадиол, который вырабатывается яичниками. Его концентрация увеличивается по ходу роста фолликула и максимально перед выходом яйцеклетки, после чего уменьшается. Нашим исследования показатели эстрогенов были выше относительно контрольной группы, что составила $101,4 \pm 2,46$ пг/мл в I группе, $129,4 \pm 9,77$ пг/мл и $154,8 \pm 16,0$ пг/мл во II и III группе соответственно. Несмотря на относительное повышение ФСГ, концентрация эстрадиола было относительно повышенным в основной группе, это объясняется тем, что с возрастом наряду с истощением фолликулов также снижается число рецепторов к гонадотропинам, что и отражалась в наших исследованиях. На наш взгляд относительное высокое, содержание эстрадиола и постоянного дефицита прогестерона привели к патологическому превращению в эндометрии пролиферации в гиперплазию, что перекликается с данными ряда авторов [12,64,100,112].

В период пременопаузы у женщины стартует угасание выработки стероидных гормонов эстрадиола, прогестерона и в ответ на это в гипоталамо-гипофизарном звене начинают по типу-обратной связи повышаться гонадотропные гормоны, особенно ФСГ, в литературе есть данные соотношении их составляет в репродуктивном периоде 1-1,5 в пользу ЛГ, то в период менопаузы это соотношение должно быть в пределах 0,5-0,75, но пользу ФСГ, но так как у нас женщины были в основном в пременопаузальном

периоде и данный показатель был $1,16 \pm 0,03$ и $1,172 \pm 0,03$. Следует помнить, что уменьшение этого показателя свидетельствует о выраженном гормональном дисбалансе, с ярко выраженными признаками патологического климакса, что пока особо и не наблюдалась у наших пациенток.

Принимая во внимание что, гормональный фон влияет на поведение, эмоционально состояние, внешний вид, общее здоровье, во время диагностики с последующей разработкой тактики ведения. Обязательным условием исследованию гормонов, предшествовало выскабливание полости матки, причем раздельное.

В наших исследованиях при выработке большими концентрациями ФСГ прослеживалось относительное снижение концентрации эстрадиола, но почти во всех пробах были низкими концентрация прогестерона. Поэтому РИАГ у больных, поступивших с АМК, исследовали после выскабливания полости матки на 3-5-е дни условного цикла, так как у большинства пациенток 84% были ановуляторные циклы, что и характерно для гиперпластических процессов.

Данные гонадотропных гормонов имеют положительную и отрицательную корреляцию, так как эстрадиол у большинства больных было достоверно повышенным. УЗИ данные показали вместо угасание яичникового аппарата, местами мультифолликулярные изменения, антральные фолликулы насчитывали до 5-8 в каждом яичнике.

Содержание прогестерона патологически был низким, так как ЛГ особо не повышался, из-за высокого ФСГ и составил в контрольной $0,84 \pm 0,03$ и $0,87 \pm 0,02$ пг/мл, в двух основных группах и такое низкое колебание усугубила развитие гиперплазии эндометрия. У женщин контрольной группы прогестерон был почти в 1,85 и 2,26 раза выше по сравнению к двум основным группам. Именно дефицит прогестерона способствовала развитию патологического эндометрия и приостановила перехода пролиферации на стадию секреции.

Знание содержания гормонов у пациенток с ГПЭ, тем более перименопаузального возраста мы смогли корректировать дисгормональные нарушения, назначая гестагены. Отдавая предпочтение гестагенам, мы добились нормализовать прогестерон дефицитное состояние именно при гиперплазии эндометрия, когда фаза пролиферации отчасти не переходит в секреторную и усугубляет течение нарушенного цикла, а тем более АМК, хотя это не входило в наши задачи.

Перименопаузальный возраст - опасен в плане роста онкологических заболеваний, мы пациенткам провели анализ на онкомаркёры СА-125 и СА-15-3 для исключения онкологических процессов в яичнике и молочной железе и для выявления чувствительности этих анализов при патологии эндометрия, а также для контроля эффективности лечения. Данные указаны в рисунке 2.2.1.

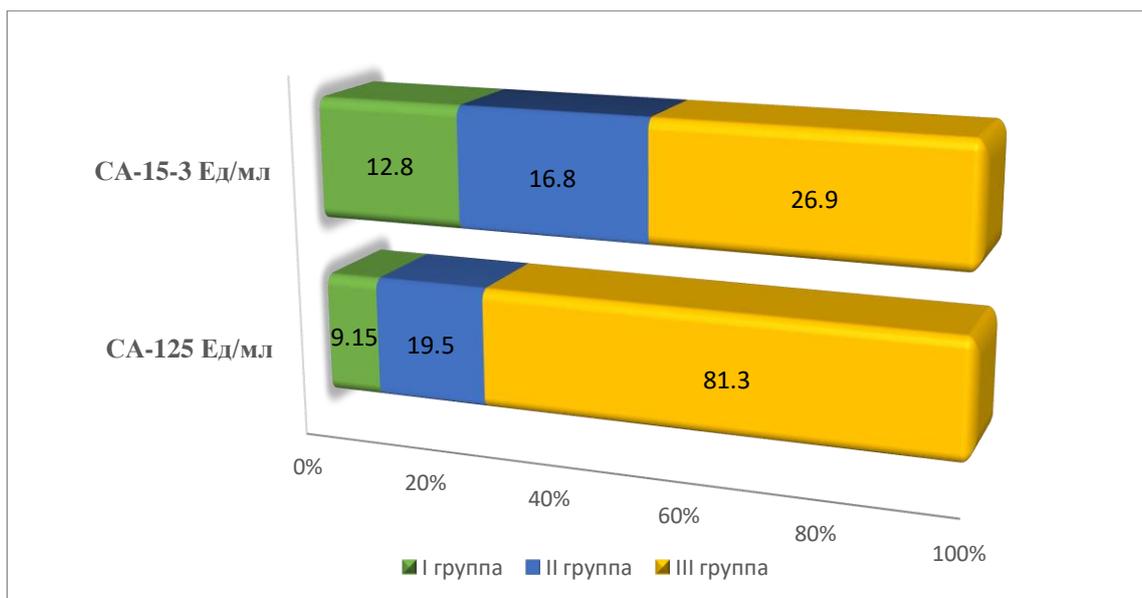


Рисунок 2.2.1. Сравнительные данные онкомаркёров в исследуемых группах женщин, n=114

Как видно из вышеуказанного рисунка, колебания показателя СА-125 составили $9,15 \pm 0,55$ Ед/мл в I группе, $19,5 \pm 1,63$ Ед/мл и $81,3 \pm 8,63$ Ед/мл во II и III группе соответственно. У пациенток I и II группы эти показатели были в пределах нормы, а у пациенток III рецидивирующей группе у 29 (76,3%) пациенток достигали очень высоких значений.

Показатели титра онкомаркёра СА-15-3 колебались в пределах нормальных значений в трех исследуемых группах, составляя $12,8 \pm 0,75$ Ед/мл и $16,8 \pm 1,17$ Ед/мл, $26,9 \pm 2,22$ Ед/мл. Все же эти показатели были высокими у женщин с патологией эндометрия, чем у здоровых женщин идентичного возраста.

Из полученных данных можно отнести, что онкомаркёр СА-125 является ранним маркёром рецидивирующих форм ПГЭ.

Таким образом, следует отметить, что гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из наиболее основных причин маточных кровотечений у женщин в возрасте 45-55 лет и их госпитализации в стационар. Другая причина пристального внимания к ГПЭ – это возможность их злокачественной трансформации так как, атипичная гиперплазия прогрессирует в инвазивный рак с частотой до 50% наблюдений. Вышеуказанный риск развития малигнизации железистой гиперплазии и полипоза эндометрия встречается в 4-5% и может достигать до 10% в пери-и постменопаузе.

Резюмируя данные этого раздела следует отметить, что гормональные нарушения в перименопаузальном возрасте у пациенток с ГПЭ имеют разнонаправленные изменения, но все же надо учитывать, что высокие показатели гонадотропных гормонов не всегда снижают концентрацию в основном эстрогенов (фракции эстрадиола) и патологический процесс не только возникает в результате гормональных дисбалансов, а и на фоне выраженных воспалительных процессов ЖПО, особенно с рецидивирующим течением. Еще следует отметить, что ГПЭ тяжело протекает именно у женщин с эндокринно-обменными процессами, особенно при метаболическом процессе, где избыточная жировая ткань, особенно при его абдоминальном фенотипе, нарушает ароматизацию эстрогенов развивая относительную гиперэстрогению.

§2.3. Спектр нарушений показателей гемограммы и витамина Д при ГПЭ

В данной подглаве диссертационной работы мы сочли целесообразным представить материалы по изучению, анализу и оценке показателей периферической крови женщин перименопаузального возраста (гемограмм) и из биохимических – определена концентрация витамина – Д в сыворотке крови. Эти показатели были изучены в сравнительном аспекте как пациенток с ГПЭ, так и в контрольной группе, полученные результаты показателей общего анализа крови изображены в нижеследующей таблице (табл. 2.3.1).

Таблица 2.3.1.

**Сравнительные показатели периферической крови (гемограмм) у
пациенток исследуемых групп, n=114.**

Показатели	Референтные данные	Контрольная группа, n=36	1-я основная, n=40	2-я основная группа, n=38
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,9-4,7	3,69±0,07	2,85±0,09*	2,89±0,11*
Гемоглобин, г/л	120,0-140,0	119,1±1,98	77,7±2,67*	79,9±2,54*
Цветной показатель	0,85-1,05	0,86±0,01	0,83±0,02	0,81±0,01
Гематокрит, %	32-45%	32,7±0,65	24,7±0,82*	25,0±0,79*
Тромбоциты,	240-320	270,4±5,26	229,9±2,48*	233,05±1,59*
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0-9,0	4,98±0,11	5,78±0,26*	5,89±0,27*
Нейтрофилы п/я, %	1-6%	1,11±0,05	3,30±0,38***	3,105±0,30***
Нейтрофилы, с/я, %	47-72%	62,75±1,10	63,4±1,06	65,0±0,88
Эозинофилы, %	0,5-5 %	1,06±0,05	1,38±0,17	1,24±0,07
Лимфоциты, %	19-37%	27,0±0,55	26,3±0,96	26,2±0,32
Моноциты, %	3-11 %	5,03±0,24	5,81±0,62*	5,45±0,37
СОЭ, мм/ч	2-15	9,81±0,67	12,0±1,003*	12,2±0,64*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

Как видно из полученных данных, во всех исследуемых группах, было отмечено снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в сравнении с референтными значениями, но значимо отмечено их снижение было у пациенток с ГПЭ. Прослеживается снижение эритроцитов по отношению с контрольной группой, составив 3,69, тогда как в двух основных группах оно составляла 2,85 и 2,89, что оказалась достоверным соответственно, а показатели гемоглобина составляли 119,1 г/л, 77,7г/л и 79,9г/л составляя в процентном отношении сниженными на 40% и также, оказались достоверными. Соответственно был снижен цветной показатель крови варьируя в пределах 0,81-0,86, что и указывала на то у большинства наших пациенток имело место анемии той или иной степени тяжести, как фоновое состояние для развития гемической гипоксии приводящей к нарушению функции органов малого таза. Как видно из данных нижеприведенной таблицы, следует отметить, что цветной показатель и уровень витамина Д были разнонаправлено зависимы друг от друга- при гипохромной анемии показатель витамина Д резко снижался, т.е. у пациенток с ГПЭ изначально был снижен показатель данного витамина, но и у женщин контрольной группы, у которых не были дисгормональные нарушения также прослеживается витаминно-дефицитное состояние, но менее агрессивных цифрах. Исходя из этого следует отметить, что, где низкие значения цветного показателя прямо пропорционально снижается содержание витамина Д в крови. Все полученные данные и их корреляционные особенности необходимо учитывать при выборе комплексной терапии, с учетом степени анемизации и дефицита витамин Д.

Все данные красной части форменных элементов общего анализа крови дает возможность прогнозировать развития нарушений пролиферативных процессов в эндометрии и могут явиться одним из основных факторов риска развития ПГЭ. Увеличение относительного количества моноцитов на 20% можно трактовать с усилением деятельности неспецифических факторов иммунной системы при развитии патологического процесса в организме

женщины перименопаузального возраста и соответственно мы в последующих этапах определяли параметры иммунитета.

Из последних рутинных анализов, которые доступны в любых лечебных учреждениях, в том числе и гинекологических отделениях стационаров мы установили, что по показателю скорости оседания эритроцитов (СОЭ) можно судить об активности патологического (воспалительного) процесса, и при спорных случаях или для дифференциальной диагностики назначить специфические маркеры диагностики воспаления. СОЭ у больных женщин с ГПЭ хотя и достоверно увеличена в 1,53 раза по отношению референтным (Р), но находится на уровне верхних границ нормы, что и указывала на вероятности присутствия воспалительной реакции, но с наличием признаков пред патологические состояния у этих женщин.

Таким образом, сравнительный анализ показателей периферической крови у пациенток с ГПЭ и в группе контроля женщин перименопаузального возраста показали, что почти все изученные параметры достоверно отличались от данных референтных. Если показатели количества эритроцитов, гемоглобина, ЦП, гематокрита и тромбоцитов периферической крови были сниженными, то количество лейкоцитов, п/я и с/я нейтрофилов, моноцитов и СОЭ оказались достоверно повышенными. Только относительное количество лимфоцитов изменились разнонаправленно. Выявленные нарушения указывают на наличие предпатологического состояния и развития патологического процесса, протекающего с нарушением гемодинамики, а также напряженности в иммунной системе организма. Данные изменения свидетельствовали о том, что изменения в общем анализе крови у пациенток с пролиферативными нарушениями эндометрия еще раз подтвердили то, что одной из причин прогресс ПГЭ могут являться частота неучтенных хронических воспалительных процессов в органах малого таза на фоне иммунной депрессии и развития эндотелиальной дисфункции.

В литературе есть данные что многие дисгормональные процессы зависят от концентрации в организме холекальциферола– витамина Д, в частности и при гиперпластических процессах эндометрия особенно в перименопаузальном периоде, так как дефицит этого витамина увеличивает риски развития пролиферативных заболеваний и опасность преобразования рака эндометрия [8,52,86,110]. Как уже известно, что при имеющемся метаболическом синдроме, когда имеет место различной степени ожирение, начинает формироваться глюкозотолерантность или инсулинорезистентность организма, особенно в перименопаузальном возрасте, когда происходит различной степени гормональные изменения. В связи с чем, для одной из профилактических мер на наш взгляд является своевременное определения уровни витамина Д в организме (табл. 2.3.2).

Таблица 2.3.2.

Сравнительные данные специфических маркеров у пациенток с ГПЭ и здоровых женщин перименопаузального возраста

Показатели	Референтны колебания	Контроль ная группа, (n=36)	1-я основная группа, (n=40)	2-я основная группа, (n=38)
25(ОН)Д нг/мл	30-100	26,8±1,22	20,5±0,88**	18,9±1,06***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (*-p<0,05, ** – p<0,01), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – p<0,05).

Целью данного подраздела явилось определить в сравнительном аспекте содержание витамина D как у пациенток с ГПЭ, так и у женщин контрольной группы. Проблема в том, что ни всегда добавляя в рацион продукты, содержащие витамин Д, можно восполнить дефицит его в организме. Хотя мы живём в солнечной стране, но у многих жителей нашей страны наблюдается дефицит этого витамина. Исходя из этих соображений, мы рекомендовали женщинам с ГПЭ проверить концентрацию витамина Д в крови и выявили, что

во второй группе уровень витамина Д $20,5 \pm 0,88$ нг/мл, а в третьей группе $18,9 \pm 1,06$ нг/мл, тогда как у здоровых он составил $26,8 \pm 1,22$, она оказалась на $6,7$ и $7,3$ нг/мл достоверно ниже, когда референтные значения данного витамина в норме варьируются в пределах $30-100$ нг/мл. Необходимо указать, что и у женщин контрольной группы при нашем исследовании, также были более низкие показатели от нормы. Из 36 женщин из контрольной группы - у 7 были низкие показатели Витамина Д, которые были с избыточным весом и концентрация Вит –Д в сыворотке крови у них варьировали в пределах $15,8-21,9$ нг/мл.

Исходя из вышеуказанных полученных нами данных можно утверждать, что, у всех больных исследуемых групп выявлена недостаточность уровня Витамина Д, она имеет прямую корреляцию со степенью нарастания уровня пролиферативных процессов. Основываясь на эти данные, мы считаем, что при диспансерном плановом обследовании женщин в данном возрасте следует проверить уровень Витамина Д для избежания преобразования возможных пролиферативных состояний и решить вопрос профилактической терапии особенно у пациенток имеющих соматическую патологию.

Таким образом, ГПЭ у женщин перименопаузального возраста является мультифакторным заболеванием. Диагностика истинного состояния самой женщины основывается на комплексные достоверные тесты клинко-лабораторной диагностики: оценки гормонального фона, гемограммы, определения ИМТ и степени ожирения, оценкой концентрации Вит-Д в сыворотке крови. Полученные показатели дисбаланса этих показателей от нормальных их значений могут являться маркерами и индикаторами доклинической диагностики ГПЭ у женщин с клиническими проявлениями АМК в перименопаузальном их возрасте. Своевременная интерпретация данных маркеров диагностики будет способствовать снижению ожидаемых осложнений при ГПЭ и ее патологических форм. Своевременная диагностика, классифицированное, адекватное лечение могут служить предпосылкой для своевременной остановки гормональных нарушений и развития

патологических пролиферативных состояний и их прогресса до рака эндометрия.

§2.4. Роль и значимость ультразвукового исследования в прогнозировании и ранней диагностики ГПЭ в перименопаузальном периоде.

На сегодняшний день в скрининговой диагностике гиперпластических патологий эндометрия самым информативным и неинвазивным методом исследования является лучевой - УЗИ, при котором можно дать оценку эндометрия на настоящий момент и наблюдать его в динамике. Методами УЗИ матки, при отсутствии клинических проявлений в виде АМК, могут выявляться различные признаки патологических пролифераций эндометрия диффузных или очаговых ее изменения.

Согласно проведенного 2010 году Международного анализа опухолей эндометрия (IETA) где рекомендовано для оценки ее структуры необходимо оценить следующие параметры: толщина, эхогенность, срединная линия, внутрисполостная жидкость, переходная зона эндометрия и кровоток. Нами был оценен эхогенность эндометрия в сравнительном аспекте с эхогенностью миометрия, а гомогенность по его структуре. Гетерогенность ее оценивали по неоднородной структуре, асимметрии, и при наличии кистозных образований. Эдометриально – миометриальный участок оценивали по ее ровности, неровности или же прерванности. В настоящее время за верхнюю границу нормы М-эхо в перименопаузе принимается 6-7 мм, а в постменопаузе 4 мм, если она ниже этой границы, то вероятность РЭ очень низкая и биопсию ее производить не желательно. У женщин в перименопаузе патологические процессы в эндометрии могут протекать без АМК, однако риск возникновения РЭ могут быть выше общепопуляционных данных, в связи с чем требуется проводить ультразвуковую скрининг особенно среды пациенток, имеющих высокий риск на прогресс данного патологического процесса и ее рецидивов.

Соблюдая все вышеуказанные требования данного функционального метода исследования нами был применен УЗИ во всех исследуемых группах (табл. 2.4.1).

Таблица 2.4.1.

Сравнительные данные толщины эндометрия у пациенток с ГПЭ и здоровых женщин перименопаузального возраста

Показатели	Референтные колебания	Контрольная группа, (n=36)	1-я основная группа, (n=40)	2-я основная группа, (n=38)
Толщина эндометрия М-эхо (мм)	до 15 мм	9,6±0,26	20,3±0,80***	23,9±1,02***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (***) – $p < 0,001$, ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – $p < 0,05$).

Как видно из вышеуказанной таблицы если в контрольной группе данный показатель составил в среднем 9,6±0,26 мм., в 3-той группе средние показатели толщины эндометрия составило 23,9±1,02 мм, но контуры у пациенток без полипов и миомы были ровными, границы четко отличались, а у пациенток 2-рой группы они имели схожие результаты составляя 20,3±0,80мм, границы были ровными и четкими. При сравнительном аспекте полученных результатов в третьей и во второй группах толщина эндометрия превалировала показателей контрольной группы на 53 и 60%.

По критерию однородности в группе с рецидивирующей гиперплазией эндометрия (РГЭ) анэхогенные включения небольшой величины наблюдались в 1/2, тогда как у пациенток с ГЭ 1/3 случаях соответственно. Только в одном случаи рака которое было выявлено в ходе исследования было наблюдалось гиперэхогенность и нарушений очерчения границ, также однородность структуры.

Кроме того, при доплерографии у больных с гиперпластическими процессами уровень визуализации сосудов лучше, чем при нормальном течении и уменьшались при раковых процессах. а. uterina была видна в первой основной группе 93,1%, во второй основной группе 95,0%, на 1,9% больше, тогда как в контрольной группе он был констатирован на 2,1% меньше и составил 91,0%. При этом специфичность и чувствительность доплерометрии у пациенток с ГПЭ и рецидивирующим ГПЭ составил 92% и 89%. Из всех вышеуказанных результатов доплерометрии маточной артерии применение данного метода при определении ГПЭ является высокоинформативным, поэтому его нужно ввести в обязательную диагностическую процедуру. Нами было проведена ультразвуковое исследование яичников, определено что, фолликулярный аппарат обеднен, и имеет место нарушения в созревании фолликула-персистенция или в редких случаях были с атретическими изменениями. Данное положение ещё один раз удостоверяет то что, пациентки в исследуемых группах находятся в перименопаузальном периоде дисгормональном состоянии и все изменения, происходящие в фолликулярном аппарате и эндометрии связано с этим процессом. Данное снижение считается вполне физиологическим, что и свидетельствуют результаты УЗИ яичников. В двух основных группах также эстрадиол составил $129,4 \pm 9,77$ и $154,8 \pm 16,0$ пг/мл и был выше, чем данные здоровых женщин контрольной группы. Полученные результаты УЗИ яичников и гормонального фона в исследуемых группах имели прямую корреляцию с параметрами М-эхо эндометрия матки, как было выше описано во второй основной группе у женщин с ГПЭ составил, $20,3 \pm 0,80$, тогда как в третьей с рецидивирующим ГПЭ он был констатирован на уровне $23,9 \pm 1,02$ мм. группа - гиперпластические процессы эндометрия (n=17). Клинически доброкачественная патология эндометрия проявлялась нарушениями менструального цикла по типу менометроррагии, анемией I-II степени у 47,1% больных. Их обследование выявило увеличение толщины М-эхо при доброкачественной патологии эндометрия в среднем - 13,8 мм (колебания 6-

23 мм). При трансвагинальной эхографии железисто-кистозная гиперплазия определялась как образование повышенной эхогенности, однородной губчатой структуры с множественными точечными анэхогенными включениями и эффектом акустического усиления. При атипической гиперплазии в полости матки обнаруживалась неоднородная гиперэхогенная структура. Полипы отмечались как овальные или округлые гиперэхогенные образования, деформирующие полость матки, с небольшим количеством жидкости. При доброкачественных новообразованиях эндометрия выявлялся четкий и ровный наружный контур М-эхо.

Таким образом, большая клиническая значимость ГПЭ заключается в том, что они являются этиологией частых причин АМК у женщин в возрасте 45-55 лет за счет угасания гормональной функции гипоталамо-гипофизарной и яичниковой системы. Комплексное обследование и проведение скрининга ультразвукового исследования с использованием доплерометрии является высокоинформативным методом неинвазивной диагностики. Полученные результаты свидетельствуют о высокой точности метода в дифференциальной диагностике патологических гиперплазии эндометрия и прогнозировать прогресс процесса и перехода в РЭ, могут диктовать о необходимости изучения морфологической картины полученного соскоба эндометрия.

§2.5. Морфологическая картина эндометрия женщин с ГПЭ в перименопаузальном периоде

У женщин в перименопаузальном периоде гиперплазия эндометрия может быть вызвана изменениями уровня гормонов, таких как эстрогенов и прогестерона. Гистологическая картина гиперплазии эндометрия у таких пациенток может отличаться от картины у других групп пациенток. Например, у женщин в перименопаузальном периоде может наблюдаться более выраженное утолщение слоя эпителия и увеличение числа железистых структур. Также могут быть выявлены аномалии в структуре эпителия и наличие митозов. Основным показателем диагностики гиперпластических

процессов является морфологическое исследование. Так как истинная картина выявляется при микроскопическом и макроскопическом анализе эндометрия. В нашем исследовании гистологический анализ эндометрия проводилось всем пациенткам основных исследуемых групп на фазе пролиферации (7–10-й день менструального цикла). В двух основных группах после раздельного выскабливания взяты образцы, из которых были приготовлены микропрепараты по обычной технологии. При гистологическом исследовании образцов эндометрия пациентов с гиперплазией выявлялись признаки утолщения слоя эпителия он становился более плотным и выше, что свидетельствует о росте его клеток, увеличение числа железистых структур при котором количество желез в эндометрии увеличивался, они становились более выраженными и расширенными, а также было выявлено наличие аномальных в структурах эпителия. Кроме того, часто наблюдались аномалии в структуре эпителия, такие как неравномерность размера клеток, наличие ядерных полиплоидий, дисплазий и наличие митозов с делением клеток, что и свидетельствовало о активном росте эпителия. В целом, гистологическое описание гиперплазии эндометрия характеризовалось утолщением слоя эпителия, увеличением числа железистых структур и наличием аномалий в структуре эпителия и наличием митозов которые свидетельствовали о активном росте эпителия.

Так как в контрольную группу были взяты пациенты того же возраста, но без АМК в анамнезе у них раздельное выскабливание с последующим гистологическим анализом не проводился. При этом у пациенток второй основной группы были обнаружены железистая гиперплазия эндометрия в 16 случаях (44,4%), а третьей в 6 случаях (17,6%) соответственно. Железистая ГЭ на фоне хронического воспаления в 12 случаях (33,3%) и 4 случаях (11,8%) в двух основных группах. Железисто-кистозная ГЭ во второй основной группе не обнаружили. Тогда как в третьей основной группе он был верифицирован в 8 случаях (23,5%). Железисто-кистозная ГЭ на фоне хронического воспаления было определено во второй основной группе у 2 пациенток, тогда как в третьей

оно было констатировано в 5 раз больше или в 10 случаях (29,4%). Гормонально-измененная слизистая оболочка тело матки в 8 (22,2%) и 5 (14,7%) случаях в вышеуказанных группах. В ходе исследования было определен только 1 случай (2,94%) аденокарциномы в третьей группы. Все вышеуказанные данные были указаны на таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1.

Результаты гистологического анализа у пациенток в исследуемых группах

Гистология картина соскоба эндометрия	I-группа, (контрольная группа), n=36		II- группа, основная (женщины с ГЭ), n= 40		III-группа, основная, (женщины с ГЭ с переходом в ПГЭ), n=38	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Железистая ГЭ	-	-	16	44,4	6	17,6
Железистая ГЭ на фоне хр. воспаления	-	-	12	33,3	4	11,8
Железисто-кистозная ГЭ	-	-	-	-	8	23,5
Железисто-кистозная ГЭ на фоне хр. воспаления	-	-	2	5,56	10	29,4
Гормонально-измененная слизистая оболочка тело матки	-	-	8	22,2	5	14,7
Аденокарцинома матки	-	-	-	-	1	2,94

Как видно из данной таблицы можно утверждать, что осложненная гистоморфологическая картина была обнаружена в третьей группе у пациенток с рецидивирующим ГЭ.

При анализе гистологического материала была обнаружена выраженная васкуляризация с тромбозом. Строма имела волокнистое строение, которая преимущественно состоит из мелких фибробластоподобных клеток. Железы эндометрия различной формы, некоторые железы кистозно растянуты, гиперплазированы. Эпителий желез с представлен гиперхромными ядрами. В просвете желез определяется секреторная масса (рис. 2.5.1).

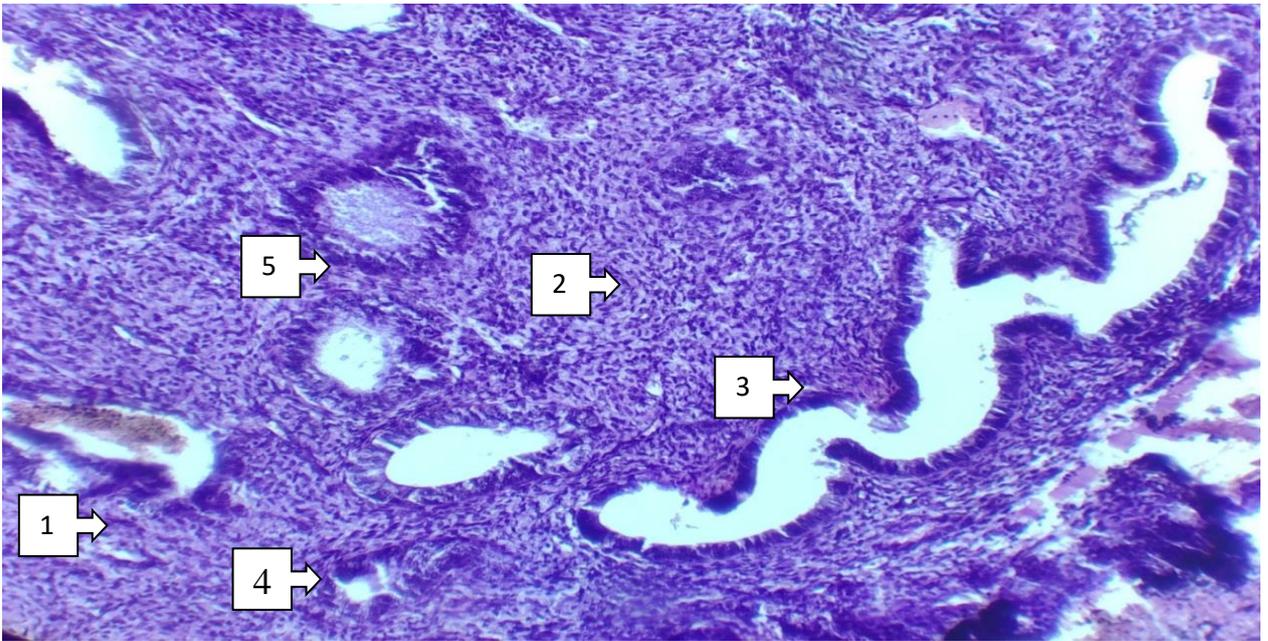


Рисунок 2.5.1. Железистая гиперплазия эндометрия . Окраска Гематоксилин-эозин (собственные наблюдения). Выраженная васкуляризация с тромбозом (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Железы эндометрия различной формы, некоторые железы кистозно растянуты, гиперплазированы (3). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (4). В просветы желез секреторная масса (5).

Железистая гиперплазия эндометрия верифицирована во второй основной группе у 16 пациенток (44,4%) и 6 пациенток (17,6%). Гиперплазия эндометрия в данном исследовании наблюдалась в двух формах:

1. Очаговая гиперплазия эндометрия.
2. Диффузная гиперплазия эндометрия.

При статистическом анализе верифицировано во второй основной группе у 4 пациенток (11,1%) очаговая гиперплазия эндометрия и у 12 пациенток (33,3%) диффузная гиперплазия эндометрия. Это состояние связано с воспалительными процессами эндометрия, присутствующие у исследуемых женщин перименопаузального периода. У остальных у 2 пациенток (5,8%) очаговая гиперплазия эндометрия и 4 пациенток (11,7%) диффузная гиперплазия эндометрия. Диффузная гиперплазия эндометрия связано в свою очередь с гормональным дисбалансом присущее данному периоду жизни пациенток. Из этих данных можно сделать вывод что, у пациенток третьей группы женщин с рецидивирующим ГЭ наблюдались преимущественно

воспалительные процесса эндометрия, это может считаться одной из основных причин рецидива АМК у пациенток перименопаузального периода.

Кроме того, при гистологическом анализе эндометрия железы представлены в различных формах, в основном овальной и неправильной форме, которая гиперплазирована, его строма состоит из мелких округлых клеток, которая обведена по краям лимфоцитарной инфильтрацией. Ядра эпителий желез эндометрия окрашивается гиперхромно, в его просветах можно обнаружить секреторную массу. Картина представлена на рисунке 3.

В биоптатах железистой ГЭ на фоне хронического воспаления эндометрия был выраженный отек стромы у 12 пациенток (33,3%) второй и у 4 (11,8%) пациенток третьей основной группы ($p > 0,05$). В строме можно обнаружить воспалительную инфильтрацию, в ней в большом количестве лимфоцитов с включением плазмочитов, эозинофилов, макрофагов, они расположены вокруг кровеносных сосудов и желез. Во второй основной группе у 12 пациенток (33,3%) наблюдается склероз стенок сосудов на котором можно определить плотную волокнистую ткань, в третьей основной группе оно констатировались в 16 случаях (47,0%) ($p > 0,05$).

При микроскопическом анализе эндометрия пациенток с воспалительными процессами (эндометритом) гистологическая картина железистой гиперплазии усложняется в несколько раз. В строме клеток определяются застойное полнокровие и тромбоз сосудов. Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток с слабым отеком и лимфоцитарным инфильтратом. Железы эндометрия имеют различные формы, которые гиперплазированы, с множественными гиперхромными ядрами, что отражена в рисунке 2.5.2.

В основу выявленных картин имело место дисбаланс гормонов влияющие на пролиферативные процессы в эндометрии и явились непосредственной причиной развития железисто-кистозных изменений. Железисто-кистозная ГЭ была определена только у 8 пациенток (23,5%) третьей группы. Железы эндометрия имели различные формы, они были

кистозно расширенными, гиперплазированы. Строма имеет волокнистое строение, состояв из мелких фибробластоподобных клеток. Эпителий желез изображались гиперхромными ядрами. В просвете желез определялась секреторная масса, эти гистологические изменения представлены на рисунке 2.5.3.

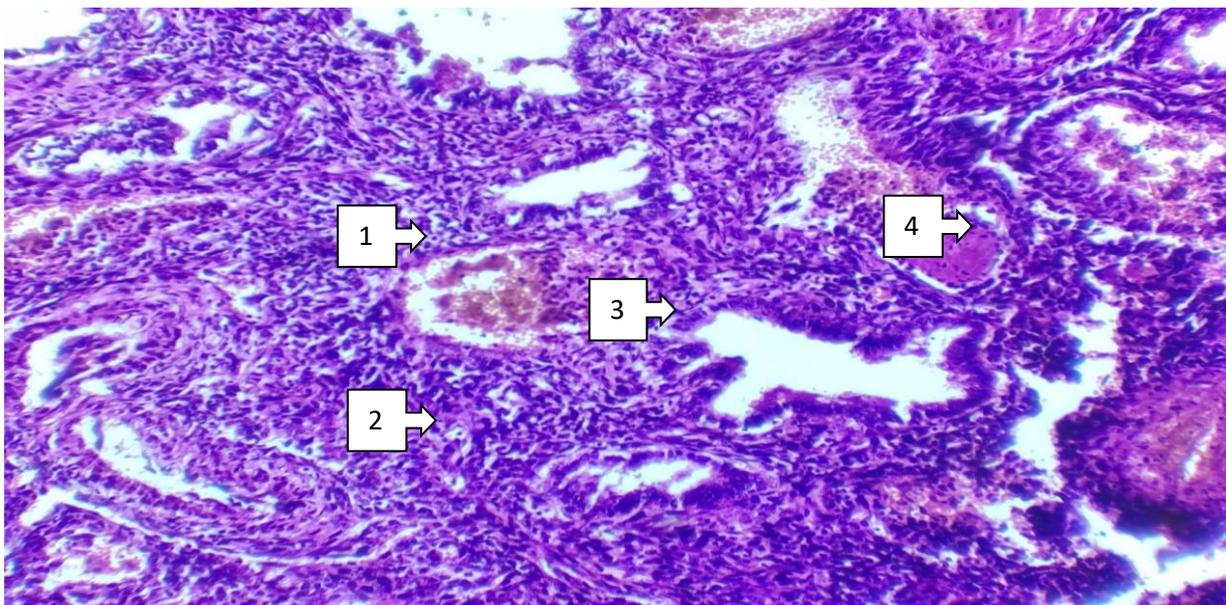


Рисунок 2.5.2. Железистая гиперплазия эндометрия на фоне эндометрита. Окраска Гемотоксилин-эозин (собственные наблюдения).

В строме застойное полнокровие и тромбоз сосудов (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток с слабым отеком и лимфоцитарным инфильтратом (2). Железы эндометрия различной формы, гиперплазировано (3). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (4).

Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия - это патологическое состояние, при котором в эпителии эндометрия образуются железистые структуры, окруженные кистами. Гистологический образец показывает увеличение размеров железистых структур и наличие кист, заполненных жидкостью. Клетки в этих железах могут быть гиперпластическими, что означает, что они увеличиваются в размерах, но не изменяют свою форму и функцию. Однако, если гиперплазия продолжается, клетки могут стать атипичными и начать неправильно делиться, что может привести к развитию рака эндометрия.

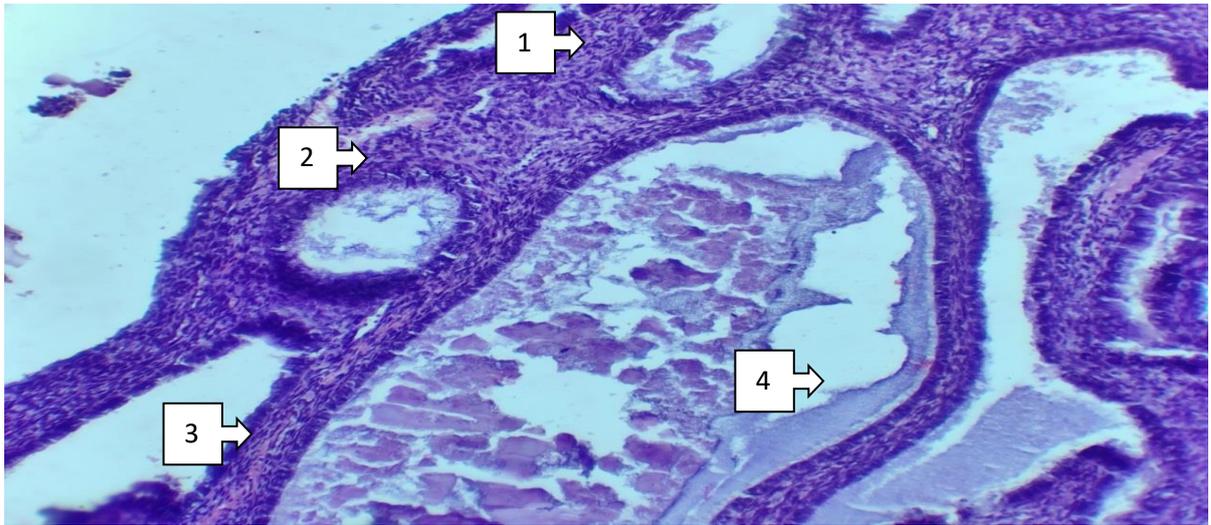


Рисунок 2.5.3. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия. Окраска Гематоксилин-эозин (собственные наблюдения). Железы эндометрия различной формы, кистозно расширены, гиперплазированы (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (3). В просветы желез секреторная масса (4).

В гистологическом образце также могут быть заметны признаки воспаления и кровотечения. Иногда железисто-кистозная ГЭ встречалась на фоне хронического воспаления у пациенток второй группы он встречался у 2 (5,56%) и у 10 (29,4%) третьей группы. При этом гистологическая картина была более насыщена в неё кроме вышеуказанных элементов железисто-кистозной ГЭ добавляются элементы воспаления: лимфоциты, макрофаги. Картина представлена на рисунке 2.5.4.

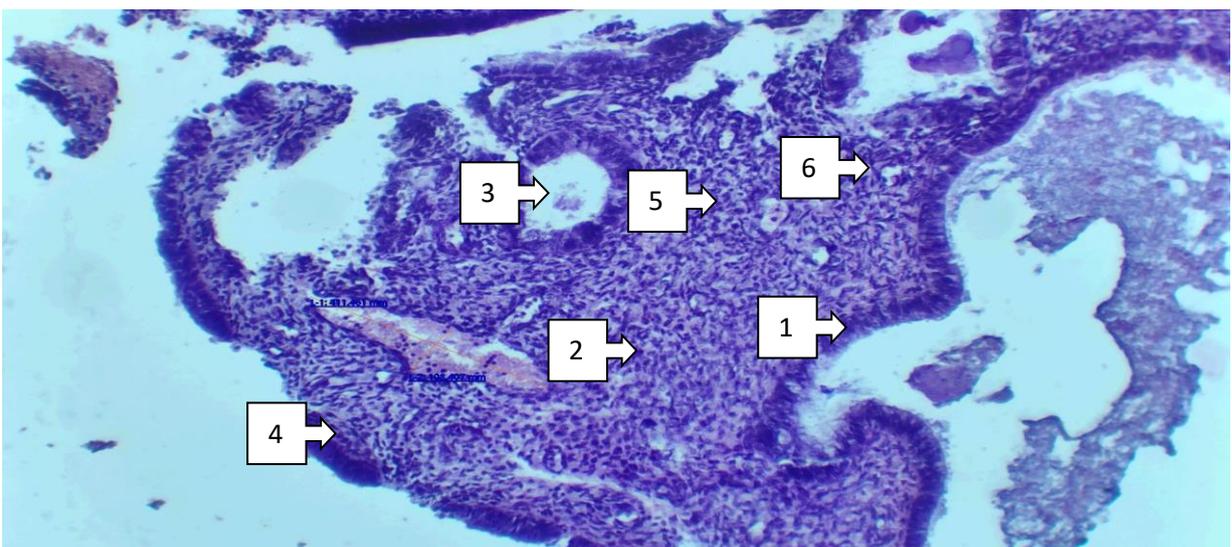


Рисунок 2.5.4. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия на фоне хронического воспаления. Окраска Гематоксилин-эозин (собственные наблюдения). Железистый эпителий эндометрия цилиндрической формы, кистозно

расширен, гиперплазировано (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (3). Богато сосудами (в размере) с застойной полнокровией и тромбозом (4). Множественные лимфоциты и макрофаги (5,6).

Гормонально-измененная слизистая оболочка тела матки была констатирована у 8 пациенток (22,2%) во второй и у 5 (14,7%) третьей группы. Кроме того, в исследуемых группах определялось аденоматозная гиперплазия эндометрия. Аденоматозная гиперплазия эндометрия - это патологическое состояние, который характеризовался увеличением количества железистых структур в эпителии эндометрия. Гистологические результаты показывали увеличение размеров железистых структур и их плотное расположение. А у одной пациентки гистологически была зарегистрировано неправильное их деления и стали атипичными, что клетки в этих железах оказались гиперпластическими, атипичными и начали неправильно делиться, что свидетельствовала о развитии рака эндометрия. Данные указаны на рисунке 2.5.5.

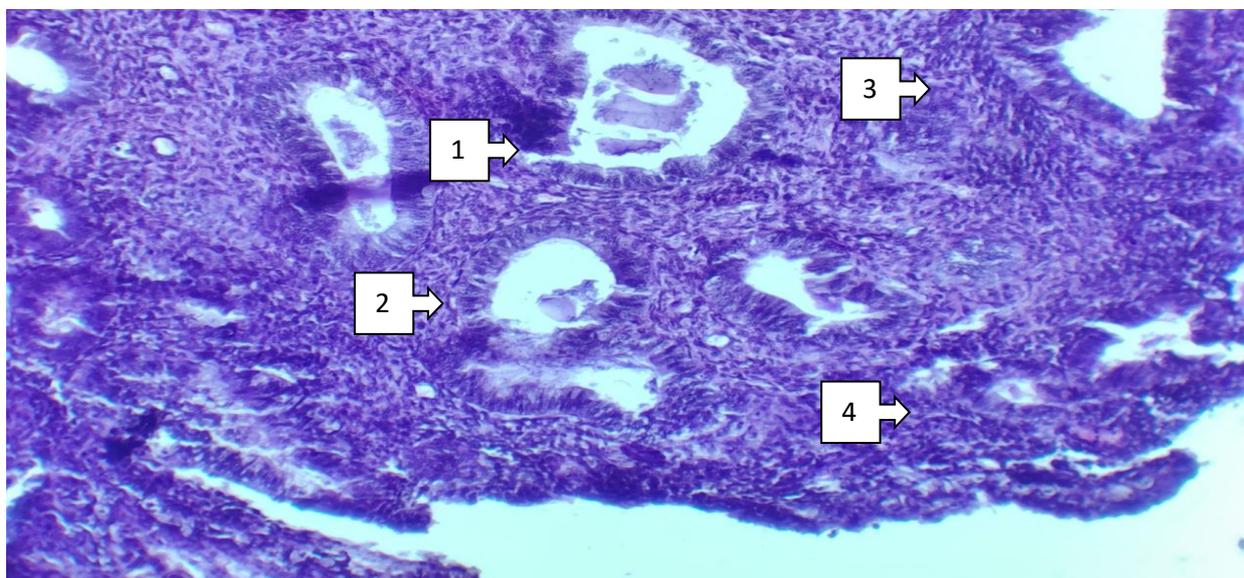


Рисунок 2.5.5. Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Окраска Гематоксилин-эозин (собственные наблюдения). Эндометриальные железы лежат разрозненно, эпителий пролиферативного типа, часть желез кистозно расширены (1). Строма имеет волокнистое строение, состоит из мелких фибробластоподобных клеток (2). Эпителий желез с гиперхромными ядрами (3). Слабая васкуляризация, различная степень склероза с лимфомакрофагальной инфильтрацией (4).

Аденокарцинома была определена только в одном случае (2,94%) в третьей группе. В гистологическом образце также могут быть заметны признаки воспаления и кровотечения.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать заключение, что все морфологические признаки нужно сочетать с функциональными признаками ультразвукового исследования, для большей точности устанавливаемого диагноза, кроме того, следует учитывать клиничко-анамнестические факторы с последующим прогнозированием степени риска развития рака эндометрия на основе диагностических маркеров обоснованных данными: клиничко-лабораторных, иммунологических, УЗИ и морфологических исследований для выбора дифференцированного подхода к тактике ведения. Особенно при рецидивирующей гиперплазии на фоне гормональной терапии необходимо провести скрининг вышеуказанных методов исследования для своевременного решения радикальных методов лечения.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

В случае цервикальных интраэпителиальных процессов, динамика взаимодействия между иммунокомпетентными клетками и цитокинами часто претерпевает изменения, что может привести к нарушению механизмов противогиперпластической защиты организма. Как при острых, так и особенно при хронических инфекционных заболеваниях, микроорганизмы часто выступают в качестве триггерных факторов, запускающих патологические самоподдерживающиеся процессы, особенно в перименопаузальном периоде. При наличии определенной генетической конфигурации, зависящей от индивидуальных особенностей экспрессии компонентов гистосовместимости клеток, это может привести к стойким и длительным нарушениям функциональной активности как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

Для проведения иммунологических исследований нами было отобрано 78 пациенток с диагнозом гиперплазия эндометрия в перименопаузальном периоде, которые были разделены на две группы:

- 1 группа – 40 пациенток с диагнозом гиперплазия эндометрия (ГЭ).
- 2 группа – 38 пациентки с диагнозом рецидивирующая гиперплазия эндометрия с переходом в ПГЭ.
- третья группа (контроль) – 36 здоровых пациенток аналогичного возраста.

§3.1. Характеристика иммунологических маркеров в первой группе пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде

Иммунологический отклик, независимо от того, доминирует ли гуморальная или клеточная реакция, начинается с активации процесса пролиферации. Один из критериев этой пролиферации может быть связан с

изменением количества лимфоцитов, обладающих рецептором к IL-2 (CD25+), в сторону повышения или снижения.

Для оценки активации лимфоцитов у женщин с гиперплазией эндометрия (1-группа) мы использовали маркер ранней активации - CD25 + рецептор интерлейкина-2, который стимулирует быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток в зрелые формы и уровень экспрессии CD95+, который отражает их готовность к апоптозу, активируя механизм программированной клеточной гибели через Fas-зависимый путь.

Таблица 3.1.1.

Абсолютные и относительные значения маркеров ранней и поздней активации в первой группе женщин с гиперплазией эндометрия
M±m (мкл, %)

Группы	CD25+ (Абс)	CD25+ (Отн)	CD95+ (Абс)	CD95+ (Отн)
Контрольная группа (n=36)	355,4 ± 7,20	20,6 ± 0,62	436,4 ± 6,19	25,3 ± 0,68
ГЭ (n=40)	285,4 ± 7,44*	18,8 ± 0,76	360,2 ± 4,14*	23,7 ± 0,698

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (*-p<0,05).

В результате исследования были обнаружены изменения в уровне экспрессии клеточных маркеров CD25+ и CD95+ у пациентов с гиперплазией эндометрия (ГЭ) по сравнению с контрольной группой.

При исследовании уровня активации лимфоцитов в крови обнаружено, что у пациентов первой группы снижается количество низкоаффинных рецепторов IL2-CD25+ на лимфоцитах, что указывает на снижение их готовности к процессам пролиферации и дифференцирования, по сравнению с контрольной группой в 1,24 раза. Для контрольной группы значение составило 355,4 ± 7,20 мкл, в то время как для группы с ГЭ – 285,8 ± 7,44 мкл.

При сравнении абсолютного значения CD95+ лимфоцитов у пациентов с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и контрольной группой также обнаружена

тенденция к уменьшению в группе с ГЭ на 1,21 раз ($360,2 \pm 4,14$ мкл против $436,4 \pm 6,19$ мкл в контроле).

Относительное число CD25+лимфоцитов в периферической крови у пациентов первой группы было снижено в 1,095 раз и составило $18,8 \pm 0,76$ по сравнению с контрольной группой, где данный показатель составил $20,6 \pm 0,62$.

Кроме того, у пациентов с ГЭ наблюдалось незначительное уменьшение относительного числа CD95+ клеток в сравнении с контрольной группой. Уровень CD95+ клеток составил $23,7 \pm 0,698$ у пациентов с ГЭ, в то время как в контрольной группе этот показатель был незначительно выше и составил $25,3 \pm 0,68$ (табл.4.1).

Таким образом, уменьшение экспрессии CD25+ и CD95+ лимфоцитов при гиперплазии эндометрия указывает на дисбаланс процессов пролиферации и клеточного апоптоза в иммунной системе, которые связаны не только с патогенезом и развитием данного заболевания, но и с другой сопутствующей патологией.

В настоящее время значительное внимание уделяется роли ангиогенеза и воспаления в развитии гиперплазии эндометрия. Эти процессы имеют важное значение в развитии данного заболевания, особенно в контексте внутриматочной полости. Привязка эндометриоидных гетеротопий к стенкам органов малого таза и их способность к выживанию связаны с формированием обширной сосудистой сети вокруг них. Факторы воспаления сильно влияют на эти процессы, особенно в контексте гиперпластических процессов внутри матки, что приводит к местной реакции, преимущественно неспецифического воспалительного характера, с увеличением числа тканевых базофилов вокруг очага воспаления. Также наблюдается увеличение числа и активности макрофагов, которые составляют основу эндометриальной жидкости [8,16,28,42,87,90,102,124].

Активированные макрофаги могут вырабатывать различные цитокины и факторы роста, которые оказывают воздействие на процессы ангиогенеза и

воспаления на уровне тканей. Цитокины, производимые эндометриальными и эндотелиальными клетками, играют важную роль в функционировании и патологии женской репродуктивной системы. Они регулируют процессы образования новых сосудов, программированной клеточной гибели, роста и деления клеток в эндометрии, а также контролируют производство воспалительных цитокинов [32,54,89,115].

Изучение местных иммунных механизмов представляет большой интерес для понимания основных процессов развития гиперплазии эндометрия. Однако, исследование реакции системного иммунитета при ГЭ также предоставляет важную информацию о механизмах заболевания, поскольку состояние циркулирующих цитокинов часто отражает характер иммунных нарушений, происходящих локально в органах [45,56,94,109].

Для уточнения роли цитокинов в патогенезе ГЭ нами были изучены концентрации IL-1 β , IL-2, IL6 и ФНО α в сыворотке крови первой группы пациенток (n=40).

Таблица 3.1.2.

Уровень провоспалительных цитокинов у пациенток первой основной группы, пг/мл

Группы	IL-1 β	IL-2	IL-6	ФНО α
Контроль	6,33 \pm 0,49	8,75 \pm 0,49	5,67 \pm 0,40	25,7 \pm 0,99
ГЭ (n=40)	17,9 \pm 0,82***	7,39 \pm 0,43*	18,4 \pm 0,90***	55,2 \pm 1,46***

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

IL-1 β - это цитокин, который активирует воспалительные процессы, стимулируя Т- и В-лимфоциты и повышает синтез других цитокинов. Повышение уровня IL-1 β приводит к активации эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению экспрессии адгезивных молекул на них, активации нейтрофилов и увеличению синтеза острофазных белков. Считается, что IL-1 β обладает свойствами, связанными с эндометриозом [36,68,82,105].

В нашем исследовании уровень IL-1 β у пациенток первой группы по сравнению с группой контроля выявил достоверное повышение данного показателя в 2,83 раз, что составило в среднем – $17,9 \pm 0,82$ пг/мл ($p < 0,05$).

Как известно, Th1-клетки производят интерлейкин-2 (IL-2), который является фактором стимуляции и дифференциации Т-лимфоцитов и НК-клеток, способствует формированию дифференцированных Т-киллеров и активации функциональной активности Т-хелперов. IL-2 также усиливает синтез иммуноглобулинов у предварительно активированных В-лимфоцитов. Кроме того, IL-2 оказывает прямое воздействие на моноциты, которые выражают рецептор IL-2 [24,35,57,73,107,116].

При сравнении уровня IL-2 у пациентов с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и контрольной группой выявлена тенденция к снижению синтеза данного цитокина в группе ГЭ в 1,19 раза ($7,39 \pm 0,43$ пг/мл против $8,75 \pm 0,49$ пг/мл в контроле). По всей вероятности, сниженный уровень IL-2 связан с уменьшением содержания активированных Т-лимфоцитов и НК-клеток у больных с ГЭ.

При анализе синтеза IL-6 выявлено значительное повышение его содержания в сыворотке крови у женщин с гиперплазией эндометрия (ГЭ) по сравнению с контрольной группой, составляя $18,4 \pm 0,90$ пг/мл против $5,67 \pm 0,40$ пг/мл соответственно, что свидетельствует о наличии достоверного увеличения в 3,25 раз ($p < 0,05$).

Повышенный синтез IL-6 также ассоциируется с повреждением тканей и наличием длительного хронического стресса. Оба эти фактора играют значимую роль в случаях неспецифического ГЭ [3,14,22,31,45,75,90].

Повышение уровня этого показателя в перименопаузе у пациенток первой группы может являться следствием хронического стресса, связанного с продолжительным болевым синдромом, а также одним из его возможных причин, что формирует некий замкнутый цикл. Патогенез распространения ГЭ предполагает наличие микротравм во время инвазии патологических очагов,

что также может объяснить повышенное содержание IL-6 как индикатора воспаления [4,13,26,34,65].

Анализ уровня ФНО α у пациенток первой группы выявил достоверное повышение данного показателя в 2,14 раз, составляя в среднем $55,2 \pm 1,46$ пг/мл по сравнению с группой контроля - $25,7 \pm 0,99$ пг/мл ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что изменения в синтезе провоспалительных цитокинов могут быть связаны с различными патологическими состояниями организма.

§3.2. Характеристика иммунологических маркеров с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде с переходом на ПГЭ

Изучение CD25+ и CD95+ лимфоцитов в перименопаузальном периоде у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия имеет высокую актуальность в контексте поиска биомаркёров, связанных с развитием пролиферативно-гиперпластических процессов (ПГЭ). Этот переход представляет серьезную медицинскую проблему, так как ПГЭ может быть предраковым состоянием и в конечном итоге привести к злокачественному онкологическому процессу в эндометрии. Изучение уровня CD25+ и CD95+ лимфоцитов могут помочь в определении иммунологических механизмов, лежащих в основе этого перехода, а также в определении потенциальных маркеров риска и новых подходов к профилактике и лечению ПГЭ. Понимание изменений в иммунном ответе в перименопаузе и их связи с развитием ПГЭ может способствовать разработке персонализированных подходов к лечению и мониторингу данного заболевания, что приведет к улучшению прогноза и качества жизни пациенток. Исходя из выше сказанного нами были изучены уровни CD25+ и CD95+ лимфоцитов у пациенток 2 группы.

Таблица 3.2.1.

Абсолютные и относительные значения маркеров ранней и поздней активации $M \pm m$ (мкл, %).

Группы	CD25+ (Абс)	CD25+ (Отн)	CD95+ (Абс)	CD95+ (Отн)
Контроль (n=36)	355,4 ± 5,42	20,6 ± 0,88	436,4 ± 5,81	25,3 ± 0,63
Рец. ГЭ с пер. на ПГЭ (n=38)	245,4 ± 4,41*	15,9 ± 0,58*	325,6 ± 3,65*	21,1 ± 1,10*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – $p < 0,05$).

При анализе полученных результатов абсолютных и относительных показателей CD25+ и CD95+ лимфоцитов у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, переходящей на пролиферативно-гиперпластическую форму в сравнении с контрольной группой, наблюдается уменьшение уровня CD25+ лимфоцитов в абсолютных значениях в 1,44 раза (245,4±4,41 мкл по сравнению с 355,4±5,42 мкл) и относительных значений в 1,29 раза (15,9±0,58 и 20,6±0,88 соответственно) ($p \leq 0,05$).

Известно, что уровень экспрессии CD95+ на лимфоцитах отражает их готовность к активации апоптоза, то есть включение механизма запрограммированной клеточной гибели через Fas-зависимый путь. Согласно нашим данным для маркера апоптоза - CD95+ лимфоцитов также отмечается снижение уровня данного показателя во второй группе, по сравнению с группой контроля. В частности, уровень CD95+ лимфоцитов был снижен в абсолютных значениях в 1,34 раз (325,6 ± 3,65 мкл по сравнению с 436,4±5,81 мкл) и в относительных значениях в 1,19 раз (21,1±1,10 по сравнению с 25,3 ± 0,63) ($p \leq 0,05$) (табл.4.2).

Подавление процесса апоптоза может привести к развитию гиперплазий, пролиферативных нарушений и формированию опухолей. Гормональные регуляторы играют важную роль в управлении апоптозом на уровне

организма. Действие гормонов на клеточном и молекулярном уровнях осуществляется через цитокины, интерлейкины, факторы роста, гены и специфические онкопротеины.

В начальной фазе пролиферации и ранней секреции апоптоз остается на низком уровне, что имеет важное физиологическое значение. Во время поздней фазы пролиферации происходит снижение экспрессии ингибитора апоптоза (гена-ингибитора bcl-2) до минимума, что способствует апоптозу клеток, подверженных инфекции, повреждению или имеющих низкий биологический потенциал, включая те, которые обладают высоким пролиферативным потенциалом.

Считается, что одними из наиболее важных и часто повреждаемых клеток в иммунной системе являются Т-хелперы, которые производят цитокины [4,9,12,30,58].

Следующим этапом наших исследований было изучение цитокинового профиля (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО α) во второй группе пациенток (n=38) с рецидивирующим ГЭ с переходом на ПГЭ.

Таблица 3.2.2.

Уровень провоспалительных цитокинов у пациенток с рецидивирующей ГЭ, пг/мл

Группы	IL-1 β	IL-2	IL-6	ФНО α
Контроль	6,33 \pm 0,40	8,75 \pm 0,49	5,67 \pm 0,40	25,7 \pm 0,99
Рец. ГЭ с пер. на ПГЭ (n=38)	21,3 \pm 1,01***	5,87 \pm 0,29*	18,6 \pm 1,84***	67,6 \pm 1,95***

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

Большинство интерлейкинов обеспечивает стимуляцию простагландинов, пролиферацию фибробластов и синтезируемый активированными макрофагами и эндометриальными имплантатами IL-1 β , стимулирует СЭФР и ИЛ-6. При анализе уровня IL-1 β у пациенток второй группы (21,3 \pm 1,01 пг/мл) по сравнению с группой контроля выявлены значимые изменения. Разница составила 3,37 раз, что говорит о достоверном

повышении уровня провоспалительного цитокина в данной выборке больных ($p < 0,05$).

Выявлено, что у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, переходящей на пролиферативно-гиперпластическую форму (ПГЭ), уровень интерлейкина-2 (IL-2) снижен по сравнению с контрольной группой, составляя $5,87 \pm 0,29$ пг/мл, что ниже значения контрольной группы ($8,75 \pm 0,49$ пг/мл) в 1,49 раз (рис.4.6).

Возможно, уменьшение уровня IL-2 связано с иммунологическими реакциями, направленными на компенсацию изменений в эндометрии.

Интерлейкин-6 (IL-6) играет ключевую роль в иммунологическом механизме развития пролиферативно-гиперпластического воспаления. Этот цитокин способствует активации иммунных клеток, а также участвует в регуляции процессов апоптоза и пролиферации, что может приводить к изменениям в эндометрии, в конечном итоге, способствовать развитию опухолевого перерождения.

В нашем исследовании синтез интерлейкина-6 (IL-6) у женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, переходящей в пролиферативно-гиперпластическую форму (ПГЭ), был достоверно повышен и составил $18,6 \pm 1,84$ пг/мл по сравнению с контрольной группой, что составляет в среднем разницу в 3,28 раз ($p < 0,05$).

Известно, что TNF α – это продукт активности моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, ЛАК-клеток, клеток нейтрофилов и, в определенных случаях, активированных Т-лимфоцитов. Высвобождение TNF приводит к увеличению проницаемости капилляров, повреждению эндотелия сосудов и возникновению внутрисосудистого тромбоза [40,53,64,78].

Анализируя полученные данные по изучению фактора некроза опухоли α (ФНО α) у женщин второй группы, мы выявили достоверное повышение его концентрации до $67,6 \pm 1,95$ пг/мл, что 2,64 раз больше показателей контрольной группы ($25,7 \pm 0,99$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Анализируя данные, полученные нами о профиле цитокинов и активационных маркерах в периферической крови, можно отметить, что обнаруженные изменения этих параметров были однонаправленными для обеих групп пациентов с гиперплазией эндометрия.

§3.3. Сравнительная характеристика иммунных показателей изученных групп при ГЭ в перименопаузальном периоде

Одним из факторов риска развития гиперплазии эндометрия является воспалительный процесс, вызванный персистирующей вирусной инвазией.

Известно, что аномалии в органах репродуктивной системы могут быть связаны с развитием иммунологической толерантности к различным вирусам, что может способствовать гиперпластическим процессам в эндометрии. Один из механизмов, приводящих к формированию такой толерантности, включает цитокин-опосредованную супрессию, обусловленную преобладанием Th2/Th3 цитокинов. С другой стороны, преобладание Th1 цитокинов может быть связано с уровнем вирусной нагрузки.

Для уточнения роли маркеров ранней и поздней активации и цитокинового статуса в развитии гиперпластических процессов эндометрия нами проведен сравнительный анализ ранее изученных активационных маркеров в обследованных группах.

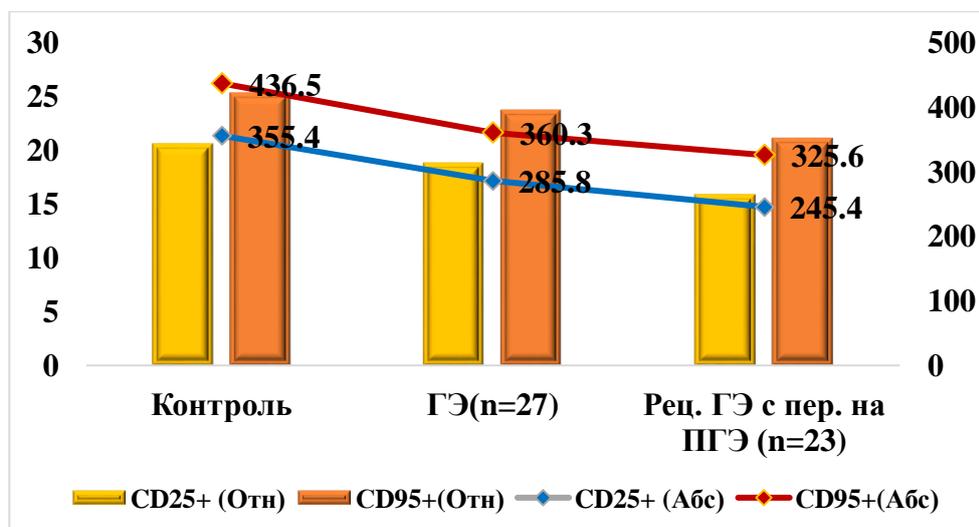


Рисунок 3.3.1. Сравнительная характеристика активационных маркеров у обследованных (мкл, %), (P≤0,05)

При сравнительном анализе полученных данных абсолютных значений CD25+ лимфоцитов между группами, выявлено, снижение по мере прогрессии от контрольной группы ($355,4 \pm 7,20$ мкл) к группе с гиперплазией эндометрия ($285,4 \pm 7,44$ мкл) и далее к группе женщин с рецидивирующей гиперплазией эндометрия переходящей на пролиферативно-гиперпластическую форму ($245,4 \pm 4,41$ мкл). Значительное уменьшение уровня CD25+ (абс) отмечается в 1,24 раза между группой контроля и группой ГЭ, а также в 1,16 раза между первой группой (ГЭ) и второй (ПГЭ).

Исследование показало, что количество CD95+ лимфоцитов в группе пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия переходящей в пролиферативно-гиперпластическую форму, уменьшилось в 1,34 раза ($325,6 \pm 3,65$ мкл по сравнению с $436,4 \pm 6,19$ мкл) по сравнению с контрольной группой.

Сравнение относительных значений CD25+ лимфоцитов показало, что уровень лимфоцитов у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия переходящей на пролиферативно-гиперпластическую эндометрит, значительно ниже, чем в контрольной группе и группе с ГЭ, в 1,29 и 1,18 раза соответственно.

Известно, что апоптоз - это установленный генетический механизм гибели клеток в организме. Нарушение этого процесса имеет важное значение для возникновения раковых изменений на всех этапах. На ранних этапах мутационно измененные клетки могут быть уничтожены апоптозом, и опухоль не формируется. Факторами, ингибирующими апоптоз (помимо генов семейства bcl-2), являются избыточное выделение гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ), несбалансированная секреция этих гормонов, накопление мутационных факторов в клетках, старение организма, нарушение метаболизма (оксидативный стресс) и другие. [32,45,73,96].

При сравнительном анализе относительного значения CD95+ клеток между тремя группами выявлено следующее: у пациентов с гиперплазией эндометрия (ГЭ) наблюдается уменьшение относительного числа CD95+

клеток по сравнению с контрольной группой. В частности, уровень CD95+ клеток составил $23,7 \pm 0,698$, что ниже показателей контрольной группы ($25,3 \pm 0,68$). Также отмечается уменьшение этого показателя у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия переходящей на пролиферативно-гиперпластическую форму, где уровень CD95+ клеток составил $21,1 \pm 1,10$. Разница в уровне CD95+ клеток между группами ГЭ и группой контроля составила в 1,06 раз, между группами рецидивирующей гиперплазии эндометрия и контроля в 1,19 раз.

Таблица 3.3.1.

Уровень провоспалительных цитокинов у обследованных пациентов, пг/мл

Группы	IL-1 β	IL-2	IL-6	ФНО α
Контроль	6,33 \pm 0,49	8,75 \pm 0,49	5,67 \pm 0,40	25,7 \pm 0,99
ГЭ (n=40)	17,9 \pm 0,82***	7,39 \pm 0,43*	18,4 \pm 0,90***	55,2 \pm 1,46***
Рец. ГЭ с пер. на ПГЭ (n=38)	21,3 \pm 1,01***^	5,87 \pm 0,29**^	18,6 \pm 1,84***	67,6 \pm 1,95***^

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – $p < 0,05$).

При сравнительном анализе уровня цитокинов в каждой обследованной группе было обнаружено следующее: уровень интерлейкина-1 β (IL-1 β) у пациентов с гиперплазией эндометрия (ГЭ) составил $17,9 \pm 0,82$ пг/мл, что значительно превышает уровень контрольной группы ($6,33 \pm 0,40$ пг/мл). Соотношение между этими группами составило 2,83 раза, что указывает на достоверное увеличение уровня IL-1 β в группе ГЭ. В группе пациентов с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, переходящей на пролиферативно-гиперпластическую форму, уровень IL-1 β составил $21,3 \pm 1,01$ пг/мл, что также значительно выше, чем в контрольной группе. Разница между рецидивирующей ГЭ с переходом на ПГЭ и контрольной группой составила 3,37 раза.

Уровень интерлейкина-2 (IL-2) в группе ГЭ составил $7,39 \pm 0,43$ пг/мл, что ниже уровня контрольной группы ($8,75 \pm 0,49$ пг/мл) в 1,19 раза. В группе, рецидивирующей ГЭ с переходом на ПГЭ уровень IL-2 также был незначительно ниже контрольного показателя, составив $5,87 \pm 0,29$ пг/мл. Разница между рецидивирующей ГЭ с переходом на ПГЭ и контрольной группой составила 1,49 раз. Обе группы с гиперплазией эндометрия демонстрируют снижение синтеза IL-2.

Концентрация IL-6 значительно повышена у женщин с ГЭ ($18,4 \pm 0,90$ пг/мл) и во второй группе с рецидивирующей ГЭ ($18,6 \pm 1,84$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($5,67 \pm 0,40$). Разница между ГЭ и контрольной группой составила 3,25 раз, а между рецидивирующей ГЭ с переходом на ПГЭ и контрольной группой - 3,28 раза. Обе разницы являются статистически значимыми ($p \leq 0,001$).

Сравнительный анализ между двумя группами выявил, что у пациентов первой ($55,2 \pm 1,46$ пг/мл) и второй группы ($67,6 \pm 1,95$ пг/мл) синтез ФНО α достоверно повышается по сравнению с группой контроля ($25,7 \pm 0,99$ пг/мл). Разница между группой больных с ГЭ и контрольной составила 2,14 раз, а между рецидивирующей ГЭ с переходом на ПГЭ и контрольной группой - 2,64 раза ($p \leq 0,05$).

Подводя итоги наших исследований по состоянию цитокинов и маркеров клеточной активации и апоптоза, следует отметить, что обнаруженные изменения в этих показателях были общими для различных форм гиперплазии эндометрия. Поскольку нарушения в общей иммунной системе при гиперплазии эндометрия чаще всего связаны с сопутствующими заболеваниями, а не с общими механизмами развития гиперпластических процессов в эндометрии, возникает необходимость изучения местных иммунных реакций. Для лучшего понимания основных механизмов развития гиперпластических процессов очагов особенно важны исследования местных иммунных процессов. Однако, анализ системного иммунного ответа при гиперплазии эндометрия также предоставляет важные данные о факторах,

способствующих развитию болезни, поскольку состояние иммунокомпетентных клеток в крови часто отражает направленность иммунных нарушений на местном уровне.

§3.4. Оценка локального цитокинового статуса у женщин ГЭ в перименопаузальном периоде

Переход гиперпластических процессов эндометрия на рецидивирующее течение представляет собой значимую клиническую проблему, так как он связан с повышенной воспалительной активностью, нарушением в гормональном фоне, с сопутствующими патологиями и дисбалансом в иммунной системе характеризующееся изменениями в экспрессии различных цитокинов [4,15,35,48,94]. Изучение этих изменений важно для разработки эффективных методов диагностики и терапии. Актуальность исследования обусловлена высокой частотой встречаемости гиперплазии эндометрия и его значительным влиянием на качество жизни пациенток в перименопаузальном периоде.

Все данные по локальным цитокинам позволяет более точно оценить местный воспалительный ответ в эндометрии по сравнению с анализом сыворотки крови. Это подчеркивает значимость местного воспалительного процесса в патогенезе гиперплазии эндометрия у женщин перименопаузальном периоде.

При сравнении уровней цитокинов между контрольной группой, группой ГЭ и группой рецидивирующего ГЭ с переходом на ПГЭ выявлены значительные различия.

IL-1 β является ключевым медиатором воспаления, способствующим развитию хронического воспалительного процесса. В литературе IL -1 β связывают с усилением экспрессии молекул адгезии и повышением проникновения иммунных клеток в эндометрий [4,12,26,36,67]. Уровень IL-1 β увеличивается в 1,55 раза в группе ГЭ ($P<0,01$) и в 1.85 раза в группе рецидивирующего ГЭ с переходом ПГЭ ($P<0,01$) по сравнению с контролем.

При сравнении групп с ГЭ и рец.ГЭ с переходом на ПГЭ достоверной разницы не обнаружено.

IL-2 играет важную роль в регуляции иммунного ответа, особенно в активации Т-клеток. Снижение уровня IL-2 может указывать на угнетение клеточного иммунного ответа, что может способствовать персистенции и прогрессированию гиперплазии. Уменьшение уровня IL-2 может быть связано с хроническим воспалением и снижением иммунного надзора. В наших исследованиях уровень IL-2 уменьшается в 1,52 раза в группе ГЭ ($P < 0,05$) и в 1,82 раза в группе рецидивирующего ГЭ с переходом ПГЭ ($P < 0,05$) по сравнению с контролем и без достоверной разницы средних межгрупповых значений.

IL-6 является многофункциональным цитокином, участвующим в регуляции иммунного ответа, воспаления и гематопоза. IL-6 часто рассматривается как маркер воспаления и тканевого ремоделирования, он способен ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF α), может оказывать гормоноподобное действие на печень, поддерживая гомеостаз глюкозы, стимулирует секрецию соматотропного гормона и подавляет секрецию тиреотропного гормона, обладает пирогенными свойствами, снижает синтез альбумина и преальбумина [1,7,38,99].

В нашем исследовании концентрация IL-6 увеличивается в 1,57 раза в группе ГЭ ($P < 0,01$) и в 1,71 раза в группе рецидивирующего ГЭ с переходом ПГЭ ($P < 0,01$) по сравнению с контролем.

ФНО α является мощным провоспалительным цитокином, который играет центральную роль в развитии воспаления и иммунного ответа. Повышение уровня ФНО α при рецидивирующего ГЭ с переходом ПГЭ указывает на усиление воспалительного процесса, что способствует хроническому течению заболевания. Литературные данные подтверждают, что ФНО α связан с повреждением тканей и усилением воспалительной реакции в эндометрии. Уровень ФНО α увеличивается в 1,53 раза в группе ГЭ

($P < 0,01$) и в 1,72 раза в группе рецидивирующего ГЭ с переходом ПГЭ ($P < 0,01$) по сравнению с контролем.

Необходимо отметить, что при сравнении изучаемых групп (ГЭ и рец. ГЭ с переходом на ПГЭ) между собой достоверной разницы не обнаружено.

Таблица 3.4.1.

**Локальный уровень провоспалительных цитокинов у
обследованных пациенток, пг/мл**

	IL-1β	IL-2	IL-6	ФНОα
Контроль	5,21 \pm 0,40	6,28 \pm 0,23	5,67 \pm 0,42	14,1 \pm 0,68
ГЭ (n=40)	24,5 \pm 0,67***	4,15 \pm 0,24**	21,6 \pm 0,48***	64,7 \pm 0,95***
Рец. ГЭ с пер. на ПГЭ (n=38)	29,2 \pm 0,13**** [^]	3,45 \pm 0,12**** [^]	26,8 \pm 0,10**** [^]	82,6 \pm 3,78**** ^{^^}

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными контрольной группы (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$), ^ – различия достоверны по сравнению с данными 1-й группы (^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных дисфункциональных изменениях Th-1 – клеточного иммунного ответа на локальном уровне, которые характеризуются дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации IL-2 ($p < 0,05$) и повышении IL - 1 β , IL - 6 и ФНО- α ($p < 0,05$);

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что у женщин в перименопаузальном периоде в группах ГЭ и рецидивирующего ГЭ с переходом на ПГЭ сопровождается значительным изменением уровней локальных ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО α), что отражает степень воспалительного процесса и изменение иммунного ответа. Эти изменения подчеркивают важность раннего выявления в комплексе с анамнестическими данными учитывающие возраст, давность заболевания, преморбидный фон, гинекологический анамнез, гормональный дисбаланс для подбора персонализированного адекватного лечения

гиперпластических процессов эндометрия, с целью его предотвращения и прогрессирования, и перехода в предраковые формы.

§3.5. Корреляционный анализ биохимических, инструментальных и иммунологических показателей.

Корреляция биохимических показателей имеет важное значение так как, между некоторыми показателями имеется положительная или отрицательная связь. Положительной связью обозначается те связи при росте которого повышается и другой показатель. Тогда как при отрицательной рост одного показателя ведет к снижению другого.

С целью определения является ли онкомаркёр СА-125 и вит Д предиктором развития рецидивирующей гиперплазии эндометрия был изучен линейный коэффициент корреляции (коэффициент корреляции Пирсона) между толщиной эндометрия, так как увеличение толщины эндометрия является маркером гиперплазии эндометрия. По нашим исследованиям степень корреляционной зависимости между толщиной эндометрия и СА-125 составил $r=0,64$ и $r=0,78$ во II и III группе соответственно, имея среднюю и сильную прямую корреляционную связь (рис. 3.5.1.).

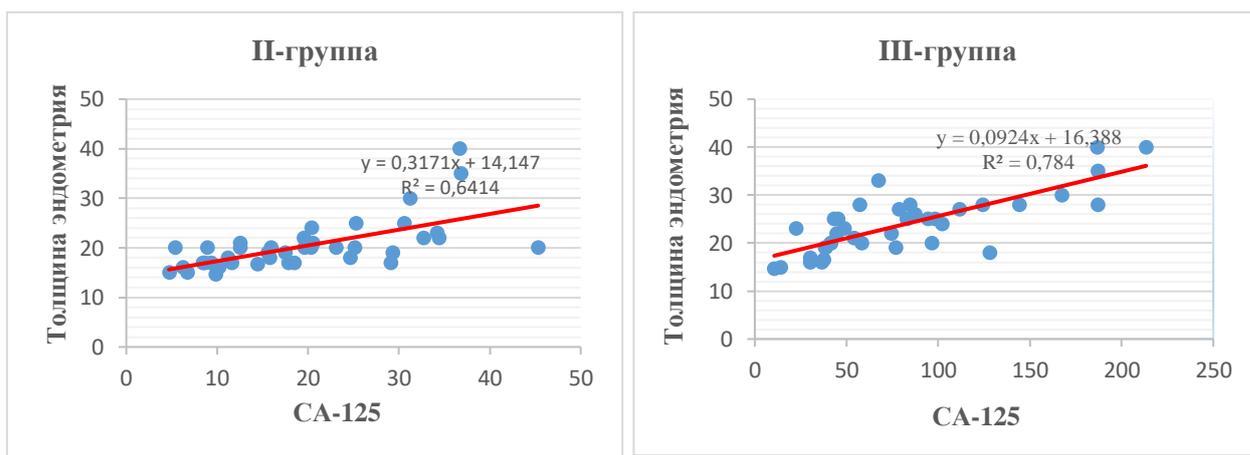


Рисунок 3.5.1. Линейная корреляция между толщиной эндометрия и онкомаркёром СА-125.

Тогда как корреляционной зависимости между толщиной эндометрия и витамина Д показала среднюю и сильную обратную корреляционную связь, составляя $r=-0,59$ и $r=-0,76$ в основных группах (рис. 3.5.2.).

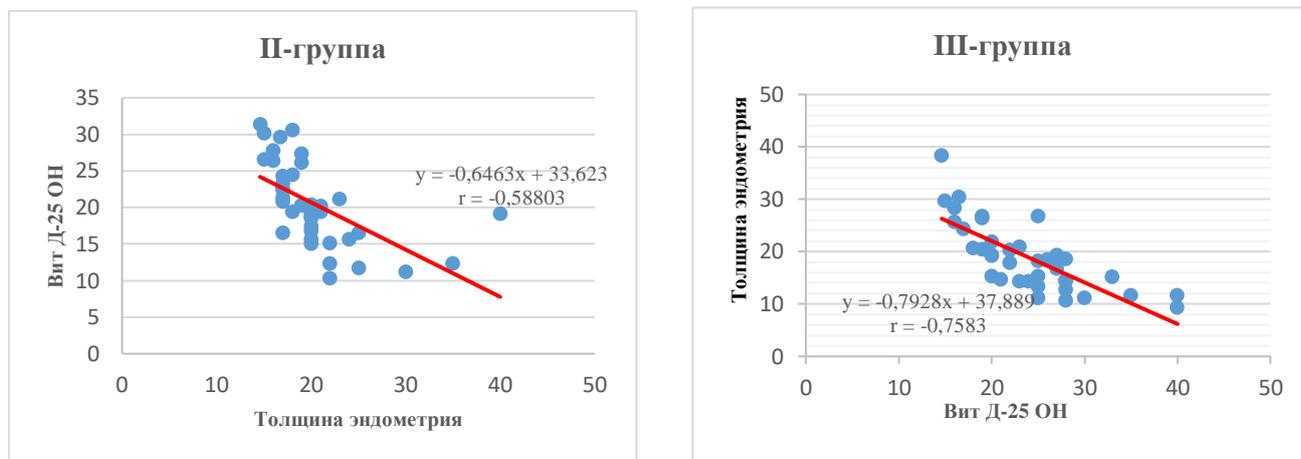


Рисунок 3.5.2. Линейная корреляция между толщиной эндометрия и витамином Д.

Также нами изучена корреляционная связь между показателями ФНО α и СА-125. При этом в первой основной группе $r=0,67$ и во второй основной $r=0,83$ что, соответствовала средней и сильной прямой корреляционной связи соответственно (рис.3.5.3.).

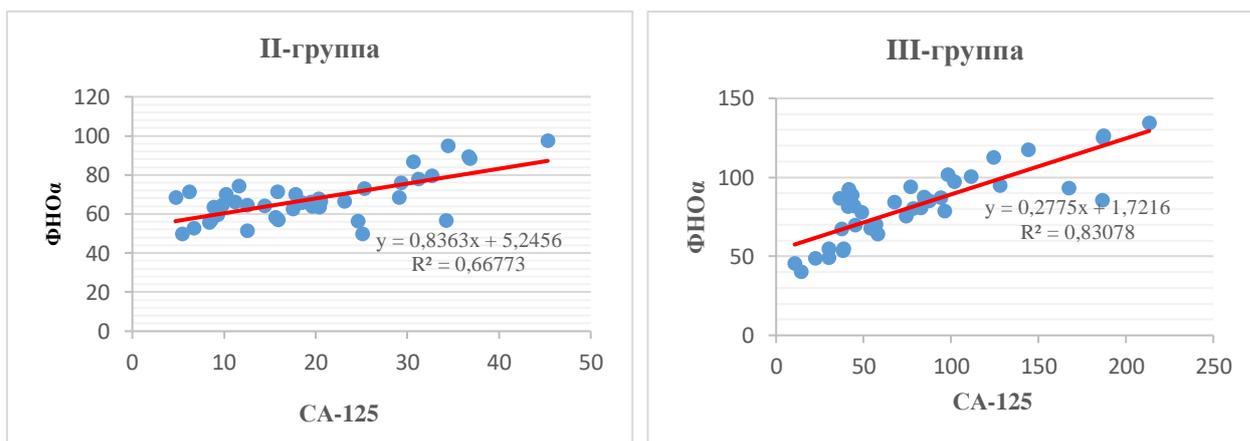


Рисунок 3.5.3. Линейная корреляция между интерлейкином ФНО α и онкомаркёром СА-125.

ГЛАВА IV. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ ЭНДОМЕТРИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЕЕ ПРОГРЕССА

Проблема гиперплазии эндометрия в современной гинекологии был и остается одной из актуальных проблем связи с высокой распространённости этой патологии особенно у пациенток, приступивших перименопаузальный период жизни. Интерес представляет то, что ее длительное течение, отсутствие специфических патогномических симптомов, трудности дифференциальной диагностики и соответственно подбор методов лечения, в связи и с чем до настоящего времени отсутствуют единые рекомендации диктующих подходы ведения больных.

Лечебная тактика ГПЭ должен быть определена: клиничко-анамнестическими данными, возрастом больной, репродуктивным ее потенциалом, метаболическим статусом, выявленной соматической патологией, показателями клиничко - биохимических анализов, параметрами толщины эндометрия выявленной УЗИ и морфологической характеристикой соскоба эндометрия. При ГПЭ тактика лечения должно быть определена после комплексного исследования у женщин, впервые обратившихся в гинекологическом стационар жалобами АМК в перименопаузальном возрасте. Необходимо провести раздельное диагностическое выскабливания полости матки и цервикального канала с последующим изучением результатов патоморфологического исследования.

По данным многих авторов дифференциальный подход к лечению АМК у женщин в период менопаузы все чаще признается наиболее эффективным, так как, он позволяет учитывать разнообразие факторов, вызывающих это заболевание у разных пациенток, и назначать наиболее подходящее лечение в каждом конкретном случае [4,6,9,18,26,65,107,118].

Нами был выбран дифференцированный подход после вышеуказанных комплексных методов исследования и статуса иммунной системы пациенток в исследуемых группах. Пациентки первой основной группы с первые

выявленной гиперплазией были разделены на 2 подгруппы – А основная (22 пациенток) и Б сравнительная (18 пациенток). А основной подгруппе было проведено нами предложенное лечение (индола 3-карбинола, эндоназальный гель ϵ -интерферона, витамин Д, а также антианемическая терапия железосодержащим препаратом и ее дозировка была рассчитано с учетом параметров красной крови и степени тяжести анемии, пациенткам с избыточным весом назначено сенситайзер инсулина - метформин), а Б подгруппе стандартное лечение.

По последним данным существующих во многих литературах препарат индола 3-карбинола имеет свойство уменьшать гиперпластические процессы, нормализование дисбаланса гормонального фона, имеет свойство индивидуального апоптоза клеток, уменьшать факторы роста опухоли, некоторых интерлейкинов и цитокинов воздействующие на молочную железу и эндометрий. Также он положительно действует на метаболизм эстрогена. В отличии гормональных препаратов препараты индола имеют широкий спектр применения и редкие побочные эффекты. Так как препарат синтезируется из натуральных компонентов относящийся к семейству крестоцветных его негативные действие на организм минимальное. Данная добавка считается фитонутриентом который способствует на эпигенетические изменения в ДНК. Пациенткам данной группы индол был рекомендован в течении 6 месяцев в дозе 400 мг 1 раз в день per os, на фоне мониторинга проведенных нами исследований, особенно с учетом толщины эндометрия в динамике.

По данным многих авторов гиперплазия считается патологическим регенерирующим ответом эндометрия, которая в основном имеет воспалительный генез [1,5,7,14,22,56,78,103,116].

Так как процесс гиперплазии сопряжен иммунологическими изменениями в организме, а значит некоторыми воспалительными элементами нами было принято решение о применении препаратов повышающий иммунитет и уменьшающий патологическую регенерацию эндометрия. В своём исследовании мы использовали для пациенток первой основной группы

эндоnazальный гель, а для пациенток второй основной группы суппозитории £-интерферона (виферон) до 2 раз в день ректально в течении 10 дней, так как данный препарат имеет антипролиферативный эффект, нормализуя уровень эстрадиола в крови и гормонозависимость ткани эндометрия. При подтверждении путем лабораторного анализа у пациенток с дефицитом витамина Д3 (Ламира) для коррекции его уровня до референтных значений (40 нг/мл и более) назначался в дозировке 5.000 МЕ 1 раз в день в течении 6 месяцев.

Результаты проведенного мониторинга показали достаточно высокую эффективность индола при лечении ГЭ у пациенток в перименопаузе у 20 (90,9%) женщин данный метод лечения оказался эффективным, не было выявлено рецидивов пролиферативных процессов эндометрия в течении 6 месяцев наблюдения и повторное возобновление АМК, что указывало на роль данного препарата на подавление агрессивных фракций эстрогенов в организме женщин.

Пациентки второй основной группы тоже были разделены на две подгруппы – А основная (20 пациенток) и Б сравнительная (17 пациенток). А основной подгруппе было проведено нами предложенное лечение (прогестоген, ректальные свечи £-интерферона, витамин Д3, антианемическая терапия, пациенткам с избыточным весом назначено сенситайзер инсулина - метформин), Б подгруппе стандартное лечение. Для данного решения мы принимали во внимание, что в данном периоде жизни женщин нарушается выработка стероидных половых гормонов с нарушением их соотношения – избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. С учетом этих факторов мы целесообразным считали назначение прогестагенов, обладающих антиэстрагенной активностью. Для этой цели препаратом выбора для лечения было инъекционный прогестоген (Депо-провера) – по схеме 300 мг/мл 1 раз в неделю в течение одного месяца, затем по 150мг/мл 1 раз в месяц в течение 5 месяцев в/м. Эффективность проводимой терапии был контролирован анализом гормонов (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ), витамина Д3,

онкомаркеров СА-125, СА-15-3, УЗИ оценкой М-ЭХО, контрольной пайпель биопсией аспирином из полости матки оценкой некоторых интерлейкинов.

Показатели гормонов до и после лечения А и Б подгруппах уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола уменьшились, тогда как уровень прогестерона обратно пропорционально увеличился и это было достоверно заметно в А основной подгруппе первой основной группы. Как видно, показатель ФСГ уменьшился в 1,06 раз в Б сравнительной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель значительно снизился в 1,2 раз в А основной подгруппе. ЛГ уменьшился в 1,06 раз в Б сравнительной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель снизился в 1,12 раз в А основной подгруппе. Показатель эстрадиола уменьшился в 1,5 раз и в 1,04 А и Б подгруппах, только показатель прогестерона увеличился в 1,9 раз и 1,12 раза соответствующих подгруппах (табл. 4.1.).

Таблица 4.1.

Сравнительные данные гормонального статуса женщин основных групп до и после лечения, n= 77.

Гормональные показатели	Первая основная группа (n=40)				Вторая основная группа(n=37)			
	А подгруппа (n=22)		Б подгруппа (n=18)		А подгруппа (n=20)		Б подгруппа (n=17)	
	А основная подгруппа до лечения	А основная подгруппа после лечения	Б сравнительная подгруппа до лечения	Б сравнительная подгруппа после лечения	А основная подгруппа до лечения	А основная подгруппа после лечения	Б сравнительная подгруппа до лечения	Б сравнительная подгруппа после лечения
ФСГ, mIU/ml	24,95±0,56	20,62±0,15*	24,95±0,56	23,62±0,15	29,0±0,87	22,2±0,61*	29,0±0,87	28,1±0,61
ЛГ, mIU/ml	28,8±0,61	24,1±0,48*	28,8±0,61	27,1±0,48	33,4±0,78	28,3±0,66*	33,4±0,78	32,1±0,66
Эстрадиол, Е пг/м	129,4±9,77	85,9±8,3**	129,4±9,77	124,3±8,3	154,8±16,0	98,5±12,1**	154,8±16,0	144,2±12,1
Прогестерон, нг/мл	2,41±0,27	4,56±0,51**	2,41±0,27	2,74±0,51	1,98±0,22	3,89±0,43***	1,98±0,22	2,01±0,43

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до лечения (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001).

Анологичные изменения тоже были во второй основной группе, где уровень ФСГ уменьшился в 1,3 раз в А основной подгруппе после лечения, против 1,03 раз в Б сравнительной подгруппе. ЛГ уменьшился в 1,18 раз в А основной подгруппе после лечения, тогда как этот показатель снизился в 1,04 раз в Б сравнительной подгруппе. Уровень эстрадиола уменьшился в 1,6 и 1,07 раз в А и Б подгруппах, лишь показатель прогестерона увеличился в 2 раз и 1,02 раза соответствующих подгруппах.

В результате проведенного анализа онкомаркёров после 6 месяцев с использованием комплексной терапии в основных группах был выявлен факт того, что уровень онкомаркёра СА-15-3 уменьшился в 1,29 и 1,65 раз в А и Б подгруппах двух основных групп, тогда как концентрация этого онкомаркёра снизился в 2,13 и 2,07 раз в А и Б подгруппах основных групп. Значительное снижение было в показателях онкомаркёра СА-125, где его концентрация снизился в 1,33 и 1,09 раз в А и Б подгруппах, в то время как после нами предложенной терапии в где его концентрация снизился в 2,39 и 1,83 раз в А и Б подгруппах в двух основных групп (рис. 4.1.).

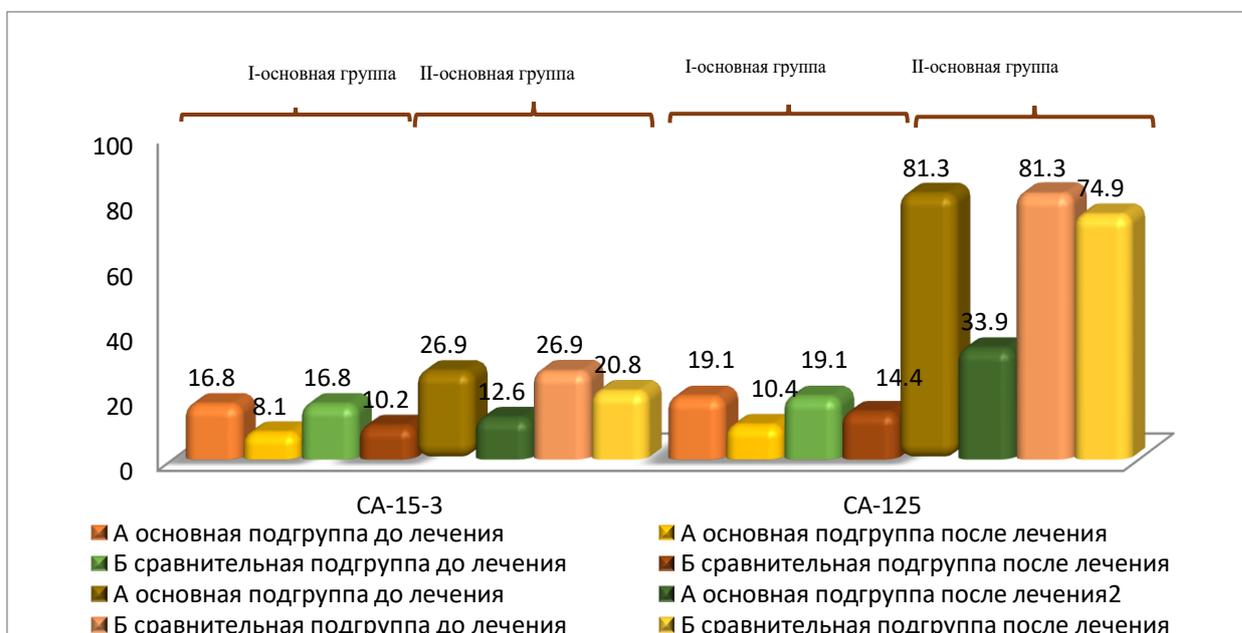


Рисунок 4.1. Параметры результатов онкомаркёров в исследуемых группах до и после лечения

После рекомендованной иммунокорректирующей терапии показатель IL-2 увеличился, тогда как снизились IL-1β, IL-6, ФНО-α в системном уровне.

Показатель IL-1 β увеличился на 0,18 пг/мл, IL-6 на 6,0 пг/мл, ФНО- α на 16,9 пг/мл, IL-2 значительно снизился на 0,62 в А подгруппе первой основной группы, а в А подгруппе второй основной группы IL-1 β увеличился на 0,14 пг/мл, IL-6 на 4,1 пг/мл, ФНО- α на 24,3 пг/мл, IL-2 уменьшился на 0,31 пг/мл.

Для определения локального уровня иммунного статуса гиперплазии эндометрия был произведен пайпель-биопсия. Показатель IL-1 β увеличился на 0,51 пг/мл, IL-6 на 0,79 пг/мл, ФНО- α на 1,7 пг/мл, IL-2 снизился на 0,33 в А подгруппе первой основной группы, а в А подгруппе второй основной группы IL-1 β увеличился на 0,28 пг/мл, IL-6 на 2,43 пг/мл, ФНО- α на 0,6 пг/мл, IL-2 уменьшился на 0,44 пг/мл. Значительных изменений в концентрации интерлейкинов в Б сравнительных подгруппах I и II основных групп не выявлено. Таким образом, изменение данных цитокинов по отношению к показателям до лечения позволить сделать вывод об достаточном терапевтическом эффекте проведенного нами предложенного лечения.

При повторном УЗИ-исследовании после традиционного метода лечения М-эхо снизился на 2,85 и 4,3 мм в Б подгруппах двух основных групп, тогда как после нами предложенной терапии наблюдалось значительное уменьшение толщины эндометрия, составляя $11,45 \pm 0,37$ мм и $12,89 \pm 1,27$ мм в А подгруппах двух основных групп, что является достоверным признаком эффективности проводимой терапии (табл. 4.2.).

Таблица 4.2.

Изменение толщины эндометрия до и после лечения у пациенток двух основных групп, n=78

Показатели	1-я основная группа, до лечения (n=40)	1-я основная группа, после лечения (n=40)	2-я основная группа, до лечения (n=38)	2-я основная группа, после лечения (n=38)
Толщина эндометрия М-эхо (мм)	20,3 \pm 0,80	11,45 \pm 0,37**	23,9 \pm 1,02	12,89 \pm 1,27**

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с данными до лечения (* – p<0,05, ** – p<0,01).

После нами предложенной дифференцированной комплексной терапии в двух основных группах только у 2 (9,9%) пациенток первой основной группы и 3 (15%) пациенток второй основной группы результаты анализов достоверно не изменялись, кроме этого у них было сочетанные патологии органов малого таза. Данным пациенткам была проведено хирургический метод лечения.

Показаниями для выбора хирургической тактики являются рецидивирующая патологическая гиперплазия эндометрия, сочетанная патология органов малого таза, простая и сложная гиперплазия с атипией. Гистерэктомия считается наиболее радикальным методом лечения.

Согласно данным Королевского колледжа акушера – гинекологов, пациенткам после выявления атипичной гиперплазией рекомендуется тотальная гистерэктомия из-за риска возникновения малигнизации. Для женщин в пременопаузе решение об удалении придатков матки должно быть индивидуально. При выборе тактики лечения у пациенток с рецидивирующей гиперплазией и с выявленной атипией нами была соблюдена вышеуказанная рекомендация. Учитывая малоэффективность проводимой консервативной терапии у женщин в возрасте 45-47 лет было произведена гистерэктомия с маточными трубами, так как данная тактика позволяет снизить риск развития злокачественных новообразований яичников, а у женщин возрасте более 48-49 лет с менопаузой год и более проведена тотальная гистерэктомия с придатками с учетом онкологической настороженности. Послеоперационный период протекала гладко, исследование макропрепаратов подтверждали предоперационно установленные диагнозы.

Таким образом, гиперплазия эндометрия – это патология связанная аномальной пролиферацией желез и стромы эндометрия имеющая прямую корреляцию с экстрагенитальными заболеваниями, особенно метаболическими нарушениями в частности ожирением той или иной степени тяжести и высокая встречаемость ее в пременопаузальном периоде от 60 до 70%. Данная проблемы ГПЭ не теряет актуальности с позиций профилактики рака эндометрия и основной возможностью является своевременная оценка

эффективности проводимой консервативной терапии с учетом проводимого мониторинга УЗИ, маркеров клиничко - лабораторных исследований и гистологического анализа соскоба эндометрия. Эффективность терапии необходимо оценить по клиническим симптомам, снижению толщины эндометрия по результатам УЗИ через 3-6 месяцев проводимой гормональной терапии. Нельзя забивать, что главным критерием эффективности консервативной терапии может служить купирование клинических симптомов и отсутствие признаков повторных АМК. Нужно учитывать, что проводимые варианты консервативной терапии в современной гинекологии не являются полностью этиопатогенетическим и не могут остановить прогресса данной патологии и порождается ситуация для выбора хирургической коррекции.

Прогнозирующими маркерами ПГЭ могут являться : снижение параметров красной крови, повышение ИМТ >29 кг/м², значительным изменением уровней локальных ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО α), уменьшение экспрессии CD25+ и CD95+ лимфоцитов, недостаток уровня витамина Д, дисбаланс стероидных половых гормонов эстрогенов и прогестерона, повышение показателей М-эхо, увеличением количества железистых структур в эпителии эндометрия при морфологическом исследовании соскоба эндометрия.

Отсутствие надежных предикторов рецидивов ГЭ и ее прогресса в РЭ требует проведения длительной гормональной терапии под мониторингом клиничко-лабораторных, функциональных методов исследования. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать лечение путем ВМС-ЛНГ для снижения риска рецидивов и манифестации АМК.

На фоне гормональной терапии необходимо проводить УЗИ с определением толщины эндометрия и при необходимости морфологический контроль состояния эндометрия минимум каждые 6 месяцев и снятие с учета можно решать после получения двух негативных результатов биопсии эндометрия.

На основе результатов исследования разработан алгоритм ведения женщин с гиперплазией эндометрия (рис.4.2).

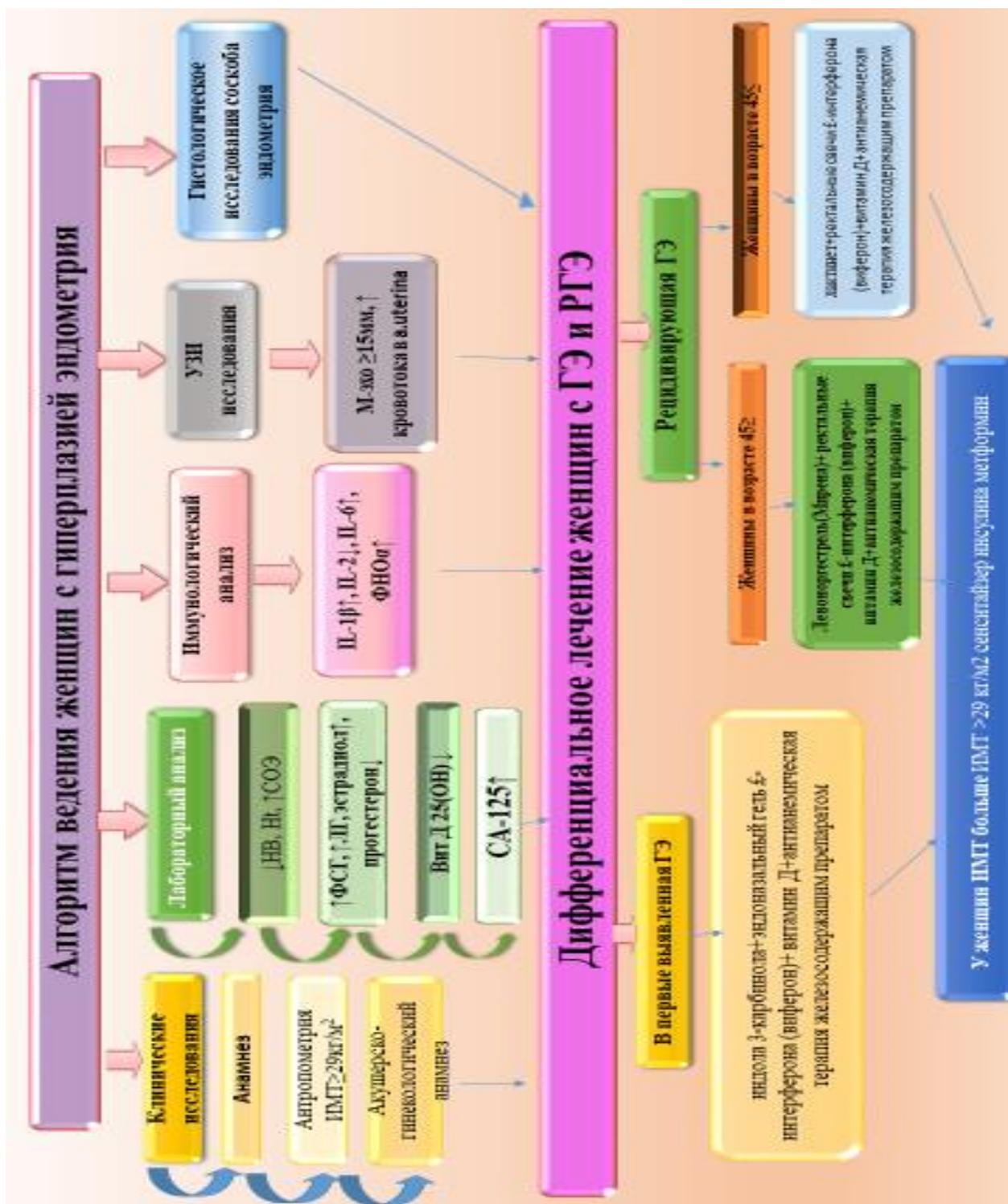


Рисунок 4.2. Алгоритм ведения и лечения женщин с гиперплазией эндометрия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпластические процессы эндометрия (ГЭ) представляют большую медико-биологическую и социально-экономическую проблему и занимают значительное место в структуре гинекологической заболеваемости. Гиперпластическим процессам эндометрия уделяют пристальное внимание, так как с одной стороны, они являются одной из наиболее частых причин маточных кровотечений у женщин. С другой - это возможность их злокачественной трансформации. Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) обусловлена высокой частотой (10-55%) их встречаемости у женщин, особенно в перименопаузальном возрасте.

Гиперплазия эндометрия (ГП) – это патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией желез и стромы эндометрия. Основной характерной чертой данного заболевания является разрастание внутреннего слоя матки-эндометрия, что приводит утолщению и увеличению его объема.

Гиперпластические процессы эндометрия – это одна из форм пролиферативных изменений эндометрия, с преимущественной пролиферацией железистого компонента по сравнению со стромальным. В настоящее время в клинической практике используется бинарная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2014 г. (оставленная без изменений в редакции 2020 г.). Согласно классификации, ВОЗ выделяют только две формы: гиперплазия эндометрия без атипии и гиперплазия эндометрия с атипией.

Частота и сроки малигнизации гиперплазии эндометрия достаточно переменчивы. Одни авторы считают, что частота онкотрансформации эндометрия колеблется от 25 до 50 %, другие – что до 80 %. Факторами, влияющими на вероятность озлокачествления, являются возраст пациентки, морфологические особенности, длительность и рецидивы заболевания.

Гиперпластические процессы эндометрия развиваются, как правило, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении или на фоне

абсолютного или относительного недостатка прогестерона. Эстрогены, вызывающие в норме пролиферативные изменения эндометрия, при отсутствии достаточного влияния прогестерона на эндометрий приводят к развитию в нем гиперпластических процессов.

В патогенезе гиперпластических процессов эндометрия большое место занимают обменно-эндокринные нарушения: изменения жирового обмена, метаболизма половых гормонов при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, иммунитета, функции щитовидной железы. В связи с этим у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия нередко отмечаются ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет, АГ, метаболический синдром.

Однако гиперпластические процессы эндометрия могут развиваться и при ненарушенных гормональных соотношениях. Немалую роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия играют нарушения тканевой рецепции, инфекционно-воспалительные изменения в эндометрии, иммунные нарушения.

В последние годы установлено, что в регуляции пролиферативной активности клеток эндометрия наряду с эстрогенами участвует ряд биологически активных соединений – таких, как факторы роста, цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, а также система клеточного и гуморального иммунитета. Доказано, что в тканевом гомеостазе и патогенезе пролиферативных заболеваний важная роль принадлежит дисбалансу между процессами клеточной пролиферации и апоптозом клеток. Резистентность клеток эндометрия к апоптозу приводит к накоплению измененных и избыточно пролиферирующих клеток, что является характерной чертой неопластических изменений эндометрия.

Несмотря на многочисленные научные исследования, посвященные гиперпластическим заболеваниям эндометрия, изучению факторов риска малигнизации процесса и тактики ведения, вопросы прогнозирования, ранней

диагностики и лечения субклинических форм ГЭ до сих пор остаются не до конца изученными и научно обоснованными.

Возраст участниц исследования варьировался от 45 до 55 лет, составляя в среднем около 49 ± 2 года. Анализ места работы показал, что большая часть женщин временно не работали. Работницы физического труда превалировала в основной группе женщин.

Сравнительные показатели ИМТ по исследуемым группам показал, что, в двух основных группах пациенток с избыточным весом и ожирением достоверно больше чем в контрольной группе, который составлял 27, 22% в I основной группе и 35, 38% во II основной группе соответственно.

При анализе данных соматической патологии в исследуемых группах, мы выяснили что, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, варикозная болезнь диагностировались чаще, чем другие преморбитные состояния, но на первом месте была анемия различной степени. Сравнительный анализ показывает, что у женщин основной группы экстрагенитальная патология выявляется в 5 раз чаще, чем у женщин контрольной группы.

Все выявленные гинекологические патологии и вмешательства достоверно больше встречались в второй основной группе. Особенно в данном плане лидирующее место заняли воспалительные заболевания органов гениталий – составляя 23, 40% в I и II основной группе соответственно.

Болезненность при наступлении менструации тоже влияет на качество жизни в перименопаузальном периоде, и оно было оценено по степени тяжести болевых ощущений. Как видно из диаграммы дисменорея III степени встречалась в 4 раза чаще в рецидивирующей группе.

Сравнительные показатели используемых методов контрацепции в исследуемых группах пациенток показало, что женщины в 55% случаев пользовались ВМС. Самый низкий процент составил гормональные методы контрацепции.

При изучении репродуктивной функции женщин выявлено что, все осложнения, встречающиеся при беременности, почти 2 раза больше встречались в I и II основной группе по сравнению с контрольной группой. Оперативное родоразрешение по сравнению с контрольной группой превышал на 2 раза из общего числа родов в исследуемых нами группах.

При изучении репродуктивного потенциала пациенток нами было выявлено то, что в группах у женщин наступала беременность до 6 раз, из них родами заканчивались 3-4. Остальные случаи приходились на неразвивающуюся беременность или аборт, которая часто было выявлено в основной группе.

Сравнительный анализ показателей периферической крови у исследуемых пациенток показало, что почти все параметры достоверно отличались от данных референтных. Если показатели количества эритроцитов, гемоглобина, ЦП, гематокрита и тромбоцитов периферической крови были сниженными, то количество лейкоцитов, п/я и с/я нейтрофилов, моноцитов и СОЭ оказались достоверно повышенными. Только относительное количество лимфоцитов изменились разнонаправленно. Выявленные нарушения указывают на наличие развития патологического процесса, протекающего с нарушением гемодинамики, а также напряженности в иммунной системе организма.

Сравнительные данные гормонального статуса в исследуемых группах показало, что содержание в крови ФСГ был высоким в 2-2,5 раза в сравнении с контрольной группой. В двух основных группах ЛГ также был высоким в сравнении с контрольной группой, составляя 28,8 и 33,4 mIU/ml. Соотношение ЛГ на ФСГ был 1,2 в трех группах. Показатели эстрадиола был выше в 1,5 раза, чем в контрольной группе, но заметным был снижение прогестерона в 2-2,5 и более раз. Несмотря на относительное повышение ФСГ, концентрация эстрадиола было относительно повышенным в основной группе, это объясняется тем, что с возрастом наряду с истощением фолликулов также снижается число рецепторов к гонадотропинам, что и отражалась в наших

исследованиях. На наш взгляд относительно высокое, содержание эстрадиола и постоянного дефицита прогестерона привели к патологическому превращению в эндометрии пролиферации в гиперплазию, что перекликается с данными авторов Кушнера Р. (2021) и Максудовой Н.М. (2015).

Показатели титра онкомаркёра СА-15-3 в основной группе превышал в 2 раза, чем в контрольной группа женщин идентичного возраста, хотя эти показатели были в пределах референтных значений. Колебания показателя онкомаркёра СА-125 составило в среднем 9,15 в контрольной, 19,1 и 81,3 Ед/мл в I и II основной группе соответственно. У пациенток контрольной и I основной группы эти показатели были в пределах нормы, а у пациенток рецидивирующей группе 76,3% пациенток достигали очень высоких значений.

Показатель витамина Д в основной группе оказалась в 6,7 и 7,3 нг/мл достоверно ниже, чем концентрации в контрольной группе. Исходя из вышеуказанных полученных нами данных можно утверждать, что, у всех больных исследуемых групп выявлена недостаток уровня витамина Д, оно имела прямую корреляцию со степенью нарастания уровня пролиферативных процессов, которое нашло утверждения в исследованиях других авторов. По их мнению, снижения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови свидетельствует о недостаточной антипролиферативной защите организма, что может стать триггером рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия (Хамошина М.Б. 2023). Основываясь на эти данные, мы считаем, что при диспансерном плановом обследовании женщин в данном возрасте следует проверить уровень Витамина Д для во избежание преобразования возможных пролиферативных состояний и решить вопрос профилактической терапии особенно у пациенток имеющих соматическую патологию.

При сравнительном аспекте полученных результатов в основных группах толщина эндометрия превалировала показателей контрольной группы в 2 и 2,5 раза. Кроме этого, при доплерографии у больных с гиперпластическими процессами уровень визуализации сосудов было лучше, чем при нормальном течении.

При гистологическом анализе первой основной группы выявление железистой гиперплазии и железистая ГЭ на фоне хронического воспаления превалировала по сравнению второй группы. Железисто-кистозная ГЭ в первой основной группе не обнаружено, тогда как во второй основной группе он был верифицирован в 8 раз. Железисто-кистозная ГЭ на фоне хронического воспаления было определено в первой группе у 2 пациенток, тогда как во второй основной оно было констатировано в 5 раз больше. Гормонально-измененная слизистая оболочка матки выявлено в 8 и 5 случаев в вышеуказанных группах. В ходе исследования было определено только 1 случай аденокарциномы во второй группе.

При анализе гистологической картины железистой гиперплазии обнаружена выраженная васкуляризация с тромбозом. Железы эндометрия имели различные формы, некоторые железы были растянуты и гиперплазированы, а при гистологической картине железисто-кистозной ГЭ железы эндометрия имели различные формы, они были кистозно расширенными, гиперплазированы. В просвете желез определялась секреторная масса. Гистологические результаты при аденокарциноме показывало увеличение размеров железистых структур и их плотное расположение, а также неправильное деления и становление их атипичными, которое было выявлено в одном случае. Таким образом, полученные нами результаты исследования позволяют сделать заключение, что все морфологические признаки нужно сочетать с функциональными признаками ультразвукового исследования, для большей точности устанавливаемого диагноза, кроме того, следует учитывать клинико-анамнестические факторы с последующим прогнозированием степени риска развития рака эндометрия на основе диагностических маркеров обоснованных данными: клинико-лабораторных, иммунологических, УЗИ и морфологических исследований для выбора дифференцированного подхода к тактике ведения. Особенно при рецидивирующей гиперплазии на фоне гормональной терапии необходимо

провести скрининг вышеуказанных методов исследования для своевременного решения радикальных методов лечения.

При сравнительном анализе полученных данных абсолютных значений CD25+ лимфоцитов отмечается уменьшение в 1,2 раза между группой контроля и группой ГЭ, а также в 1,16 раза между первой и второй основной группой. Уровне абсолютных значений CD95+ лимфоцитов также наблюдалось уменьшение от контроля до рецидивирующей группы.

Сравнение относительных значений CD25+ лимфоцитов показало, что уровень лимфоцитов у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, значительно ниже, чем в контрольной группе и группе с ГЭ, в 1,3 и 1,2 раза соответственно. При сравнительном анализе относительного значения CD95+ клеток между тремя группами также наблюдалось уменьшение от контроля до рецидивирующей группы. Таким образом, уменьшение экспрессии CD25+ и CD95+ лимфоцитов при гиперплазии эндометрия указывает на дисбаланс процессов пролиферации и клеточного апоптоза в иммунной системе, которые связаны не только с патогенезом и развитием данного заболевания, но и с другой сопутствующей патологией, что и нашло свое утверждение в исследованиях других авторов (Ткаченко Л.В. 2016).

При сравнительном анализе уровня цитокинов в каждой обследованной группе было обнаружено, что уровень IL-1 β у пациентов с гиперплазией эндометрия превышает уровень контрольной группы в 2,83 раза, а с группой рецидивирующей гиперплазией эндометрия в 3,37 раза. Обе группы с гиперплазией эндометрия демонстрируют снижение синтеза IL-2. Концентрация IL-6 значительно повышена у женщин с ГЭ и рецидивирующей гиперплазией по сравнению с контрольной группой. Сравнительный анализ между двумя группами выявил, что у пациентов первой и второй группы синтез ФНО α достоверно повышается по сравнению с группой контроля.

Подводя итоги наших исследований по состоянию цитокинов и маркеров клеточной активации и апоптоза, следует отметить, что

обнаруженные изменения в этих показателях были общими для различных форм гиперплазии эндометрия. Поскольку нарушения в общей иммунной системе при гиперплазии эндометрия чаще всего связаны с сопутствующими заболеваниями, а не с общими механизмами развития гиперпластических процессов в эндометрии, возникает необходимость изучения местных иммунных реакций. Связи с эти следующим этапом нашего исследования было изучение локального уровня цитокинов.

При изучения локального уровня цитокинов было определена увеличение уровня IL-1 β в 5 раза в группе ГЭ и в 6 раза в группе рецидивирующего ГЭ по сравнению с контролем, а концентрация IL-2 уменьшился в 1,5 раза в группе ГЭ и в 2 раза в группе рецидивирующего ГЭ по сравнению с контролем. Уровень IL-6 увеличивается в 4 раза в I группе и в 5 раза во II основной группе по сравнению с контролем, также показатель ФНО α увеличивается в 5 раза в I и в 6 раза в второй основной группе по сравнению с контролем. Полученные данные демонстрируют, что у женщин в перименопаузальном периоде в группах ГЭ и рецидивирующего ГЭ с переходом на ПГЭ сопровождается значительным изменением уровней локальных ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, ФНО α), что отражает степень воспалительного процесса и изменение иммунного ответа. Эти изменения подчеркивают важность раннего выявления в комплексе с анамнестическими данными учитывающие возраст, давность заболевания, преморбидный фон, гинекологический анамнез, гормональный дисбаланс для подбора персонализированного адекватного лечения гиперпластических процессов эндометрия, с целью его предотвращения и прогрессирования, и перехода в предраковые формы.

Конечным этапе нашего исследования, было проведено дифференцированное лечение после вышеуказанных комплексных методов исследования и статуса иммунной системы пациенток в исследуемых группах.

Эффективность проводимой терапии был контролирован анализом гормонов (эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ), витамина Д3, онкомаркеров СА-

125, СА-15-3, УЗИ оценкой М-ЭХО, контрольной пайпель биопсией аспирином из полости матки оценкой некоторых интерлейкинов, что и показало повышение эффективности лечения составляя в I основной группе 90,1% и во II основной группе 85%.

После нами предложенной дифференцированной комплексной терапии в двух основных группах только у 2 (9,9%) пациенток первой основной группы и 3 (15%) пациенток второй основной группы результаты анализов достоверно не изменялись, кроме этого у них было сочетанные патологии органов малого таза. Данным пациенткам была проведено хирургический метод лечения.

Таким образом, гиперплазия эндометрия – это патология связанная аномальной пролиферацией желез и стромы эндометрия имеющая прямую корреляцию с экстрагенитальными заболеваниями, особенно метаболическими нарушениями в частности ожирением той или иной степени тяжести и высокая встречаемость ее в пременопаузальном периоде от 60 до 70%. Данная проблемы ГПЭ не теряет актуальности с позиций профилактики рака эндометрия и основной возможностью является своевременная оценка эффективности проводимой консервативной терапии с учетом проводимого мониторинга УЗИ, маркеров клиничко- лабораторных исследований и гистологического анализа соскоба эндометрия. Эффективность терапии необходимо оценить по клиническим симптомам, снижению толщины эндометрия по результатам УЗИ через 3-6 месяцев проводимой гормональной терапии. Нельзя забивать, что главным критерием эффективности консервативной терапии может служить купирование клинических симптомов и отсутствие признаков повторных АМК. Нужно учитывать, что проводимые варианты консервативной терапии в современной гинекологии не являются полностью этиопатогенетическим и не могут остановить прогресса данной патологии и порождается ситуация для выбора хирургической коррекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадырова З.К., Ярмолинская М.И., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Абашова Е.И. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 2. Клиническое значение ингибинов в репродуктивной медицине // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 91–106.
2. Агабабян Л.Р., Хуррамова Ф.Ф. Профилактика кровотечений при гистероскопии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (ГЭ)// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 N3-4 (1). - С. 13-14.
3. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Сонова М.М., Мельникова Н.С. «Бессимптомные» полипы эндометрия в пожилом и старческом возрасте: есть ли риск малигнизации?// Материалы IX Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2015. – С. 212-213.
4. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Касян В.Н. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг?// Проблемы репродукции. 2019;25(2):113-119.
5. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. //Онкогинекология. 2015;1:4-13.
6. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Люстик А.В., Ульянова А.В., Вашакмадзе С.Л. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников// Практическая онкология 2019. Т. 10. № 2 (38). С. 71-75.
7. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы /// Журнал акушерских и женских болезней. - 2021. - Вып. 1. - Т. XLX. - С. 27-33.
8. Бабурин Д.В., Унанян А.Л. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия// Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. № 4. С. 188-192.

9. Бантыш Б.Б., Коган Е.А. Эпителиально-стромальные взаимоотношения при гиперпластических процессах эндометрия// Сборник тезисов научно-практической конференции. Москва, 26 апреля 2011 г. / М, 2011. - 104 с. - С, 9-10.

10. Барабадзе Б. З. Рецидивы эндометриальных гиперплазии и полипов в период перименопаузы и постменопаузы. // автореф. дис. канд. мед: наук— Пермь, 2018. – 20 с.

11. Барина И.В., Волощук И.Н., Федоров А.А., Пучкова Н.В., Буянова С.Н., Чечнева М.А., Попов А.А., Капитанова О.В., Кондриков Н.И. Описание пяти наблюдений и обзор литературы// Аденосаркома матки. Журнал архив патологии. 2021;83(2):25-32.

12. Богатырева Л.Н., Ткаченко Л.В., Гущина М.Ю. Факторы риска возникновения гиперпластических процессов эндометрия// Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2019. - С. 291.

13. Боровкова Л.В., Ершова В.О., Игнатьев А.А. Современные методы диагностики доброкачественных и злокачественных процессов эндометрия// Медицинский альманах. — 2019.-№3.-С. 105-108.

14. Бохман Я.Ш., Бахидзе Е.В.; Максомов С.Я. Репродуктивная функция и рак// Проблемы репродукции. - 2015: - №3 : - С. 42-47.

15. Бочкарева Н.В., Фомина С.В., Коломиец Л.А Развитие рака эндометрия у больных разных возрастных групп с гиперпластическими процессами эндометрия// Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2019. - № 3. - С. 333-338.

16. Бреусенко В.Г. Морфофункциональное состояние яичников у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия после внутриматочных хирургических вмешательств// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: научно-практический журнал/ Российская Ассоциация специалистов перинатальной медицины. - Москва: Издательство "Династия". - 2019. - Том 18 N 6. - С. 21-27.

17. Буланов М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть вторая) // Ультразвуковая и функциональная диагностика 2014. № 4. С. 66-92.
18. Буланов М.Н. Злокачественные опухоли яичников (часть первая) // Ультразвуковая и функциональная диагностика 2014. № 3. С. 55-78.
19. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии // МИА, 2016, 768 с.
20. Демидов В.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии/ Зыкин Б.И.// Медицина, 2020. - с. 178-180.
21. Гажонова В.Е., Белозерова И.С., Воронцова Н.А., Надольникова Т.А. Соноэластография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия: научное издание // Медицинская визуализация. - М., 2016. - №6. - С. 57-65.
22. Гарашова М.А. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде / Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 2. – С.28–32.
23. Гасанова М.К. Современные подходы к диагностике и лечению серозометры в постменопаузе: автореф. дис. канд. мед. наук, 2018. - 23 с.
24. Горных О.А., Самойленко В.В., Биштави А.Х., Каниболоцкий А.А., Манухин И.Б., Табакман Ю.Ю. Гиперплазия и предрак эндометрия//Опухоли женской репродуктивной системы. – 2021. – № 4. – С. 59-63.
25. Гурьянова Н.Б., Перетяченко Е.А., Белосохов М.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике гранулезоклеточной опухоли яичника: клинический пример// Вестник Челябинской областной клинической больницы-2018.-№2(40) С.37-40.
26. Гус А.И. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / Практическая медицина, 2014. – 304 с
27. Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стрижаков А.Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов: // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - М., 2015. - Том 17 N4. - С. 11-24.

28. Демичева Т.В., Гришин Г.Н., Крикунова Л.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия и оценке стадии заболевания// Росс, онколог, журн. - 2016. - №4. - С. 28-31.

29. Дзюбий Т.И. Значение метода иммуноцитохимического исследования в диагностике предрака эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 62:5:35-40

30. Доброхотова Ю.И. Гиперплазия эндометрия. 2-е изд., перераб и доп./ Сапрыкина Л.В. // ГЭОТАР-Медиа, 2018.С.56-61.

31. Есипова И.А. Эхографические критерии внутриматочной патологии при трёхмерной ультразвуковой визуализации: автореф. дис. канд. мед. наук, 2015. 26 с.

32. Жлобич М.В., Савоневич Е.Л., Гарелик Т.М. Современный взгляд на гранулезоклеточные опухоли яичников// Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 8 – С. 45-46.

33. Жордания К.И. Опухоли яичников / Герштейн Е. С., Кушлинский Н.Е. // Клиническая онкогинекология. — 2015 — С. 220–269.

34. Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г., Анурова О.А. Гранулезоклеточные опухоли яичников. Диагностика и лечение / //ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва. «Онкогинекология» № 2, 2015г., с.33-42.

35. Закирова Г.Ю. Роль факторов локального иммунитета в прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте и их коррекция: Дис. .. канд. мед. Наук. 2017. С-138.

36. Звычайный М.А., Воронцова А.В. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации// Гинекология. - М., 2016. - Том 16 N1. - С. 44-48.

37. Зуев В.М. Лазерная конверсионная экспресс-диагностика и объемная фотоактивная терапия гиперпластических процессов эндометрия: научное издание// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - М., 2017. - Том 16 N2. - С. 5-11.

38. Зыкина Б.И., Медведева М.В. Допплерография в гинекологии– М.: Реальное время, 2020.- 149 с.
39. Исмаилова З.И. Ранняя диагностика и профилактика гиперпластических процессов эндометрия// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - №3- - С. 127-128
40. Капитанова О.В., Чечнева М. А./Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе// Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(3):35-40.
41. Капитанова О.В., Чечнева М.А., Краснопольская И.В., Попов А.А. Клинический случай гигантской гранулезоклеточной опухоли яичника взрослого типа в сочетании с гиперплазией эндометрия в постменопаузе// Российский вестник акушера-гинеколога. 2021;21(2):68-72.
42. Каппушева Л.М. Морфофункциональные особенности яичников у пациенток с пролиферативными процессами эндометрия периода пери и постменопаузы // Росс, онколог, журн. - 2017. - №8. - С. 28-31.
43. Колпакова М.Н.б Чекалова М.А., Шабанов М.А, Махова Е.Е., Брюзгин В.В. Возможности ультразвукового исследования в диагностике патологии эндометрия у больных раком молочной железы// Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 1. – С. 50-58.
44. Кондриков Н.И., Могиревская О.А., Пашков В.М. Гиперпластические процессы эндометрия: иммуногистохимическое исследование//Материалы VI Российского форума «Мать и дитя» 2016;380-381.
45. Кузнецов Р.Э. Заболевания матки и придатков // Диагностическая лапароскопия / Мед-пресс-информ, 2019. - С . 105-115.
46. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии- 2020.-№5.-С. 68-77.
47. Кулешов А. Н. Выбор доступа оперативного вмешательства (лапароскопия, лапаротомия) у гинекологических больных пожилого и старческого возраста: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Москва, 2017. С.78.

48. Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / М.: Бином. Лаборатория знаний, 2021. - 380 с.

49. Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Антошечкина М. А., Шешукова Н.А. Возможности гормональной терапии больных с сочетанной патологией матки: научное издание // Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2017. - Том 17 N2. - С. 78-82.

50. Лысенко О. В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды // Проблемы репродукции. – 2016. – № 4. – С. 15-20

51. Лысенко О.В. Применение трехмерной эхографии с опцией энергетического доплера в диагностике гиперпластических процессов в эндометрии : научное издание // Российский вестник акушера - гинеколога. - М., 2019. - Том 13 N5. - С. 70-74

52. Любимова Н.В., Бейшембаева А.М., Кушлинский Д.Н., Жордания К.И., Адамян Л.В. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин Б.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. №11. С.567-570.

53. Макаров И.О. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эн-дометрии // Росс, вестн. акушера-гинеколога. -2021.-№1.-С. 13-16.

54. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. - 2013. - Т . 53, № 4.- С. 496-501.

55. Максудова Н.М. Обоснование тактики ведения гиперпластических процессов эндометрия у женщин фертильного возраста с метаболическим синдромом: дис... канд. мед. наук : 2015. - 125 с

56. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии: руководство/ // 2020. - 256 с.

57. Медведев М.В., Зыкин Б.И., Хохолин В.Л., Стручкова Н.Ю.// Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии / М.: Видар, 2017. —192 с.

58. Муминова Н.Х., Ходжаева А.С., Мирходжаева С.А., Мирзахмедова Н.А. /Состояние иммунной системы при комплексном лечении гиперпластических процессов эндометрия// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2018. – Т-1. - С. 46-47

59. Назирова З.М., Асранкулова Д.Б. Жинсий стероид гормонларга рецепторлар экспрессияси ва эндометрий гиперплазиясида эндометрийнинг хужайравий пролиферацияси// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - N1. - С. 166-167

60. Насырова, Н.И. Диагностика и эндоскопическое лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе: автореф. диссертации канд. мед. наук, Москва, 2019. - 18 с.

61. Озерская И.А. Атлас гинекологической ультразвуковой нормы. М.: Видар-М, 2020. 225 с.

62. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В, Долгова Е.П., Шульгина С.В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов//Sono Ace-Ultrasound - журнал по ультрасонографии.2020;21:40-56

63. Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Веницкая А.И. Скрининг толщины эндометрия в постменопаузе: объективная необходимость или избыточная онкологическая настороженность?// Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 1(37). – С. 8-18.

64. Проскуракова О.В. Прогностическое значение внутриматочной жидкости в постменопаузальном периоде // Эхография: Российский ультразвуковой журнал. - 2022.-Т. 3. -№ 1. - С. 89-93.

65. Рымашевский П.В., Братина Л.Е., Рымашевский А.Н. Предоперационная подготовка гинекологических больных / // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -2017.3-том. -С. 61-62

66. Сабанцев М.А., Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Левченко В.Г., Маркина Л.А., Хвостова Е.П. Информативность стандартных методов

диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия// Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 1. С. 62-66.

67. Савельева Г.М. Гистероскопия: атлас и руководство / Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 248 с

68. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Постменопауза. Физиология и патология /// Вестн. Росс, ассоц. акушеров-гинекологов. - 2018. - № 2. - С. 56-59.

69. Садыкова М.Ш., Азизова Д.Ш. Эффективность фитоэстрогенного препарата "Иноклим" при лечении больных с риском на гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузальном периоде// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2021. - N1. - С. 117-120

70. Серов В.Н. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии // Москва, 2018.- 368с.

71. Серов В.Н., Сухих Г.Т, Прилепская В.Н, Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии 3-е изд./ // Москва ГЕОТАР-Медиа, 2016.-944с.

72. Сидорова И.С., Унанян А.Д., Власов Р.С. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / // Врач.-2021.-№3.- С.40-42.

73. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М.//Доброкачественные заболевания матки. Москва, 2017.-243с.

74. Течиева Ж.С. Ведение пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в амбулаторных условиях: научное издание// Вестник новых медицинских технологий: Тематический выпуск: "Актуальные вопросы теории и практики медицины".- Тула, 2019. - Том 26 N 4. - С. 39-42.

75. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе: научное издание // Гинекология. - М., 2016. - Том 18. N1. - С. 40-44.

76. Торчинов А.М. Пролиферативная активность железистого эпителия полипов эндометрия в период пери- и постменопаузы // Мат. IX Всеросс. науч. форума: Мать и дитя. - М.: 2019. - С. 540-541.

77. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – № 1. – С. 57-66.

78. Хамошина М.Б., Дмитриева Е.М., Журавлева И.С., Артеменко Ю.С., Лебедева М.Г. Недостаточность витамина d и ω -3 жирных кислот при пролиферативных гинекологических заболеваниях: взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2023. Т. 11. № 5. С. 91-98.

79. Цахилова С.Г. Гистероскопия в диагностике гиперпластических процессов эндометрия // Проблемы репродукции. - М., 2018. - Том 24 N4. - С. 37-40.

80. Чекалова М.А., Кержковская Н.С., Жордания К.И. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. II. Рецидивы и метастазы// Эхография. 2017. - Т.3, № 3. - с. 306-310.

81. Чернышова А.Л., Коломиец, Н. В. Бочкарева, И. В. Кондакова Особенности гормонального и энергетического баланса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома: научное издание// Вопросы онкологии. - СПб., 2013. - Том 59 N1. - С. 65-71.

82. Чертовских М.Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий// Лечение и профилактика - 2016.-N 2.-С.59-63.

83. Чечнева М.А., Капитанова О.В., Сопова Ю.И. Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов эндометрия в пери- и постменопаузе// Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. 2021. № 1 (48).С.205-213.

84. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение// Акушерство и гинекология. -2021. - № 4. - С 16-21.)

85. Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Федотова А.С. Молекулярно- биологические особенности гиперпластических процессов эндометрия: научное издание // Акушерство и гинекология. - М., 2017. - N8. - С. 52-55.

86. Щеголова Е.А. Ультразвуковая диагностика гиперпластических процессов у женщин различных возрастных периодов // Автореф. канд. мед. наук, 2019, с 25

87. Юлдашева Д.Ю., Усмонова А.О. Медико-социальная значимость гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2015. - Том 26 N2. - С. 78-79.

88. Acmaz G., Aksoy H., Albayrak E., Baser M., Ozyurt S. et al. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group //Asian Pac J Cancer Prev. – 2015. – Vol.15. – № 1. – P. 195-198

89. Al-Sharaky D. R. et al. HIF-1 α and GLUT-1 Expression in Atypical Endometrial Hyperplasia, Type I and II Endometrial Carcinoma: A Potential Role in Pathogenesis //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – Vol.10. – № 5. – P. 20-27.

90. Alcázar J.L., Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, Manzour N, Salas A.J. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. Clin.// Ultrasound. 2018 Nov;46(9):565-570.

91. Bettocchi, S., Cecio L., Nappi A., Di Venere R. et al. Operative office hysteroscopy without anaesthesia: a study of 4863 cases performed with mechanical instruments. // J Am Ass Gynecol Laparosc – 2020. – №11. – P.59-61

92. Breijer M.C., Peeters J.A., Opmeer B.C., Clark T.J., Verheijen R.H., Mol B.W. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial

carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and metaanalysis// *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;40:621-629.

93. Campo R., Molinas C.R., Rombauts L., Mestdagh G., Lauwers M., Braekmans P. et al. Prospective multicenter randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office hysteroscopy// *Hum reprod*. 2015; 20: 258–263.

94. Caspi B., Appelman Z., Goldchmit M. The bright edge of the endometrial polyp// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2020. - Vol. 15 (4). - P. 327-330.

95. Chiaretti M., Exacoustos C., Zupi E., Cangi B. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color, flow Doppler, hysteroscopic and histological study//*Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2015.- Vol' 6. - P. 435-442.

96. Cicinelli E., Tinelli, G. Colafiglio et al. Reliability of narrow-band imaging (NBI) hysteroscopy: A comparative study// *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 90, №4. – P. 1191–1197

97. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C., Sessa C. /ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2017;24(6):33-38.

98. Coupler I. Hereditary predispositions to gynaecological cancers // *Gynecol. Obstet. Fertil.* - 2019. - Vol. 53 (10). - P. 851-856.

99. Dijkhuizen E.R. The accuracy of transvagina B ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities // *II Obstet: Gynecol.* - 2016. — Vol; 87. - P.345-349.

100. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias//*Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Feb;75(2):135-136.

101. Endometrial cancer. Practice Bulletin N 149. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. P. 1006–1026.

102. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. Joint SOGC-GOC-SCC Clinical Practice Guideline. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2016;291:1-9.

103. Famuyide A.O., Breitkopf D.M., Hopkins M.R., Laughlin-Tommaso S.K. Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk// J Minim Invasive Gynecol. 2016 Sep-Oct;21(5):782-786.

104. Ferrazzi E., Zupi E., Leone F.P., Savelli L., Omodei U., Moscarini M. How often endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study//American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2019;200(3):235.

105. Fong K., Causer P., Atri M. et al. Transvaginal US and hysterosonography in postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen: correlation with hysteroscopy and pathologic study// Radiographics. 2023. V. 23. № 1. P. 137–150

106. Gallos I., Alazzam M., Clark T., Faraj R., Rosenthal A., Smith P., et al. RCOG Greentop Guideline: Management of Endometrial Hyperplasia // 2016, P.35.

107. Gambadauro P., Martinez-Maestre M., Schneider J., Torrejon R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound / // Climacteric. 2015;18(3):399-404.

108. Genc M., Genc B., Sahin N., Celik E., Turan G., Gur E., Guclu S. Endometrial pathology in postmenopausal women with no bleeding / Climacteric// 2015;18 (2):241-245.

109. Ghoubara A., Emovon E, Sundar S, Ewies A Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer// J Obstet Gynaecol. 2018 Nov;38(8):1146-1149.

110. Giannella L., Cerami LB, Setti T, Bergamini E, Boselli F. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // Biomed Res Int. 2019 Mar 18;2019:85981.P.52.

111. Goldstein S.R. Appropriate evaluation of postmenopausal bleeding// Menopause. 2018 Dec;25(12):1476-1478.
112. Hefler L., Lafleur J, Kickmaier S., Leipold H., Siebenhofer C. Risk of endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal patients with thickened endometrium: data from the FAME-Endo study: an observational register study// Arch. Gynecol Obstet. 2018 Oct;298(4):813-820.
113. Jokubkiene L., Sladkevicius P, Installé A, Van Den Bosch T. International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm: agreement and reliability study// Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Feb;51(2):259-268.
114. Kaiser J., Gorp. T., Smet M.E. Van Holsbeke C., Sayasneh A., Epstein E. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? / Van // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016. V. 43. No. 1. P. 89-97.
115. Krissi H., Barhava I., Orvieto R. Endometrial carcinoma in a postmenopausal woman with atrophic endometrium and intracavitary fluid: a case report // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2018. - Vol. 77 (2). - P. 245-247.
116. Kurjak A., Kupesic S. An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition// New York. London: The Parthenon publishing group, 2020. - 205 p.
117. Kurjak and A.G. Fleischer. Doppler Ultrasound Gynecology. N-York, London: The Parthenon Publishing Group, 2018;-166 p.
118. Leone F.P., Carsana L., Lanzani C. et al. Sonohysterographic endometrial sampling and hysteroscopic endometrial biopsy: a comparative study// Ultra-sound Obstet. Gynecol. 2017. V. 29. № 4. P. 443–448.
119. Lev-Sagie A., Hamani Y., Imbar T., Hurwitz A., Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal women // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2015;112:379-382.

120. Li Z. Risk of malignancies among asymptomatic postmenopausal women with thickened endometrium: A cohort study// *Medicine (Baltimore)*. 2019Feb;98(6):e144. P.64.

121. Litta P., Di Giuseppe J., Moriconi L., Delli Carpini G., Piermartiri M., Ciavattini A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study / // *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2014;35(4):382-386.

122. Louie M., Canavan T., Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding// *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2016 Mar;132(3):314-317.

123. Opolskiene G., Sladkevicius P, Valentin L. Prediction of endometrial malignancy in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 37: 232–240.

124. Ozelci R., Dilbaz B., Akpınar F., Kınay T., Baser E., Aldemir O., Altınbaş S. The significance of sonographically thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women // *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Jul;62(4):273-279.

125. Ragupathy K., Cawley N., Ridout A., Iqbal P., Alloub M. Nonassessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore// *Arch. Gynecol. Obstet*. 2013. Vol. 288. P. 375–378.

126. Ricciardi E., Vecchione A., Marci R., Schimberni M., Frega A., Maniglio P. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases / // *European Journal of Obstetric&Gynecology, and Reproductive Biology*. 2019;183:121-124.

127. Ros C., Martinez-Serrano M., Rius M., Moilna R., Fuste P. Role of HE4, CA125, ROMA and ultrasound findings for adnexal mass differential diagnosis// *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2016. V. 44. Suppl. 1. P. 6.

128. Sit A.S., Modugno F., Hill L.M. et al. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2015. V. 13. № 9. P. 1459–1465.

129. Timmermans A., Opmeer B., Khan K., Bachmann L., Epstein E. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and metaanalysis // *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 116: 160-167.

130. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M. Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee. Management of endometrial precancers// *Obstetrics and Gynecology*. 2012;120:1160-1175.