

**ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

**Карташова
Марина Александровна**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ
ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ
С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ
И МЕТИЛИРОВАНИЕМ ГЕНА ESR**

14.01.01 – акушерство и гинекология

УДК 618.145-007.61-07-08

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
д.м.н., профессор
Щербина Н. А.**

Харьков– 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ	
1.1. Гиперпластические процессы эндометрия: патогенез, диагностика и лечение с учетом морфологических критериев и возраста	11
1.2. Генетические исследования как биологическая основа патологических процессов в эндометрии.....	27
1.3. Микросателлитная нестабильность генома как генетический аспект при гиперплазии и раке эндометрия.....	29
1.4. Метилирование гена ESR как эпигенетический аспект гиперпролиферативных процессов и рака эндометрия	32
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы исследования	38
2.2. Методы исследования	50
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
РАЗДЕЛ 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА, МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНА ESR И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИПАМИ И ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ.....	
62	
РАЗДЕЛ 4. Изучение эффективности разных методов лечения больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности генома и метилирования гена ESR.....	
88	
РАЗДЕЛ 5. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ....	
116	
ВЫВОДЫ	140
Алгоритмы лечения больных с гиперпролиферативными процессами эндометрия	144
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	149

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГЭ	– атипическая гиперплазия эндометрия
ВМС-Л	– внутриматочная система с левоноргестрелом
ГЭ	– гиперплазия эндометрия
ГнРГ	– гонадотропин - рилизинг гормон
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ЖГЭ	– железистая гиперплазия эндометрия
ИМТ	– индекс массы тела
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
МИ	– митотический индекс
МС-ПЦР	– метилспецифическая полимеразная цепная реакция
ПААГ	– полиакриламидный гель
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПМ	– патологические митозы
РЭ	– рак эндометрия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХОКОЦ	– Харьковский областной клинический онкологический центр
ХОКПЦ	– Харьковский областной клинический перинатальный центр
ЭМК	– эндометриально-маточный коэффициент
EIN	– эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
MSI (MCH)	– микросателлитная нестабильность генома
ESR	– ген рецептора эстрогена
RE	– рецепторы эстрогена
RP	– рецепторы прогестерона

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Гиперпластические процессы эндометрия играют ведущую роль в структуре заболеваемости женского населения не только Украины, но и всего мира [8, 96, 154, 226]. Проблема диагностики и лечения гиперплазии эндометрия (ГЭ) обоснованно вызывает повышенный научный и практический интерес, который обусловлен не только высокой частотой, но и риском малигнизации, поскольку в 30–70% случаев рак эндометрия (РЭ) в пери- и постменопаузе развивается на фоне гиперпластических процессов [86, 124, 134, 219].

Длительное снижение индекса здоровья населения, ухудшение экологической ситуации, увеличение психологических нагрузок существенно влияют на состояние здоровья женщин, приводя к нарушению овуляции с дефицитом прогестерона и относительной гиперэстрогенией, что в свою очередь, приводит к росту числа женщин с ГЭ, предраком и раком эндометрия в перименопаузальном периоде [32, 71, 170, 211].

С ростом в женской популяции ожирения, снижением детородной функции (ановуляции, эндокринное бесплодие), увеличением частоты поздней менопаузы, а также сахарного диабета, которые относятся к факторам риска возникновения РЭ, создаются условия, которые влияют на высокую частоту гормонально зависимой патологии женской репродуктивной системы [8, 15, 191, 225].

Для диагностики патологических процессов в эндометрии, выбора метода лечения и определения дальнейшего прогноза сейчас используется в основном ультразвуковой, эндоскопический и гистологический методы исследования. Однако расхождения мнений морфологов при оценке атипичской ГЭ и РЭ составляет 11–25% случаев. В связи с этим, поиски более достоверных диагностических критериев продолжаются [2, 22, 161, 203]. Одной из задач современной науки является поиск генетических маркеров онкологических заболеваний, которые позволят не только

распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациенток, предрасположенных к возникновению злокачественных новообразований [36, 46, 58, 117, 213].

Перспективным и все еще малоизученным направлением в исследовании патологии эндометрия на молекулярном уровне является определение наличия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) различных локусов генома [16, 38, 96, 185]. Определение метилирования гена ESR и MSI позволит определить факторы риска развития у женщин с определенным фенотипом различной патологии эндометрия (гиперплазия, полипы и др.). Наличие или отсутствие таких прогностических факторов, как метилирования гена ESR и MSI позволит индивидуализировать подходы к методам лечения (гормонотерапия, абляция эндометрия, гистерэктомия и др.), выработать новые алгоритмы лечения больных с патологией эндометрия, оценить эффективность и целесообразность различных методов терапии, а также определить вероятность малигнизации процесса [38, 95, 213, 226].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия актуальны, поскольку позволят научно обосновать факторы риска развития патологических процессов эндометрия, уточнить риск малигнизации и индивидуализировать подходы к формированию лечебной тактики и профилактики заболевания.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Выбранное направление исследования связано с научной деятельностью и входит в тематический план Харьковского национального медицинского университета как фрагмент научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 "Современные аспекты репродуктивного здоровья женщины в разные возрастные периоды жизни" (№ гос. регистрации: 0111U001391).

Цель работы

Повышение эффективности лечения больных с гиперпролиферативными процессами эндометрия путем определения диагностической и прогностической ценности микросателлитной нестабильности генома (MSI) и метилирования гена ESR.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить патогенетическое значение наличия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (MSI) у больных с гиперпролиферативной патологией эндометрия.
2. Установить зависимость между эпигенетическими нарушениями гена ESR, микросателлитной нестабильностью генома (MSI) и фенотипическими особенностями у больных с патологическими процессами эндометрия.
3. Оценить эффективность лечения больных с неатипической ГЭ с учетом возрастного периода при отсутствии MSI и метилирования гена ESR.
4. Установить зависимость между наличием метилирования гена ESR, микросателлитной нестабильности генома и эффективностью использования органосохраняющих методов лечения у больных с атипической ГЭ.
5. Разработать алгоритмы применения диагностических и лечебных методов и определить эффективность их внедрения у больных с ГЭ, с учетом микросателлитной нестабильности генома (MSI) и/или метилирования гена ESR.

Объект исследования: гиперпролиферативные процессы эндометрия.

Предмет исследования: метилирование гена ESR, микросателлитная нестабильность генома, особенности фенотипа у женщин с гиперпролиферативными процессами эндометрия, морфологические особенности структуры эндометрия, эффективность разных методов лечения больных с ГЭ.

Методы исследования: клинические, цитологические, гистологические, гистероскопия, молекулярно-биологический метод (ПЦР) определения наличия или отсутствия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (MSI) в ткани эндометрия, ультразвуковые исследования, компьютерная томография, математические (статистическая обработка).

Научная новизна полученных результатов

Проведена комплексная оценка молекулярно-биологических факторов и фенотипических особенностей у больных с полипами и гиперплазией эндометрия, позволяющая прогнозировать течение, риск рецидива или прогрессии заболевания.

Расширены научные понятия о влиянии метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (MSI) на развитие гиперпролиферативных процессов эндометрия и определено диагностическое и прогностическое значение данных нарушений.

Дополнены научные данные о патогенетической роли микросателлитной нестабильности генома (MSI) и метилирования гена ESR в развитии разных типов ГЭ.

Уточнены научные данные о влиянии фенотипических особенностей женщин на развитие гиперпластических процессов в эндометрии посредством их корреляции с развитием эпигенетических нарушений гена ESR и микросателлитной нестабильности генома.

Уточнены научные данные о возможности использования молекулярно-биологических факторов – наличия метилирования гена ESR и MSI в целесообразности применения органосохраняющих методов лечения у больных разных возрастных периодов.

Определена эффективность разных методов лечения больных с ГЭ без атипии и с атипией в зависимости от молекулярно-биологических факторов – наличия метилирования гена ESR и MSI.

Практическое значение полученных результатов

Установлен алгоритм лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия на основе молекулярно-биологических факторов. Разработан новый метод диагностики риска прогрессии гиперпролиферативных процессов эндометрия в зависимости от эпигенетических нарушений гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (Патент Украины № 55887 от 27.12.2010 г.) и определены наиболее эффективные методы лечения больных с ГЭ.

Разработаны и внедрены принципы индивидуализации тактики лечения больных с гиперпролиферативными процессами эндометрия в зависимости от особенностей фенотипа пациенток, наличия метилирования гена ESR и MSI.

Определена клиническая эффективность гормонотерапии у пациенток с ГЭ в зависимости от возрастного периода больных (репродуктивного, перименопаузы и менопаузы) и наличия MSI и метилирования гена ESR.

Личный вклад соискателя

На основании изучения данных литературы и проведенного патентного поиска по теме диссертации автором были определены цель, задачи исследования и подходы для их решения. Соискателем самостоятельно проводился набор и формирование банка данных первичного материала, клиническое обследование больных. Самостоятельно обработаны и проанализированы результаты исследования, сформулированы основные положения и выводы диссертации, подготовлены публикации, материалы диссертации доложены на съездах и конференциях.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в работу Харьковского областного клинического перинатального центра (ХОКПЦ), Харьковского областного клинического онкологического центра (ХОКОЦ), КЗОЗ «Харьковской

городской поликлиники № 20», КЗОЗ «Харьковский городской родильный дом № 3».

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на научно-практической конференции молодых ученых (Харьков, ноябрь 2009 г.); XII съезде онкологов Украины (Судак, сентябрь 2011 г.); научно-практической конференции с международным участием «Безопасное материнство на пути реформ и инноваций» (Киев, сентябрь 2012 г.); межвузовской конференции студентов и молодых ученых «Медицина третьего тысячелетия» (Харьков, январь 2013 г.), где получен диплом 2 степени; на заседании общества акушеров-гинекологов (Харьков, июнь 2013 г.); IV международной конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Москва, май 2013 г.); XI международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины» (Харьков, апрель 2014 г.); ассоциации акушеров-гинекологов Украины (Киев, сентябрь 2014 г.), «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и детской гинекологии», посвященной 210-летию Харьковского национального медицинского университета (Харьков, март 2015 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 7 в научных журналах и сборниках научных трудов, утвержденных МОН Украины, 1 статья – в сборнике научных трудов, 2 международные статьи; 5 тезисов в материалах конференций и съездов; 1 патент на полезную модель.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 179 страницах компьютерного текста, объем основного текста – 143 страницы – состоит из вступления,

обзора литературы, разделов собственных исследований, анализа и обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, который включает 241 ссылку (130 – кириллицей, 111 – латиницей, что составляет 30 страниц) и 5 приложений на 5 страницах. Работа иллюстрирована 10 рисунками, 23 таблицами.

Раздел 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ

1.1. Гиперпластические процессы эндометрия: патогенез, диагностика и лечение с учетом морфологических критериев и возраста пациенток

Гиперпластические процессы в эндометрии представляют большую медико-биологическую и социально-экономическую проблему, что определяется их длительным, рецидивирующим течением, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и возможностью малигнизации [28, 43, 140, 148]. За последнее десятилетие во многих странах мира, в том числе и в Украине, происходит повышение частоты гиперпластических процессов эндометрия, что, наряду с высоким риском их малигнизации, особенно возрастающем в перименопаузальном периоде, обосновывают актуальность изучения данной проблемы и разработки современных подходов к лечению [60, 95, 149, 163].

В патогенезе ГЭ основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогении, а также комплексу нейроэндокринных и метаболических нарушений, таких как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение [15, 32, 184, 169]. Кроме того, нельзя не учитывать и такие возможные нарушения в системе гомеостаза, как гипоталамический синдром [10, 30, 190], патология щитовидной железы [9, 163], синдром Штейна–Левенталя [18, 33, 225], нарушения функции печени [30, 230], которым сопутствуют изменения в эстрогенном статусе.

Известно, что эндогенная гиперэстрогения может быть обусловлена следующими основными причинами: нарушением овуляции; гиперпластическими изменениями в ткани яичников, сопровождающимися повышенной секрецией эстрогенов и/или андрогенов; избыточной секрецией эстрогенов экстрагонадного происхождения [7, 21. 206, 212]. Большое

значение в этиологии и патогенезе ГЭ имеет хроническая ановуляция, которая приводит к состоянию абсолютной гиперэстрогении [5, 45, 82]. К причинам хронического ановуляторного синдрома относят нарушения механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. ГЭ может возникать у женщин с гипофункцией яичников, характеризующейся недостаточностью лютеиновой фазы цикла и приводящей к относительной гиперэстрогении. В результате образуется неполноценное желтое тело, которое продуцирует прогестерон в количестве недостаточном для полной секреторной трансформации эндометрия [14, 78, 184].

Особую роль в генезе гиперэстрогении отводят чрезмерной внегонадной продукции эстрогенов. Нециклической продукции этих гормонов способствует увеличение концентрации предшественника эстрогенов – андростендиона. Подобное состояние наблюдается при врожденной гиперплазии надпочечников, синдроме поликистозных яичников, андрогенпродуцирующих опухолях и при некоторых вариантах синдрома Кушинга [13, 33, 64]. С возрастом в жировой ткани у женщин в 2–4 раза повышается образование эстрогенов за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы [3, 21, 135]. Аналогичные значимые изменения метаболизма эстрогенов отмечены у женщин репродуктивного возраста при ожирении. Это является результатом периферической ароматизации предшественников эстрогенов, прежде всего андростендиона, в жировой ткани [10, 20, 31, 166]. Образование эстрогенов в жировой ткани у женщин за счет увеличения уровня и активности фермента ароматазы с возрастом повышается в 1,5–2 раза, а при сочетании с ожирением в 3–4 раза [15, 62, 225]. Этим женщин относят к группе риска по развитию гиперплазии и рака эндометрия. При наличии 8–23 кг лишнего веса риск развития РЭ возрастает в 3 раза, при избыточном весе более 23 кг – риск увеличивается в 5–9 раз, а в сочетании с сахарным диабетом – в 8–12 раз [14, 74, 169]. Наряду с ожирением, как фактор риска гиперпролиферации эндометрия, рассматривается и сахарный диабет, причем преимущественно второго типа.

В течение многих десятилетий отстаивалась ведущая роль гиперэстрогении в сочетании с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью и избыточной продукцией эстрогенов для развития ГЭ с последующей трансформацией в РЭ [26, 86, 120].

Концентрация эстрогенов в крови повышается при приеме тамоксифена, увеличиваются размеры фибромиомы матки, утолщается слизистая матки, отмечается рост эндометриальных полипов. Препарат конкурентно взаимодействует с эстрогеновыми рецепторами, ограничивая их тканевое воздействие. На фоне приема тамоксифена повышается канцерогенный эффект препарата на эндометрий [122, 155, 241].

Продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия, которая в отсутствие уравнивающего действия прогестерона прогрессирует до состояния гиперплазии [27, 29, 208]. ГЭ, несмотря на свою обратимость, способна трансформироваться в атипичический вариант, который в свою очередь в 20–25% случаев склонен к перерождению в аденокарциному [35, 129, 203]. Причем риск малигнизации ГЭ в 2,5 раза выше у женщин, менструальная функция которых закончилась после 50 лет, по сравнению с женщинами, менопауза у которых наступила до 50 лет. При наличии 3 факторов риска – отсутствие беременностей, избыточная масса тела и позднее наступление менопаузы – риск развития аденокарциномы эндометрия возрастает в 5 раз. Причем возникает I патогенетический (гормонозависимый) вариант, который встречается в 60–70% случаев рака и характеризуется хронической гиперэстрогенией. II вариант (автономный) отмечается у 30–40% случаев, не связан с эндокринными и обменными нарушениями, не ассоциируется с эстрогенным воздействием [13, 36, 128].

Около 50% случаев РЭ в пери- и постменопаузе являются результатом малигнизации гиперпластических процессов эндометрия, причем частота и сроки малигнизации колеблются в широких пределах (0,25–50%) и зависят в значительной мере от степени выраженности гиперпролиферации

в эндометрии, наличия дисгормональных и метаболических нарушений [30, 214, 227]. Возникновение рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия (ГЭ) отмечено в 20–30% случаев. В ряде случаев РЭ возникает из полипа эндометрия. Малигнизация эндометриальных полипов составляет 2–5%, но в постменопаузе число случаев малигнизации достигает 10% [36, 110, 116, 182]. Залогом успешной профилактики рака эндометрия I типа является своевременная диагностика и адекватная терапия ГЭ. Несмотря на лечение ГЭ, частота заболеваемости РЭ занимает третье место среди злокачественных опухолей у женщин и, согласно прогнозу ВОЗ, уже через несколько лет возглавит структуру женской онкологической заболеваемости в большинстве развитых стран [18, 161]. В качестве примера профилактики РЭ могут быть такие: прием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов в течение 12 мес снижает риск развития аденокарциномы эндометрия на 50% [108, 170, 223], а снижение массы тела – на 25–33% [15, 98, 226].

Особого внимания заслуживают вопросы терминологии, используемой для оценки различных видов гиперпролиферативных процессов эндометрия. Так, согласно МКБ-10, ГЭ может быть классифицирована следующим образом:

N84. Полип женского полового органа

N84.0 Полип тела матки. Полип эндометрия

N85 Другие невоспалительные поражения матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полиповидная

N85.1 Аденоматозная гиперплазия эндометрия. Гиперплазия эндометрия атипичная (аденоматозная) [100].

Экспертами ВОЗ в 1994 г. была разработана и утверждена следующая классификация:

- простая и комплексная неатипическая ГЭ;
- простая и комплексная атипическая ГЭ;
- аденокарцинома [61].

Следует заметить, что, согласно данной классификации (ВОЗ, 1994), комплексная неатипическая гиперплазия соответствует понятию «аденоматоз» по старой классификации (ВОЗ, 1975) и не идентифицируется с понятием атипии. Основным ее отличием от простой ГЭ является железистое переполнение с недоразвитием стромального компонента, то есть нарушение баланса между пролиферацией желез и стромы. Для простой ГЭ характерно увеличение объема эндометрия с равномерной пролиферацией как железистого, так и стромального компонентов [65, 113, 219]. Полип эндометрия в классификации ВОЗ (1994 г.) отдельно не выделен, ибо он трактуется как результат продуктивного хронического эндометрита, что требует адекватного противовоспалительного лечения [100, 102, 110].

На сегодня доказано, что простая и сложная неатипическая ГЭ является результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, в то время как атипическая гиперплазия представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение с независимым от гормонального воздействия локальным ростом. С учетом этого был предложен термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (EIN) [66]. Морфологическими признаками EIN является железистое переполнение, при котором объем железистого компонента составляет более 55% в сочетании с клеточной атипией [95].

В результате такого подхода в 1999 г. появилась EIN-классификация, согласно которой простая и комплексная неатипическая ГЭ интерпретируются как эндометриальная гиперплазия, являясь результатом эстрогенной стимуляции, и, соответственно, хорошо поддаются гормональной терапии. Простая и комплексная атипические формы

гиперплазии соответствуют понятию эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (EIN) и трактуются как предрак, требуя индивидуального подхода и нередко – хирургического лечения [128, 147, 231].

В основу EIN-номенклатуры положены следующие принципы:

- предраки должны быть выделены в отдельную диагностическую категорию, отличающуюся от заболеваний, которые могут быть связаны с доброкачественным эффектом воздействия гормонов;
- термин EIN предложен на основании доказательств того, что предраки эндометрия являются моноклональными и, следовательно, неопластическими и часто сочетается с другими предраками женских половых органов;
- диагностика предрака эндометрия осуществляется путем введения гистологических диагностических критериев EIN;
- эндометрий, в котором отсутствуют изменения, определяемые как диагностические критерии EIN, и при этом отмечены вторичные признаки, обусловленные гиперэстрогенным влиянием, оценивается как эндометриальная гиперплазия;
- неопределенные случаи останутся в любой системе классификации.

Применение этого метода целесообразно для определения степени пролиферации клеточных элементов [11].

Однако проблема консервативного лечения ГЭ, особенно у больных старших возрастных групп остается. Комплексный анализ многолетних исследований патогенеза, диагностики, методов и эффективности лечения позволил выделить группы риска возможного развития РЭ и показания к оперативному лечению у пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии в период постменопаузы. В эти группы включены следующие пациентки: с поздним наступлением менопаузы; с ожирением, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; с рецидивирующим дисфункциональным маточным кровотечением и гиперэстрогенией в постменопаузе; с ановуляторными циклами; с диэнцефальным синдромом, протекающим по

типу болезни Иценко–Кушинга; с феминизирующими опухолями яичников; с гиперпластическими процессами в эндометрии, особенно рецидивирующими и протекающими на фоне ожирения, гипертонической болезни, нарушения белковообразовательной функции печени, щитовидной железы; с атипической гиперплазией эндометрия; с синдромом Штейна–Левенталя [88, 123, 182, 191].

Однако имеющаяся группа риска имеет в основе клиническую характеристику и в меньшей степени морфологическую, что не позволяет ее активно применять на практике [11, 38]. Кроме того, ГЭ все чаще возникают и рецидивируют после лечения у больных в перименопаузе и репродуктивном возрасте, что добавляет проблеме остроту и требует новых биологических критериев в тактике ведения пациенток [39, 48, 106, 157].

В выборе тактики ведения пациенток по-прежнему определяющим моментом является интерпретация результатов гистологических заключений, спектр которых не ограничивается ГЭ. При трактовке таких заключений чрезвычайно важным является применение унифицированных методов оценки эндометрия клиницистами и гистологами с использованием единой классификации его патологических состояний и оценки их функциональной категории [12, 22, 118, 157]. Это возможно при достаточном понимании природы патологических изменений эндометрия, которые отражают и функциональные, и циркуляторные, и метапластические изменения, и ятрогенные влияния, представленные ниже [4, 106, 186].

Патологические изменения в эндометрии.

В связи с широким внедрением в клиническую практику гормональной терапии особое значение приобретают ятрогенные влияния. К ятрогенным изменениям эндометрия могут приводить терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) длительностью более 6 мес вследствие превалирования эффекта гестагенов. Доминирование гестагенов является причиной развития

неполноценной секреции, неравномерной атрофии, нерегулярной регенерации, очаговой стромальной гиперплазии и даже очаговой аденоматозной гиперплазии [41, 101, 126, 193].

Длительная монотерапия гестагенами или тамоксифеном, индуцируя атрофию эндометрия, может стимулировать пролиферацию эндоцервикальных желез и клеток резерва, что приводит к развитию эндоцервикальных метаплазий на фоне покоящегося эндометрия или его атрофии [28, 209, 217, 241]. Высокие концентрации прогестерона на фоне высокого содержания эстрогенов способствуют инволютивным изменениям в железах и строме или же к предецидуальным изменениям стромы эндометрия. Данная картина может наблюдаться при применении высокодозированных комбинированных гормональных контрацептивов в увеличенных дозах по гемостатической схеме [13, 108, 137]. Высокие дозы эстрогенов на фоне сниженной продукции приводят к чрезмерной пролиферации и кистозному расширению желез, к недоразвитию стромы, что способствует преобладанию железистого компонента, то есть возникновению гиперплазии. Прием эстрогенов может спровоцировать РЭ со сквамозной дифференциацией, а прием гестагенов либо тамоксифена – муцинозную, светлоклеточную и серозно-папиллярную метаплазии вплоть до возникновения соответствующих им форм рака [28, 38, 150, 241].

Таким образом, кратковременная гиперэстрогения влечет за собой развитие простой гиперплазии, а хроническая гиперэстрогения (или гипогестагения) обуславливает развитие комплексной (аденоматозной) гиперплазии [10, 20, 228]. Учитывая все вышеизложенные данные, логично, что ключевым звеном в терапии гиперпластических процессов эндометрия является гормональное лечение, направленное на ликвидацию гиперэстрогении и нормализацию уровня гестагенов [27, 42, 232]. Однако главный принцип терапии данной патологии, как и лечения любых иных заболеваний вообще, – это комплексность и этапность [95, 140].

С развитием современной медицины постоянно совершенствуются и диагностические методики. Для своевременного выявления гиперпластического процесса, правильной его клинической интерпретации, установления гормонзависимости гиперпластического процесса и дифференцированного адекватного лечения важна этапность и применение современных высокоинформативных методик [71, 236, 238]. Одним из основных методов ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия является ультразвуковое исследование, преимущество при этом отдается трансвагинальной эхографии. В ходе исследования оценивают толщину эндометрия, эндометриально-маточный коэффициент (ЭМК) – отношение толщины эндометрия к величине передне-заднего размера матки, однородность структуры, особенности эхогенности и контуров М-эхо. Основными ультразвуковыми критериями ГЭ в репродуктивном периоде является увеличение его толщины во II фазе менструального цикла более 16 мм и ЭМК – более 0,33; а в постменопаузе – соответственно более 4 мм и 0,15. Наличие вышеуказанных сонографических признаков является показанием к проведению гистологического исследования эндометрия даже при отсутствии симптомов [17, 72, 130].

С развитием современной диагностической аппаратуры стали широкодоступными доплерографические и доплерометрические исследования. Для количественной оценки кровоснабжения целесообразно использовать ультразвуковое исследование с расчетом объема и трехмерных доплерометрических индексов, а именно индекса васкуляризации (vascularization index, VI – отображает насыщенность ткани сосудами, выражается в %), индекса кровотока (flow index, FI – отображает среднюю интенсивность кровотока, выражается целым числом от 0 до 100) и отношения васкуляризации к кровотоку (vascularization-flow index, VFI – характеризует как васкуляризацию, так и кровоток и выражается целым числом от 0 до 100) [130].

В случае наличия РЭ вышеперечисленные показатели существенно отличаются от таких при доброкачественных гиперпролиферативных процессах в эндометрии. Так, показатели VI и FI при возникновении РЭ в 5–10 раз превышают таковые при гиперплазии, полипах, кистозной атрофии эндометрия. Доброкачественные процессы в эндометрии, в том числе ГЭ, характеризуются более низкими показателями вышеуказанных индексов. Интенсивное кровоснабжение эндометрия с множеством цветовых локусов, наличием лакун и анастомозов при цветном картировании и высокими значениями VI, FI, VFI могут указывать на малигнизацию процесса. Показатель FI в случаях малигнизации субмукозной миомы также повышен по сравнению с доброкачественными процессами, поэтому выявление изменения данных показателей должно насторожить клинициста [17, 22].

Важным этапом диагностики гиперплазии эндометрия является забор материала, так как окончательным является гистологический диагноз. Основным методом получения материала на протяжении более века является лечебно-диагностическое раздельное выскабливание цервикального канала и полости матки [6, 95, 170]. Однако даже полное раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки не обеспечивает 100% надежности в адекватном получении материала и как следствие, РЭ не был диагностирован в 30% случаев [23, 35, 104]. В этом контексте особую значимость приобретают способы визуализации эндометрия, диагностическая ценность которых значительно увеличилась с развитием современных оптических систем. Гистероскопия позволяет визуализировать патологические изменения эндометрия и определять их особенности и локализацию, контролировать качество диагностического выскабливания с прицельным удалением возможных остатков гиперплазированного эндометрия, полипов при минимальном травматизме здоровой ткани и выполнять внутриматочные операции с применением электро- и лазерной хирургии (баллонная маточная терапия, гидротермальная и микроволновая абляция эндометрия, фотодинамическая терапия, криоабляция) [28, 154, 182].

Преимуществом гистероскопии является возможность использования в амбулаторных условиях (наружный диаметр инструментов для офисной гистероскопии (CO₂) составляет 2,5–3 мм). Панорамная гистероскопия обеспечивает прямой осмотр всей полости матки и помогает установить топографическую связь выявленных аномалий в отношении всего эндометрия, что помогает дифференцировать субмукозные миомы, полипы и региональные утолщения эндометрия, дает возможность оценить сосудистый рисунок эндометрия [28, 224, 231]. Использование двойного канала обеспечивает проведение хирургических манипуляций. Доказанным является преимущество гистероскопии в удалении полипов эндометрия [81, 238].

Согласно протоколу, утвержденному Приказом МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676, лечение включает следующие этапы:

I этап – удаление измененного эндометрия с последующим морфологическим исследованием. Детализация дальнейшей тактики лечения проводится в зависимости от вида патологии эндометрия.

II этап – гормональная терапия, направленная на супрессию эндометрия с применением гестагенов и/или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Длительность терапии – 6 мес с повторным гистологическим исследованием каждые 3 мес (при простой гиперплазии возможна гистология через 6 мес при отсутствии ультразвуковых критериев гиперплазии). При наличии гиперплазии через 3 мес лечения – коррекция терапии, а при атипической гиперплазии – консультация гинеколога-онколога.

III этап – оптимизация гормонального статуса с целью предупреждения дальнейшего развития гиперэстрогемии.

В репродуктивном возрасте:

- восстановление двухфазного менструального цикла при необходимости сохранения репродуктивной функции;
- применение КОК с гестагеном, обладающим антипролиферативным действием на эндометрий;

– локальная гестагенная гормонотерпия (левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система).

В климактерическом периоде – менопауза, при необходимости с использованием агонистов ГнРГ, а при показаниях к ЗГТ – монофазные препараты, содержащие гестаген с выраженным антипролиферативным эффектом либо применение ЗГТ на фоне локальной гормонотерапии.

IV этап – диспансерное наблюдение на протяжении 5 лет после эффективной гормональной терапии и 6 мес после оперативного лечения (УЗИ органов малого таза 2 раза в год) [28, 100].

На протяжении длительного времени для лечения ГЭ применяются гестагены. Тактика назначения различных прогестагенов, а соответственно режимы и схемы, определяются возрастным периодом пациенток, биологическими эффектами различных доз препаратов, данными о чувствительности к прогестагенам и, соответственно, целью, которую ставит перед собой клиницист [104, 119, 124, 162, 218].

Следует помнить и о риске развития карциномы эндометрия, которая значительно повышается у больных с фенотипическими признаками и наследственной предрасположенностью: семейный вариант неоплазии молочной железы, яичников, толстого кишечника [1, 16, 59, 239]. Поэтому при выборе гестагена для лечения ГЭ желательно использовать метаболически нейтральный гестаген, учитывая метаболические риски малигнизации гиперпластических процессов, а также дополнительные действия гестагенов [34, 73, 169].

Нередко гиперпролиферативные процессы матки, в том числе эндометрия, возникают на фоне хронического воспаления [19, 25, 153, 210]. А на фоне хронического эндометрита изменяется экспрессия гестагенных рецепторов, которые становятся нечувствительными к воздействию прогестерона и его аналогов и требует включения этиотропной противовоспалительной терапии [23, 56, 103].

Рекомендуемые схемы лечения гиперпластических процессов эндометрия в различные возрастные периоды представлены в табл. 1.1.1.

Таблица 1.1.1.

Рекомендуемые схемы лечения гиперпластических процессов эндометрия в различные возрастные периоды

Репродуктивный период

Признак	Тактика
Гиперплазия эндометрия без атипии	Норколут с 5 по 25 день 5–15 мг в день в течение 3–6 мес или КОК типа ригевидон 6 мес. Далее – планирование беременности и, при необходимости индукция овуляции
Атипическая гиперплазия эндометрия	МПА-депо 500–1000 мг в неделю в течение 3 мес. При персистенции гиперплазии – доза удваивается или 17-ОПК 500 мг 3 раза в неделю в течение 2 мес, 2 раза в неделю в течение 2 мес, 1 раз в неделю в течение 2 мес. Биопсия эндометрия через 3–4 мес. Далее рекомендуется применение КОК типа ригевидон 6–12 мес и индукция овуляции

Пременопауза

Признак	Тактика
Гиперплазия эндометрия без атипии	Норколут с 5 по 25 день 5 – 15 мг в день в течение 3–6 мес или КОК типа ригевидон 6 мес и более. После 45–50 лет – климонорм (дивина) или Абляция эндометрия
Атипическая гиперплазия эндометрия	МПА-депо 500–1000 мг в неделю в течение 3 мес. При персистенции гиперплазии – доза удваивается или 17-ОПК 500 мг 3 раза в неделю в течение 2 мес, 2 раза в неделю в течение 2 мес, 1 раз в неделю в течение 2 мес. Биопсия эндометрия через 3–4 мес. Далее: до 50 лет – ригевидон, старше 50 лет – золадекс 6 мес или Абляция эндометрия, или Гистерэктомия

Постменопауза

Признак	Тактика
Гиперплазия эндометрия без атипии	Золадекс 4–6 мес или МПА 250 мг 2 раза в неделю 3–4 мес или 17-ОПК 500 мг 2 раза в неделю 3–4 мес или Абляция эндометрия
Атипическая гиперплазия эндометрия	МПА-депо 500 мг 2 раза в неделю 3 мес или 17-ОПК 500 мг 3 раза в неделю 3 мес или Золадекс 4–6 мес или Абляция эндометрия или Гистерэктомия

Схемы составлены согласно данным литературы [35, 39, 95, 99, 100, 104, 118, 123].

Учитывая данные исследований о том, что длительное применение гестагенов может стимулировать развитие муцинозных и светлоклеточных аденокарцином [189, 231, 240] и способствовать тромбозу [181, 187], все шире в клиническом лечении ГЭ применяются агонисты ГнРГ [102, 211, 216]. Основное действие данных препаратов основано на создании медикаментозной менопаузы путем снижения продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках вследствие десенситизации рецепторов гипофиза и снижения его гонадотропной функции. Снижение продукции эстрогенов приводит к недоразвитию желез, гестагенов – стромы, и, соответственно – к атрофии эндометрия. Однако механизм действия агонистов ГнРГ не ограничивается блокадой стероидогенеза в яичниках. На сегодня доказано, что препараты данной группы угнетают экспрессию рецепторов к эпидермальному и трансформирующему факторам роста, активируют апоптоз, тормозят захват тимидина миоцитами, уменьшая пролиферацию, угнетают ароматазную систему, способствуя уменьшению локальной продукции эстрогенов, а также снижают чувствительность к эстрогенам [27, 44, 83, 114].

Показаниями к применению агонистов ГнРГ при лечении гиперплазии эндометрия являются:

- простая неатипическая ГЭ в пери- и постменопаузе;
- рецидивирующее течение простой неатипической ГЭ в репродуктивном возрасте;
- комплексная неатипическая ГЭ в репродуктивном возрасте и перименопаузе;
- рецидивирующая неатипическая комплексная ГЭ в репродуктивном периоде;
- атипическая простая и комплексная ГЭ в репродуктивном возрасте;
- ГЭ в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом [75, 129, 211].

Для профилактики «синдрома вспышки» применение агонистов ГнРГ целесообразно сочетать с использованием прогестагенов в течение одного месяца, а при наличии менструальноподобного кровотечения после первой инъекции гестагены рекомендуется применять до 3 мес [37, 75, 95, 168].

Недостатком медикаментозной менопаузы является возможность возникновения эстрогендефицитных побочных эффектов, прежде всего связанные с потерей костной массы и выраженными вегетативными проявлениями [38, 70, 188].

В случае неэффективности консервативной терапии ГЭ показано оперативное лечение [40, 57, 222, 232]. При неатипических формах ГЭ, особенно у женщин репродуктивного возраста, в последние годы все чаще используется гистероскопическая резекция или абляция эндометрия, а при атипических формах предпочтение гистерэктомии. На сегодня имеются возможности органосохраняющего хирургического лечения ГЭ – абляция и резекция эндометрия с применением электрохирургической, радиоволновой, фотодинамической энергий, а также баллонной, гидротермальной и криоабляции [43, 81, 112, 194].

Показания к оперативному лечению больных с гиперпролиферативными процессами эндометрия в репродуктивном периоде являются:

- атипическая комплексная гиперплазия эндометрия при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 мес;
- простая атипическая и комплексная неатипическая гиперплазия при неэффективности терапии – в течение 6 мес.

В климактерическом периоде:

- комплексная атипическая гиперплазия – при установлении диагноза;
- простая атипическая и комплексная неатипическая гиперплазия – при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3 мес [38, 98].

Следует акцентировать внимание на нецелесообразности необоснованного расширения показаний к гистерэктомии при ГЭ без предварительной консервативной терапии, особенно у пациенток в возрасте до 45 лет. В то же время важно подчеркнуть возможность расширения вышеупомянутых показаний к оперативному лечению, определяя их индивидуально в каждом конкретном случае с учетом степени риска возможной малигнизации [98, 100, 163, 233].

Таким образом, возможности современной диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия постоянно совершенствуются, открывая новые перспективы их лечения. Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что залогом успеха лечения гиперпролиферативных процессов эндометрия является правильная интерпретация результатов гистологического исследования и понимание этиологии и патогенеза выявленных изменений [63, 142, 161]. Важными этапами диагностического процесса является ультразвуковое трансвагинальное исследование, доплерометрия, гистероскопия, а также применение унифицированных современных классификаций ГЭ. В недалеком будущем возможно и применение генетических диагностических методик, позволяющих в некоторой степени спрогнозировать течение процесса и ответ на терапию, что может быть подспорьем в выборе тактики лечения [29, 96, 199].

Доказанная возможность развития ятрогенных изменений эндометрия диктует необходимость взвешенного подхода и осторожного назначения любых гормональных препаратов. С развитием современной фармакологии и внедрением метода создания искусственной менопаузы при помощи агонистов ГнРГ существенно расширились возможности эффективного органосохраняющего лечения сложных видов гиперплазий на фоне уменьшения общей гормональной нагрузки [28, 31, 149].

Применение современной фармакотерапии в сочетании с миниинвазивными эндоскопическими методами дают возможность значительно сузить показания к радикальным вмешательствам у молодых пациенток, а сохранение репродуктивного потенциала – важная задача в условиях демографической ситуации в Украине. Однако решить проблему без изучения генетических основ гиперпролиферативных процессов в эндометрии не представляется возможным и требует дальнейшего изучения [54, 86, 145].

1.2. Генетические исследования как биологическая основа патологических процессов в эндометрии

Анализ состояния проблемы показывает, что с ростом в женской популяции распространенности ожирения, снижением детородной функции (ановуляция, эндокринное бесплодие), увеличением частоты поздней менопаузы, а также сахарного диабета создаются условия, влияющие на высокую частоту развития гормонально-зависимой патологии женской репродуктивной системы, включая гиперпластические процессы и рак эндометрия [10, 53, 93, 134, 238]. В связи с этим вопросы этиологии, патогенеза, уточняющего диагноза, дифференциальной диагностики гиперпролиферативных процессов эндометрия вызывают постоянный интерес с самых разных позиций изучения проблемы [32, 51, 152, 171]. Для диагностики патологических процессов в эндометрии, выбора метода

лечения и определения дальнейшего прогноза в настоящее время используется в основном гистологический метод исследования. Однако расхождения мнений патологоанатомов при оценке атипической гиперплазии эндометрия и РЭ составляет 11–25% случаев [4, 34, 196, 235]. В связи с этим поиски более достоверных диагностических критериев продолжают. Одной из задач современной науки является поиск генетических маркеров заболеваний, который позволит не только распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациентов, предрасположенных к возникновению злокачественных новообразований [12, 68, 131, 161].

Исследования последних лет показывают, что в основе злокачественного перерождения клеток и развития опухолей лежат мутационные повреждения генов, контролирующих рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз соматических клеток. Только совокупность таких изменений, приобретаемая, как правило, в результате длительной эволюции неопластических клонов, в ходе которой происходит отбор клеток с необходимыми признаками, может обеспечить развитие злокачественного новообразования [46, 173, 202]. Вероятность возникновения в одной клетке нескольких генетических изменений резко повышается при нарушениях функционирования систем, контролирующих целостность генома, т. е. при приобретении клеткой так называемого мутаторного фенотипа [16, 59, 204]. Под мутаторным фенотипом подразумевается патологическая способность соматических клеток генерировать и накапливать мутации, частота которых может превышать норму на несколько порядков. Считают, что в основе мутаторного фенотипа лежит повреждение генов системы репарации ДНК, а также ряда других генов, контролирующих целостность системы. В результате происходит накопление спонтанных повреждений генома, нарушающих функционирование онкогенов и антионкогенов. Эти изменения могут приводить к нарушению нормальной регуляции пролиферации и апоптоза и способствовать ее опухолевой трансформации [47, 76, 126, 221]. Исследования, проведенные при гиперпластических процессах и раке

эндометрия, подтверждают вовлечение в процесс развития неоплазии не столько хромосомного, сколько геномного аппарата [68, 87, 145, 234].

1.3. Микросателлитная нестабильность генома как генетический аспект при гиперплазии и раке эндометрия

Формирование подобной конституции происходит при накоплении онкогенов, кодирующих белки, которые участвуют в процессах клеточного деления и в процессах ускорения клеточного деления и дифференцировки, в сочетании с инактивацией генов-супрессоров, ответственных за синтез белков, тормозящих клеточное деление и индукцию апоптоза [40, 63, 172]. Ошибки репликации (процесса удвоения молекулы ДНК) подлежат исправлению системой пострепликативной репарации (особой функции клеток, заключающейся в способности исправлять повреждения и разрывы в молекулах ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов), что осуществляется специальными ферментными системами клетки [16, 46, 201].

В настоящее время у человека известны 7 основных генов пострепликативной репарации (гены стабильности), MMR (mismatch repair) – гены: hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3 и EXO1. Частота встречаемости мутаций в генах репарации ДНК: MSH2 (2p16) – 45–50%; MLH1 (3p22) – 20%; MSH6 (2p16) – 10%; PMS2 (7p22) – 1%; PMS1 (2p32) <1%; MSH3 (5q14) <1%; EXO1 (1q43) <1%. Оставшиеся 20–25% случаев мутаций относятся к еще не открытым генам [117, 189, 203].

Мутации в генах стабильности – раннее событие канцерогенеза, генерирующее серию вторичных мутаций в различных генах и особый вид нестабильности структуры ДНК в форме высокой вариабельности структуры нуклеотидных микросателлитов, так называемой MSH [16, 133, 213].

Микросателлиты – tandemные повторы простых соединений последовательностей нуклеотидов в геноме человека. Единицей повтора

является мотив в 2–5 последовательностей нуклеотидов. Такие последовательности, как правило, не кодирующие. Но иногда микросателлиты встречаются в ДНК-последовательностях генов, которые транскрибируются, что приводит к их инактивации [46, 139, 141]. Для микросателлитных маркеров характерно два типа нарушений: микросателлитная нестабильность (MSI, microsatellite instability) и потеря гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity) [67, 239]. Таким образом, следствием повышенной частоты возникновения мутаций в геноме является МСН, которая, в первую очередь, связана с нарушением системы репарации ДНК. Легковываемая МСН в ряде случаев может служить признаком инициации опухолевого процесса. В опухолевых клетках появляются дополнительные аллели микросателлитов, которые отличаются по длине от аллелей в нормальных тканях одного и того же больного, при изменении длины микросателлитных последовательностей в результате делеции или вставки нескольких нуклеотидов. Если повреждено больше 30% микросателлитов, что считается высоким уровнем МСН, то опухоль имеет МСН+ фенотип и, значит, в ДНК ее клеток накопились сотни и тысячи мутаций генов в микросателлитных последовательностях [46, 67, 143].

Феномен МСН был открыт в 1993 г. М. Регисси. Встречается при раке толстой кишки, эндометрия, мочевого пузыря, яичников, желудка, мелкоклеточном раке легкого и др. [47, 221]. Однако задачи клиницистов состоят в выявлении МСН у пациентов с предопухолей или фооновой патологий. Для РЭ к таким заболеваниям относят гиперплазию, в меньшей степени полип эндометрия [15, 38, 179, 203] и атрофию эндометрия для пациентов в менопаузе [13, 87, 97].

Таким образом, МСН как результат нарушения метаболизма ДНК, ее репликации и репарации, может являться одной из причин развития опухолей [12, 199, 202]. Данные литературы пока не позволяют с большой точностью сделать заключение о том, является ли MSI абсолютным критерием злокачественного роста в эндометрии или она может обнаруживаться при ГЭ не только при наличии, но и в отсутствие атипии [38, 96, 199]. По данным

ряда авторов, у женщин младше 40 лет каждая третья комплексная или атипическая гиперплазия является результатом микросателлитной нестабильности (MSI) и это 100% шанс прогрессирования в инвазивную эндометриоидную карциному, в отличие от микросателлитностабильных гиперплазий (MSS), которые имеют низкий уровень прогрессии и высокий уровень регрессии на фоне эндо- или экзогенной прогестероновой стимуляции [68, 96, 230]. На сегодняшний день эти данные еще не получили широкого практического применения, однако ввиду наличия тесной связи перспектив лечения и возможности малигнизации ГЭ, с широким внедрением возможностей определения генетической нестабильности, тактика будет зависеть от результатов упомянутого обследования [24, 198]. То есть в последние годы появляется все больше данных не только о связи генетической нестабильности с риском развития гиперпролиферативных процессов, но и с прогнозом их лечения [38, 95, 229].

При стабильном геноме перспективной является консервативная терапия, в то время как в случаях наличия микросателлитной нестабильности целесообразно склоняться в сторону хирургического лечения, учитывая высокую вероятность прогрессирования процесса с переходом в инвазивную карциному. С внедрением в практику возможностей современных генетических исследований появилось большое количество публикаций о связи патогенеза гиперпролиферативного процесса эндометрия с микросателлитной нестабильностью генома [95, 134, 144, 229].

В последние годы все больше внимания обращают на роль молекулярно-генетических и морфологических факторов в формировании различных форм гиперплазий и рака эндометрия. Последний условно подразделяют на наследственный и спорадический. Наследственные формы представлены синдромами Lynch, Muir-Torre, Cowden, атаксии-телеангиэктазии и нейрофиброматоза 1-го типа (10%) [185, 239]. При наследственных формах РЭ заболевание проявляется намного ранее, нежели при спорадических формах [24, 213]. Это заболевание манифестирует

в молодом возрасте и характеризуется высокой стадийностью, муцинозной дифференцировкой, сочетается с карциномой прямой кишки, яичников, уретры, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки и желудка и классифицируется как синдром Lynch II [16, 38, 239].

Наличие МСН при спорадических случаях РЭ зарегистрированы в 9-45% [47, 229]. Спорадический РЭ морфологически гетерогенный – встречаются эндометриоидная, серозная или светлоклеточная морфология.

По данным литературы МСН выявляется в 20–40% случаев эстрогензависимого и в 0–5% эстрогеннезависимого РЭ [38, 199, 221].

Имеют место противоречивые данные различных источников относительно особенностей течения, прогноза РЭ с наличием МСН. Согласно одним МСН+ опухоли эндометрия характеризуются как относящиеся к I патогенетическому варианту, то есть гормонозависим эндометриоидным формам, высокой степени дифференцировки и с благоприятным прогнозом [134, 198, 229]. Согласно другим – наличие МСН определяет неблагоприятный прогноз заболевания, уменьшает пятилетнюю выживаемость, участвуя в механизмах прогрессии опухолевого процесса. А риск смерти больных при МСН+ карциномах в 13,2 раза выше, чем при МСН-фенотипа [191, 235]. Другие авторы утверждают, что данный феномен вообще не коррелирует с выживаемостью у пациентов эндометриоидными формами РЭ либо коррелирует лишь при I стадии (прогноз хуже – 81% при МСН, против 92% без данного нарушения) [38, 174, 183].

1.4. Метилирование гена ESR, как эпигенетический аспект гиперпролиферативных процессов и рака эндометрия

Одним из основных генетических событий, необходимых для развития опухоли, является инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Самым распространенным механизмом подобной инактивации является метилирование CpG-островков промоторных и регуляторных областей этих генов [3, 58,

198]. Гипермети́лирование генов, вовлеченных в канцерогенез, является ранним событием опухолеобразования и часто обнаруживается во многих предраковых состояниях [55, 67, 203]. Идентификация гипермети́лирования гена ESR может служить молекулярным маркером ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза гиперпролиферации эндометрия [151, 164, 203].

Есть две различные формы ER (α и β), каждый закодированный отдельным геном (ESR и ESR2) и расположенных на шестой и четырнадцатой хромосоме (6q25.1 и 14q) соответственно [58]. Оба гена широко представлены в различных типах ткани, однако есть некоторые заметные различия в их характере экспрессии. Так, ген ESR регулирует функцию ER- α , которые расположены преимущественно в клетках эндометрия, молочной железы, яичника, гипоталамуса [36, 58].

Высокий онкологический риск отмечен при наличии очагов персистирующей гиперплазии, которые представляют собой вновь активирующиеся гиперпластические процессы. Исследованиями ряда авторов [3, 82, 157] доказано, что чувствительность к гормональным воздействиям во многом определяется рецепторным фенотипом эндометрия. На данный период выделяют два типа эстрогенных рецепторов – ER- α и ER- β , а также две изоформы прогестероновых – PR- α и PR- β . ER и PR выявляются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках эндометрия. На протяжении нормального менструального цикла их содержание изменяется и претерпевает закономерные колебания: количество ER значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы; уровень PR становится максимальным в раннюю фазу секреции. Это объясняется тем, что в неизмененном эндометрии эстрадиол стимулирует синтез ER и PR, а прогестерон подавляет синтез собственных рецепторов и ER [5, 167, 180].

Концентрация ER и PR колеблется не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки [24, 125, 239]. При этом данные литературы о содержании рецепторов к половым стероидным гормонам при ГЭ крайне разноречивы [126, 165, 178, 215]. Так, по данным одних авторов, уровень PR в эндометрии при прогрессировании гиперпластических процессов уменьшается, что может объяснить наличие рецидивов и неэффективность гормональной терапии при ГЭ примерно в 30% наблюдений [38, 179, 180]. Следовательно, перед исследователями стоит сложный для трактовки вопрос – являются ли обнаруженные изменения в клетках эндометрия генетически детерминированными [46, 95, 152]. В связи с этим в настоящее время большой интерес вызывает исследование гена ESR, который относится к группе генов-супрессоров [46, 117, 195, 207].

Ген ESR регулирует образование рецепторов эстрогена. Рецепторы эстрогена относятся к группе рецепторов, которые активируются 17 β -эстрадиолом. Одной из функций ER является связывание ДНК транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию генов [16, 232]. Тем не менее ER имеет дополнительные функции, не зависящие от связывания ДНК [14, 132].

В литературе много данных о функции рецепторов эстрогена и мало данных о гене рецепторов эстрогена – ESR. Однако многие исследователи указывают на необходимость в одновременном исследовании рецепторов и генов рецепторов [38, 117, 206]. Когда речь идет об определении концентрации эстрогенных рецепторов, то оказывается, что она в немалом числе случаев гормонозависимых новообразований имеет более высокий уровень, чем в нормальной ткани, и, казалось бы, нельзя сделать простой вывод о постепенной потере чувствительности к гормонам по мере перехода от "нормы" к "ненорме" и при дальнейшем прогрессировании процесса. Другое дело, что такая количественная характеристика, как содержание рецепторного белка не всегда бывает достаточной, что толкает

исследователей изучать ген ESR [67, 132, 207]. Еще в конце 70-х годов высказывалось предположение, что этапу, предшествующему клиническому выявлению патологического процесса или опухоли, свойственно усиление экспрессии аутопических (нормальных) рецепторов, на смену чему приходит появление эктопических (при широком понимании – иных или качественно измененных) рецепторных белков [12]. Применительно к стероидным, в частности эстрогенным рецепторам, речь в этом случае, по современным понятиям, может идти о последствиях, связанных с делециями в отдельных участках гена рецептора, так и его метилированием [38, 164, 180].

Следует отметить, что, по данным многих исследователей, наличие и количество ER и PR не дают полной характеристики ткани или опухоли по критерию гормоночувствительности, что диктует необходимость изучения механизмов, влияющих и регулирующих данные рецепторы. Применительно к эндометрию речь идет, прежде всего, о гене ESR [46, 167, 231].

Согласно имеющимся данным, гиперметилование, т. е. связывание с метильными группами и невозможность выполнять функцию, как причина развития гормонорезистентности, все-таки более значимо, чем изменения по типу точечных мутаций, дупликаций и инсерций в гене ESR [46, 203]. Пока не ясно, может ли то же самое быть справедливо и в отношении ранних этапов опухолевого роста и является не только маркером трансформированной ткани, но может быть выявлено и в предопухолевой ткани молочной железы и эндометрия [58, 96, 166, 175].

В настоящее время считается, что вопрос об изменении в структуре и свойствах эстрогенных рецепторов, связанных с нарушением гена ESR, остается открытым [152, 164, 174]. Кроме того, пока четко не доказано предположение, что риск развития некоторых гормонозависимых опухолей (эндометрия, молочной железы) коррелирует с определенными особенностями аллельного полиморфизма самих генов эстрогенных рецепторов (ESR), а также наличием в них эпигенетических нарушений [16, 117, 215]. Однако во многих работах прослеживается корреляция между метилированием гена

ESR и развитием в дальнейшем карциномы из гиперпролиферативной гормонозависимой ткани эндометрия [82, 165, 206] или молочной железы [46, 152, 166, 173]. Одной из функций гена ESR является влияние на образование рецепторов эстрогена, которые определяют гормоночувствительность как нормальной ткани, так и опухолевой [48, 207]. Исследования взаимосвязи между гормоночувствительностью тканей-мишеней и вариантом полиморфизма генов некоторых ферментов стероидогенеза были до сих пор, по существу, единичными.

Имеющиеся на сегодняшний день данные об экспрессии гена ESR могут оказаться полезными при проведении исследований на различных этапах гормонального канцерогенеза, а также в некоторых других отношениях, связанных с особенностями течения заболевания [38, 80, 215]. Однако все эти данные требуют дальнейшего активного изучения с целью уточнения биологической роли ER, RP и гена ESR, что позволит уточнить этиологию, патогенез ГЭ и, как следствие, этиопатогенетический подход к лечению данных процессов и профилактике РЭ [44, 180, 231, 232].

Таким образом, этиопатогенетические основы гиперпластических процессов эндометрия характеризуются сложным взаимодействием как общих системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и гормональных), так и комплексом локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия). Знание и дальнейшее глубинное изучение механизмов развития ГЭ необходимо для выбора оптимальной тактики ведения пациенток, адекватной и обоснованной коррекции и может привести к повышению эффективности лечения доброкачественной и предраковой патологии эндометрия, определить степень риска малигнизации и предотвратить развитие рака.

Существующие способы диагностики гиперпластических заболеваний и рака эндометрия не дают возможности достоверно диагностировать различную патологию эндометрия, что осложняет разработку адекватной терапии у этих больных, способствует рецидивированию болезни и ее

дальнейшей трансформации в карциному, частота которой неуклонно возрастает. Все эти данные говорят о необходимости изучения генетических основ гиперпластических процессов эндометрия с целью адекватного лечения и предотвращения дальнейшей трансформации данной патологии в карциному.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

В работе проведено комплексное клиническое обследование больных, которые находились на стационарном лечении в ХОКПЦ, являющимся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии № 1 ХНМУ, Харьковском областном клиническом онкологическом центре (ХОКОЦ), а также наблюдались амбулаторно в КЗОЗ «Харьковская городская поликлиника № 20» с 2010 по 2014 гг.

В исследование были включены 210 женщин в возрасте от 32 до 69 лет. Больные, имеющие метилирование функции гена ESR и/или фенотип MSI+, составили основную группу (73 пациентки – 34,7% от общего количества больных). Группу сравнения составили больные, не имеющие анализируемой генетической и эпигенетической патологии (137 пациенток – 65,3% от общего количества женщин). Эпигенетическое нарушение (метилирование) функции гена ESR выявлено у 18 женщин с неатипической ГЭ и у 32 женщин с атипической ГЭ, а также у 3 женщин, имеющих полипы эндометрия. Наличие MSI+ генома выявлено у 11 женщин с неатипической ГЭ, у 20 женщин с атипической ГЭ и у 2 женщин с полипами эндометрия. Распределение больных по группам представлено на рис. 2.1.1.

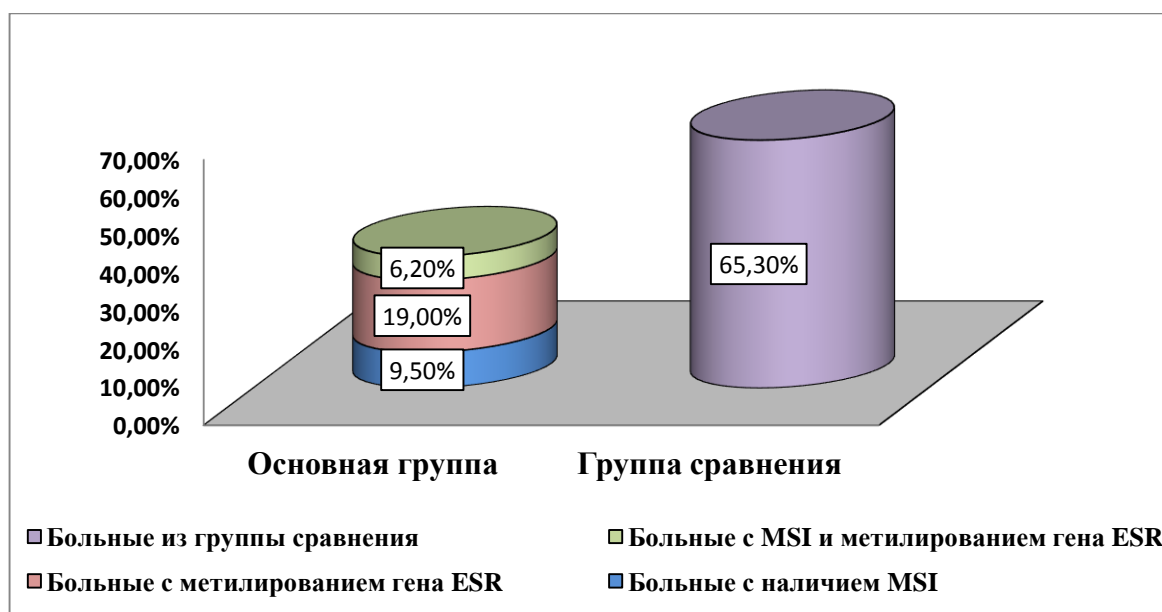


Рис. 2.1.1. Распределение больных в группах исследования и сравнения

Среди исследуемых пациенток 80 были с неатипической ГЭ, 69 с атипической ГЭ, у 61 был выявлен полип эндометрия. Средний возраст больных составил в исследуемой группе $49,4 \pm 3,6$ года, в группе сравнения – $47,3 \pm 5,3$ года.

Распределение больных в группах в зависимости от патологии эндометрия представлено в табл. 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Распределение больных в группах в зависимости от патологии эндометрия

Патология эндометрия	Группа сравнения		Основная группа					
			Больные с наличием MSI		Больные с метилированием гена ESR		Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полипы, n=61	56	40,8	2	2,7	3	4,1	—	—
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	54	39,5	8	11,0	15	20,5	3	4,1
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	27	19,7	10	13,7	22	30,7	10	13,7
Всего, n=210	137	100,0	20	27,4	40	54,8	13	17,8

Как видно из приведенных данных, эпигенетическое нарушение гена ESR и наличие микросателлитной нестабильности генома (фенотип MSI+) чаще встречались при атипической ГЭ, несколько реже при ГЭ без атипии и редко наблюдались при полипах эндометрия. Аналогичная тенденция прослеживается у больных с ГЭ, имеющих комбинацию анализируемых генетических и эпигенетических нарушений (наличие MSI и метилированием гена ESR), а у пациенток с полипами данных нарушений нами не выявлено.

Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован морфологически. У всех женщин тщательно собирали анамнез заболевания, выясняли наличие либо отсутствие сопутствующих эндокринно-обменных нарушений, особенности менструальной, репродуктивной функции, курение, прием гормональных препаратов в течение жизни, а также с целью коррекции тех или иных нарушений нормального функционирования эндометрия.

Распределение больных в зависимости от возрастного периода и патологии эндометрия представлено в табл. 2.1.2. В отдельные группы мы выделили патологию, которая возникла впервые и повторно, то есть был рецидив заболевания. Как видно из приведенных данных, количество женщин, имеющих полипы эндометрия в репродуктивном и менопаузальном периодах, оказалось практически одинаковым и составило соответственно 22 и 21 пациентку в группе (36,1 и 34,3% случаев соответственно). В перименопаузальном периоде было выявлено наличие полипов эндометрия у 18 женщин (29,5% случаев). При этом впервые выявленные полипы эндометрия определили с одинаковой частотой как у женщин фертильного возраста, так и у женщин в постменопаузе, что составило 34,3%. Рецидив полипа эндометрия в группе пациенток репродуктивного возраста встречался несколько чаще (38,5% случаев), чем у пациенток, выделенных в группу менопаузального периода (34,4% случаев). В группе пациентов в перименопаузе рецидив полипа эндометрия был диагностирован в 29,5% случаев.

Неатипический гиперпластический процесс в эндометрии у женщин репродуктивного возраста был выявлен в 2,2 раз чаще, чем у женщин, находящихся в менопаузе ($p < 0,05$) и в 1,3 раз чаще ($p > 0,05$), по сравнению с женщинами в перименопаузе, что в процентном значении составило 44,9, 20,4 и 34,7% случаев соответственно.

Таблица 2.1.2.

**Распределение больных в зависимости от
возрастного периода и патологии эндометрия**

Патология эндометрия	Возрастной период и количество больных					
	репродуктивный		перименопауза		менопауза	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полип эндометрия, n=35	12	34,3	11	31,4	12	34,3
Рецидив полипа эндометрия, n=26	10	38,5	7	26,9	9	34,6
Всего с полипами эндометрия, n=61	22	36,1	18	29,5	21	34,4
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=49	22	44,9	17	34,7	10	20,4*1
Рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, n=31	12	38,7	10	32,3	9	29,0
Всего гиперплазии эндометрия без атипии, n=80	34	42,5	27	33,7	19	23,8*1
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	16	23,2	29	42,0	24	34,8
Всего с гиперплазией эндометрия, n=149	50	33,6	56	37,6	43	28,8

Примечание. * $p < 0,05$ – различие между группами статистически достоверно.

Рецидив ГЭ чаще был выявлен у женщин репродуктивного возраста (38,7% случаев), что на 9,7% больше в сравнении с группой женщин в менопаузе (29,0%) и на 6,4% больше, в сравнении с группой пациентов в перименопаузе (32,3% случаев).

Обратная тенденция выявлена в группе женщин с атипической ГЭ. Лидирующую позицию заняли женщины в перименопаузальном периоде, данная нозология была выявлена в 42% случаев. На втором месте оказались

женщины менопаузального периода, что составило 34,8%, и последнее место определено для женщин из группы репродуктивного периода – 23,2% случаев. Следует отметить, что в абсолютном большинстве случаев описанные изменения имели вид тенденций, то есть группы больных с учетом возрастных периодов женщин были репрезентативны.

Учитывая, что эндокринно-обменные нарушения в организме женщин влияют на развитие гиперпластических процессов в эндометрии, нами произведено изучение и оценка их возможного влияния на нарушения генетических и эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генома, в частности наличия MSI и метилирования гена ESR. В качестве фенотипических признаков гормонозависимого патогенетического варианта гиперпластических процессов и рака эндометрия нами выбраны следующие: менструальная функция, детородная функция, ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет [8, 13, 15, 38, 157,174].

При анализе менструальной функции учитывались регулярность, длительность кровотечения, объем кровопотери, пред- и постменструальные кровянистые выделения, альгодисменорея. Нормальный менструальный цикл был у 108 (51,4%), а нарушения были у 102 (48,6%) женщин.

Детородная функция оценивалась по наличию или отсутствию родов, то есть учитывали как первичное, так и вторичное бесплодие. Рожавшие женщины составили 72,9% случаев (153 пациентки), а с бесплодием были 27,1% (57 женщин).

Ожирение оценивалось при численном значении индекса массы тела (ИМТ) более 30 [15]. В группу исследования вошли женщины с I и II степенью ожирения, что составило 47,6% (100 женщин), у 52,4% (110 женщин) масса тела была в пределах нормы.

При анализе женщин с гипертонической болезнью в группу исследования вошли пациентки с гипертонической болезнью I и II стадии и с 1-й степенью артериальной гипертензии [86]. Данная патология встречалась в 27% случаев

(57 женщин), в 73% наблюдений (153 пациентки) нарушений артериального давления не было зафиксировано.

При анализе гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с сахарным диабетом мы включили больных с сахарным диабетом II типа, легкой степени тяжести, стадии компенсации. В эту группу вошло 16 женщин, что составило 7,6% случаев. У 194 пациенток (92,4% случаев) изучаемого заболевания в анамнезе не было.

Всем пациенткам было проведено лечение согласно приказу № 676 от 31.12.2004 г. МОЗ Украины [100]. При неатипической ГЭ гестагены системно получали 30 женщин (рис. 2.1.2), что составило 61,2%, локальное использование гестагенов (ВМС «Мирена» – ВМС-Л) было осуществлено у 15 женщин (30,6% случаев), агонисты ГнРГ применяли 4 пациентки, что составило 8,2% случаев.

Среди 30 женщин, обратившихся с рецидивом неатипической ГЭ, у 14 терапия проводилась системным приемом гестагенов, что составило (45,2%), ВМС-Л применялась у 4 пациенток (12,9%), агонисты ГнРГ использовали 5 женщин (16,1%), у 8 человек применялся метод абляции эндометрия, что составило 25,8%.

Обобщая вышеизложенное, мы пришли к следующим данным: при неатипической ГЭ системное применение гестагенов осуществлялось в 55% случаев, что практически в 2 раза больше по сравнению с использованием ВМС-Л. Такие методы лечения, как применение агонистов ГнРГ и абляция эндометрия, использовались почти одинаково: в 11,3 и 10,0% случаев соответственно.

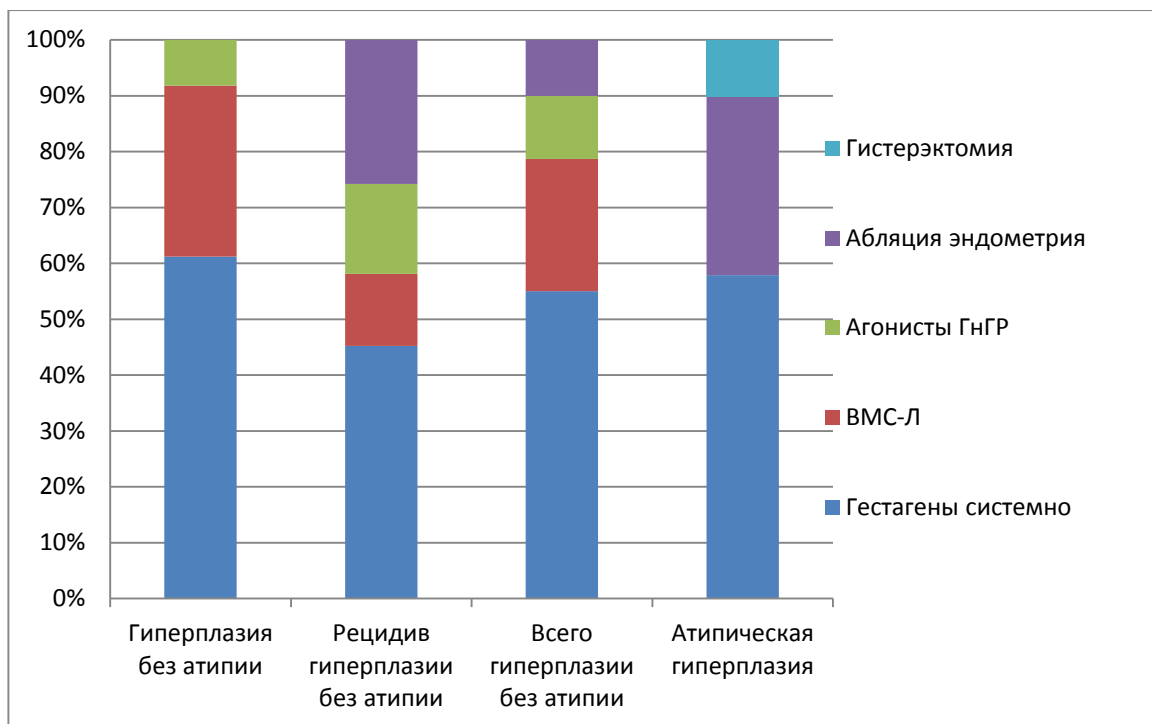


Рис. 2.1.2. Распределение больных с гиперплазией эндометрия в зависимости от метода лечения

В случае атипической ГЭ, которая была выявлена у 69 пациенток, наряду с паллиативными, органосохраняющими методами лечения, в ряде случаев приходилось радикализировать подход к терапии. В частности, гестагены системно применяли в 57,9% случаев (40 пациенток), абляция эндометрия производилась в 32,0% случаев (22 больных), процент гистерэктомий составил 10,1% (7 больных).

Распределение больных с ГЭ в зависимости от возрастного периода и метода лечения представлены в табл. 2.1.3. Такое распределение представлено нами в связи с тем, что выбор метода лечения зависел не только от патологии эндометрия, но и от возрастной принадлежности той или иной пациентки. При впервые выявленной неатипической ГЭ у 11 (22,4%) женщин репродуктивного возраста гестагены применялись системно.

Такая же схема использовалась у 9 (18,4%) женщин в перименопаузе и 10 (20,4%) женщин менопаузального периода. Внутриматочная система (ВМС-Л) применялась у 11 (22,4%) женщин репродуктивного возраста

и у 4 (8,2%) женщин перименопаузального периода. Агонисты ГнРГ принимали 4 (8,2%) пациентки перименопаузального периода.

Таблица 2.1.3.

**Распределение больных с гиперплазией эндометрия
в зависимости от возрастного периода и метода лечения**

Патология эндометрия	Метод лечения	Возрастной период					
		репродук- тивный		перимено- пауза		менопауза	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=49	Гестагены системно	11	22,4	9	18,4	10	20,4
	Гестагены локально (ВМС-Л)	11	22,4	4	8,2	—	—
	Агонисты ГнРГ	—	—	4	8,2	—	—
Рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, n=31	Гестагены системно	5	16,1	4	12,9	5	16,1
	Гестагены локально (ВМС-Л)	2	6,4	2	6,5	—	—
	Агонисты ГнРГ	3	9,8	2	6,5	—	—
	Абляция эндометрия	2	6,5	2	6,5	4	12,9
Всего гиперплазии эндометрия без атипии, n=80	Гестагены системно	16	20,0	13	16,3	15	18,7
	Гестагены локально (ВМС-Л)	13	16,3	6	7,5	—	—
	Агонисты ГнРГ	3	3,7	6	7,5	—	—
	Абляция эндометрия	2	2,5	2	2,5	4	5,0
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Гестагены системно	12	17,4	15	21,7	13	18,8
	Абляция эндометрия	4	5,8	13	18,8	5	7,3
	Гистерэктомия	—	—	1	1,5	6	8,7

В случае рецидива ГЭ подход к терапии становился более радикальным. Количество женщин, у которых гестагены применялись системно, уменьшилось. Данный метод терапии использовался у 5 (16,1%) пациенток репродуктивного возраста, 4 (12,9%) женщин периода перименопаузы и у 5 (16,1%) женщин из группы менопаузы. Пересмотрено и применение ВМС-Л. Она была введена всего 4 пациенткам: по равному количеству из группы женщин репродуктивного возраста (2 пациенткам – 6,5%) и группы перименопаузы (2 больным – 6,5% случаев). Несколько пересмотрен подход к выбору агонистов ГнРГ. Данный метод терапии был предложен и выполнен 3 женщинам репродуктивного возраста, что составило 9,8%, а также 2 женщинам из группы перименопаузы, что составило соответственно 6,5%.

Кроме вышеизложенных методов лечения, 8 женщинам была произведена абляция эндометрия. Женщин репродуктивного и перименопаузального возрастного периода было по 2 в каждой группе, что составило по 6,5% случаев. Женщин из группы менопаузы было 4, что составило 12,9% случаев.

Вынужденная радикализация в тактике лечения была при верифицированной атипической ГЭ. Гестагены системно применялись у 12 пациенток из группы репродуктивного возраста и 15 женщин перименопаузального периода, что составило по 17,4 и 21,7% случаев соответственно. При атипической ГЭ гестагены системно применили у 13 (18,8%) больных из группы менопаузы из-за выраженной сопутствующей патологии и невозможности на данном этапе провести хирургическое лечение.

Такой метод лечения, как абляция эндометрия, в группе женщин репродуктивного периода при атипической ГЭ применялся в 2 раза чаще, чем при неатипической ГЭ, что составило 5,8%. В группе же женщин перименопаузального возраста данный метод применялся в 7,5 раз чаще в сравнении с таковым при ГЭ без атипии, что составило 18,8% случаев.

Абляцию эндометрия при атипической ГЭ применили у 5 (7,3%) больных менопаузального возрастного периода: начальный диагноз был

рецидив ГЭ без атипии, но при выполнении абляции была взята биопсия, и окончательный диагноз оказался атипической ГЭ. От дальнейшего лечения больные отказались и находились под наблюдением.

Распределение больных с ГЭ без атипии в зависимости от возрастного периода и метода лечения в группе сравнения и исследуемых группах представлены в табл. 2.1.4. Следует уточнить, что поскольку только у трех в группе больных с ГЭ без атипии было сочетание метилирования гена ESR и фенотипа MSI+, анализ результатов лечения провести невозможно, мы проанализировали данные в группах пациенток с микросателлитной нестабильностью и эпигенетическим нарушением гена ESR. Как видно из представленных данных, методы лечения в группе сравнения и исследуемых группах в целом были сопоставимы, особенно у больных в перименопаузе и менопаузе. В репродуктивном возрасте имеются некоторые отличия в виде тенденций. В частности в группе сравнения несколько чаще ($p>0,05$) использовались гестагены системно, а также имели случаи применения абляции эндометрия, которых не было в исследуемых группах больных.

Оценивая методы лечения больных с гиперплазией эндометрия без атипии без учета возрастных периодов, следует отметить, что группы больных были репрезентативны. Во всех группах пациентов чаще использовались гестагены системно и реже всего абляция эндометрия. Следует уточнить, что на выбор метода лечения наибольшее влияние оказывали гистологические заключения, возрастной период и клинические особенности пациентов. Наличие особенностей MSI фенотипа или метилирования гена ESR на выбор метода лечения не влиял, а учитывался при оценке эффективности терапии.

Таблица 2.1.4.

**Распределение больных с гиперплазией эндометрия
без атипии в зависимости от возрастного периода и метода лечения
в группе сравнения и исследуемых группах**

Возрастной период	Вид лечения	Группы больных					
		Группа сравнения больных, n=54		Больные с наличием MSI, n=11		Больные с метилированием гена ESR, n=18	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Репродук- тивный	Гестагены системно	12	22,2	1	9,1	2	11,1
	Гестагены локально (ВМС-Л)	10	18,5	–	–	3	16,7
	Агонисты ГнРГ	2	3,7	1	9,1	1	5,5
	Абляция эндометрия	2	3,7	–	–	–	–
Перимено- пауза	Гестагены системно	9	16,7	2	18,2	3	16,7
	Гестагены локально (ВМС-Л)	2	3,7	1	9,1	2	11,1
	Агонисты ГнРГ	4	7,4	1	9,1	1	5,5
	Абляция эндометрия	1	1,9	–	–	1	5,5
Менопауза	Гестагены системно	11	20,4	4	36,3	3	16,7
	Абляция эндометрия	1	1,9	1	9,1	2	11,1
Всего	Гестагены системно	33	61,1	7	63,6	8	44,4
	Гестагены локально (ВМС-Л)	11	20,4	1	9,1	5	27,8
	Агонисты ГнРГ	6	11,1	2	18,2	2	11,1
	Абляция эндометрия	4	7,4	1	9,1	3	16,7

Распределение больных с ГЭ с атипией, получивших органосохраняющие методы лечения, в зависимости от возрастного периода и метода лечения в группе сравнения и исследуемых группах представлены в табл. 2.1.5.

Таблица 2.1.5

**Распределение больных с гиперплазией эндометрия с атипией,
получивших органосохраняющие методы лечения,
в зависимости от возрастного периода и метода лечения
в группе сравнения и исследуемых группах**

Возрастной период	Вид лечения	Группы больных							
		Группа сравнения больных, n=20		Больные с наличием MSI, n=10		Больные с метилированием гена ESR, n=22		Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR, n=10	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Репродуктивный	Гестагены системно	5	25,0	2	20,0	4	18,2	2	20,0
	Абляция эндометрия	3	15,0	1	10,0	2	9,1	—	—
Перименопауза	Гестагены системно	6	30,0	3	30,0	8	36,4	3	30,0
	Абляция эндометрия	3	15,0	2	20,0	3	13,6	2	20,0
Менопауза	Гестагены системно	3	15,0	1	10,0	2	9,1	1	10,0
	Абляция эндометрия	—	—	1	10,0	3	13,6	2	20,0
Всего	Гестагены системно	14	70,0	6	60,0	14	63,6	6	60,0
	Абляция эндометрия	6	30,0	4	40,0	8	36,4	4	40,0

Как видно из приведенных в таблице данных, из органосохраняющих методов лечения мы использовали гестагены системно и абляцию эндометрия. Оценивая частоту применения разных методов лечения у больных разных возрастных групп, можно отметить репрезентативность

групп, к особенностям можно отнести небольшое количество абляций. Во всех возрастных группах наиболее часто использовали гормонотерапию гестагенами системно.

Проводя анализ частоты применения в общей группе больных, то есть без учета возрастных периодов, нами отмечены сопоставимые показатели как при использовании гестагенов системно, так и применение абляции эндометрия. То есть в целом распределение больных с ГЭ с атипией в зависимости от применения органосохраняющих методов лечения в группе сравнения и исследуемых группах было сопоставимым, а группы репрезентативны.

После проведенного лечения больные находились под наблюдением от 36 до 48 мес, минимальный срок наблюдения составил 36 мес. Неудовлетворительным результатом лечения был признан в случаях диагностирования рецидива или прогрессии заболевания, подтвержденных морфологически.

У всех больных были изучены непосредственные результаты лечения. Критерием оценки эффективности лечения была длительность безрецидивного периода и частота возникновения рецидива.

2.2. Методы исследования

Обследование пациенток проводилось комплексно: сбор анамнеза, гинекологический осмотр, цитологическое исследование соскоба из цервикального канала, аспирата из полости матки, гистологическое исследование материала, УЗИ, гистерорезектоскопия, компьютерная томография органов малого таза и брюшной полости (по показаниям), определение наличия или отсутствия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (MSI) в ткани эндометрия, сыворотке крови.

Цитологические методы исследования мазков с шейки матки, цервикального канала (с экто- и эндоцервикса), полости матки проводили

в цитологических лабораториях ХОКПЦ, КЗОЗ «Харьковская городская поликлиника № 20», ХОКОЦ. При проведении анализа цитологического материала учитывался клеточный и ядерный полиморфизм, наличие и свойства ядрышек, ядерно-цитоплазматическое соотношение и наличие или отсутствие железистого компонента [50].

Гистологическое исследование включало изучение соскобов из полости матки, а также материала, полученного при гистероскопии (биопсия, резекция). Обработка материала и получение гистологических препаратов проводились в соответствии со стандартной методикой. Согласно классической гистологической методике обработки тканей, применяли фиксацию в 10% растворе нейтрального формалина, проводка по спиртам возрастающей концентрации, заливка в парафиновые блоки. После изготовления срезов толщиной 5–7 мкм, производилось их окрашивание гематоксилином и эозином, и по методу Ван-Гизона. При гистологическом исследовании учитывали характер патологического процесса и определяли митотический индекс и количество патологических митозов по методу Алова А. И. при различных формах ГЭ [2]. После просмотра препарата под микроскопом определяли гистологическую структуру полипов эндометрия. Гистологические исследования проведены в лабораториях ХОКПЦ и ХОКОЦ.

Ультразвуковое исследование.

УЗИ малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное) с комплексным использованием доплерографического исследования проведено всем пациенткам. Выполнено на ультразвуковом сканере TOSHIBA NEMIO SSA-580A с помощью конвексного датчика, частотой 3–5 МГц и с помощью трансвагинального датчика, частотой 6–8 МГц. УЗ-исследование сделано всем больным до начала лечения, после проведенных диагностических манипуляций как для верификации диагноза, так и для контроля (выскабливание полости матки, гистероскопия) в процессе лечения. Сроками обязательного исследования были 3, 6 и 12 мес.

Были проанализированы следующие сонографические симптомы – толщина эндометрия, его контуры, структура, эхогенность, наличие жидкости в полости матки, инвазии в миометрий, эндометриально-маточный индекс, пиковая систолическая скорость (ПСС) и индекс резистентности (ИР) кровотока, а также максимальная скорость венозного кровотока (МСВК).

Наиболее значимыми эхографическими признаками атипичской ГЭ в репродуктивном возрасте были такие: увеличение толщины, неоднородность внутренней структуры, нечеткость и неровность наружного контура М-эхо, размытость границы эндометрия и миометрия, увеличение эндометриально-маточного индекса, увеличение количества цветowych сосудистых сигналов в эндометрии по мере нарастания стадии рака в режиме энергетического доплера.

У женщин в менопаузе наиболее характерными ультразвуковыми симптомами ГЭ с атипией были такие: наличие жидкости в полости матки в сочетании с пристеночными мелкими полиповидными образованиями, неравномерное утолщение стенки эндометрия, регистрация кровотока в субэндометриальной зоне.

Гистерорезектоскопия и абляция эндометрия.

Гистероскопическому обследованию были подвержены пациентки с целью: морфологической верификации диагноза (39 больных – 17,7% случаев); лечебного применения (резекция, абляция эндометрия – 47 пациенток – 100,0% случаев) и контроля (с биопсией) после проведенной терапии (74 больных – 46,5%). В остальных случаях использовалось фракционное диагностическое выскабливание полости и цервикального канала: для морфологической верификации диагноза (181 больная – 82,3%) и контроля (85 больных – 53,5%).

Гистерорезектоскопия проводилась на базе ХОКОЦ с использованием гистероскопа модели 103 АС, в котором применялась система с постоянной подачей и оттоком жидкости (Continuous flow). В качестве расширяющей среды использовался 5% раствор глюкозы.

После предварительного расширения цервикального канала расширителями Гегара до № 9–9,5, телескоп помещали в корпус гистероскопа и фиксировали запирающим замком. К гистероскопу присоединяли гибкий световод с источником света, проводник, соединяющий прибор со средой для расширения полости матки, и видеокамеру. Перед введением гистероскопа в полость матки проверяли подачу жидкости, предназначенной для расширения полости матки, включали источник света и фокусировали камеру. Давление в полости матки контролировалось на уровне 40–100 мм рт. ст. Жидкость, оттекающую через кран оттока или расширенный цервикальный канал, собирали и постоянно измеряли ее объем. Потери жидкости не должны превышать 1 500 мл.

Гистероскоп вводили в цервикальный канал и под контролем зрения постепенно продвигали внутрь. Выжидали время, необходимое для достаточного расширения полости матки. Ориентирами, позволяющими убедиться, что гистероскоп находится в полости, служат устья маточных труб.

Сначала гистероскоп вводили с полуоткрытым краном для притока жидкости и полностью открытым краном для оттока. При необходимости эти краны частично закрывали или полностью открывали для регулирования степени растяжения полости матки и улучшения видимости. Поочередно тщательно осматривали все стенки полости матки, область устьев маточных труб, а на выходе – цервикальный канал. При осмотре обращали внимание на цвет и толщину эндометрия, его соответствие дню менструально-овариального цикла, форму и величину полости матки, наличие патологических образований и включений, рельеф стенок, состояние устьев маточных труб.

В своей работе для удаления полипов мы использовали петлевую резекцию (выходная мощность генератора в режиме резки 120 Вт), а для абляции эндометрия применяли коагуляцию шариковым электродом (выходная мощность генератора в режиме коагуляции 90 Вт). Учитывая то, что резекция петель сопровождается более высокой скоростью интравазации

диэлектрической жидкости, расширяющей полость матки, нами выработана следующая тактика вмешательства:

- при полипах, размер которых не превышает 2–2,5 см и имеется визуальный доступ к стенкам матки, сначала производили абляцию слизистой оболочки, после которой резко замедляется скорость интравазации, а затем резецировали полип.

- при крупных размерах полипов на первом этапе осуществляли резекцию полипа, а абляцию производили на втором этапе через две недели после получения результатов гистологического исследования резецированных частей полипа.

Данная тактика обеспечивает наименьший объем интравазации в ходе операций и снижает риск развития связанных с ней осложнений.

Абляция эндометрия у пациенток проводилась методом коагуляции шариковым электродом. Исследование глубины воздействия высокочастотного электрического тока в режиме коагуляции показало, что глубина деструкции составляет 4–5 мм. Учитывая, что атрофичный эндометрий имеет толщину около 1 мм, коагуляция шариковым электродом диаметром в 3 мм обеспечивает надежную и равномерную деструкцию всех слоев атрофичного эндометрия с 2–3 мм подлежащего слоя миометрия.

Метод резекции ткани эндометрия применяется нами с целью удаления оставшихся частей полипов и их ножек с глубоким (до 4 мм) иссечением стенки матки. Следует подчеркнуть, что метод резекции связан с высоким риском перфорации стенки матки, ранения маточных сосудов и избыточной интравазации жидкости диэлектрика, расширяющей полость матки. Трубные углы и устья труб (зона наибольшей пролиферативной активности эндометрия) обрабатывались только шариковым электродом в режиме коагуляции, так как толщина стенок в этой области не превышает 3–4 мм.

При обнаружении очаговой патологии эндометрия проводили прицельную биопсию с помощью биопсийных щипцов, проведенных через операционный канал гистероскопа.

Ожирение и избыточный вес определяли по индексу массы тела – это значение квадратного корня из произведения массы и роста. Значения индекса массы тела: недостаток веса – менее 18,5; норма 18,5–24,9; избыточный вес 25,0–29,9; ожирение – более 30 [15].

Все пациентки с патологией эндометрия были разделены на группы по признаку наличия или отсутствия метилирования гена ESR и MSI.

У всех больных были изучены непосредственные результаты лечения. Критериями оценки эффективности лечения были длительность безрецидивного периода, частота возникновения рецидива.

Определение наличия эпигенетических нарушений (метилирования) гена ESR было проведено у всех 210 больных. Исследуемую сыворотку крови замораживали (до -10– -18°C). Следующим этапом исследования было выделение ДНК, для чего из ткани получали гомогенизат, к которому добавляли протеиназу, и инкубировали 12 ч при 37°C. Затем производили экстракцию ДНК и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) при помощи программированного термоциклера фирмы «Techne» с использованием термофильной ДНК-полимеразы (НПО «Ферментас», г. Вильнюс). Для определения метилирования промоторной области гена ESR, ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Поиск сайтов рестрикции осуществлялся с помощью программы «WIN-SUN».

Выделение ДНК из биологических образцов. Выделение ДНК из образцов проводили фенольным методом с предварительной обработкой протеиназой К. В исследуемый образец добавляли 20 мкл раствора протеиназы К (100 мкг/мл), перемешивали и инкубировали ночь при 56°C. Экстракцию белков из лизата проводили фенолом, уравновешенным буфером (50 mM Трис, pH-8,0, 10 mM EDTA). После центрифугирования 1 мин при 10 000 об/мин, верхнюю (водную) фазу переносили в новую пробирку. Добавляли равный объем хлороформа. Встряхивали и центрифугировали 1 мин при 10 000 об/мин. Верхнюю фазу переносили в новую пробирку. Добавляли 1/10 объема раствора 3 M ацетата натрия, pH 5,3 и 2 объема охлажденного до

-20°C 96% этанола. Инкубировали 2 ч при -20°C. После центрифугирования осторожно удаляли супернатант. Осадок подсушивали при комнатной температуре. Для хранения выделенную ДНК растворяли в воде и хранили при -70°C.

Бисульфитная модификация ДНК из биологических образцов для последующих метилспецифических ПЦР генов. В основе метода метилспецифической ПЦР лежит бисульфитная обработка анализируемой ДНК, приводящая к конверсии незащищенных метильной группой оснований цитозина в урацил и сохранении защищенного метильной группой 5-метилцитозина с последующей ПЦР со специфичными к модифицированной последовательности праймерами. Учитывая, что белки могут экранировать основания цитозина и препятствовать бисульфитной конверсии цитозина в урацил, использовали только препараты ДНК, выделенные с применением протеиназы для исключения ложно-положительных результатов.

Реакция бисульфитирования проходит только на одонитевых фрагментах ДНК, для этого ДНК денатурируют в щелочной среде. Образец ДНК, разведенный в деионизованной воды, денатурировали добавлением раствора NaOH с конечной концентрацией NaOH – 0,3 М. Инкубировали 25 мин при 37°C.

Бисульфитную конверсию проводили добавлением (в соотношении с пробой 1:10) 2 М метабисульфита натрия (NaHCO_3), pH 5.0 и 12 мкл 10 мМ гидрохинона. Смесь инкубировали 12 ч при 50°C. Очистку модифицированной ДНК проводили сорбцией на мелкопористом стеклянном порошке фирмы Sigma. Использовали 2 объема лизирующего буфера (6 М гуанидинизотиоционат, 0,05 М трис HCl pH 5,0). Добавляли 10 мкл 10% суспензии сорбента. Оставляют пробирку при комнатной температуре на 10 мин, регулярно встряхивая пробирку для предотвращения оседания сорбента. После осаждения сорбента кратковременным центрифугированием при 1000 об/мин отбирали супернатант. Дважды выполняли промывку 70% этанолом для отмывки от солей, добавляя к осадку 200 мкл 70%-ного

этанола, встряхивали для образования равномерной взвеси. После промывки сорбент подсушивали на воздухе в течение 20 мин. Добавили к осадку 50 мкл ТЕ-буфера и после перемешивания инкубировали 10 мин при 56°C. После осаждения сорбента (1 мин при 10 000 об/мин), переносили супернатант, содержащий препарат ДНК, в другую пробирку.

Для очистки от сульфонов образцы ДНК инкубируют в 0,3 М NaOH 15 мин при 37°C. В смесь добавляли 20 мкл раствора 10 М ацетата аммония с pH 7,0, 1 мкл раствора 0,2%-ного гликогена и 200 мкл 96%-ного этанола. После инкубации 1 ч при -20°C центрифугировали 10 мин при 10 000 об/мин. Осадок промывали 200 мкл 70%-ного этанола, подсушивали при комнатной температуре и растворяли в 50 мкл ТЕ буфера. До дальнейшего использования образца хранились при -70°C.

Метилспецифическая полимеразная цепная реакция (МС-ПЦР). МС-ПЦР использовали для амплификации анализируемых последовательностей гена ESR. ПЦР проводили в аппарате «Терцик» по следующей общей схеме: к 5 мкл образца ДНК добавляли 20 мкл буфера для ПЦР (содержащего 20 мкМ каждого дезоксирибонуклеотидтрифосфата, по 100 мкМ праймера, 2 mM MgCl₂, 2 ед. термофильной ДНК-полимеразы).

Для проведения МС-ПЦР используются режимы и праймеры для метилированной и неметилированной формы каждого анализируемого гена.

Ген – ESR. Для метилированной последовательности: ESR-mf

1. 94°C 1 мин.
2. 65°C 1 мин.
3. 72°C 1 мин.

Для неметилированной последовательности:

1. 94°C 1 мин.
2. 65°C 1 мин.
3. 72°C 1 мин.

После амплификации образец наносили на 1,5% агарозный гель и проводили электрофорез в течение 30 мин. Гель окрашивали бромистым этидием в течение 15 мин и оценивали результат просматриванием геля на трансиллюминаторе. Детекция метелирования гена ESR представлена на рис. 2.2.1.

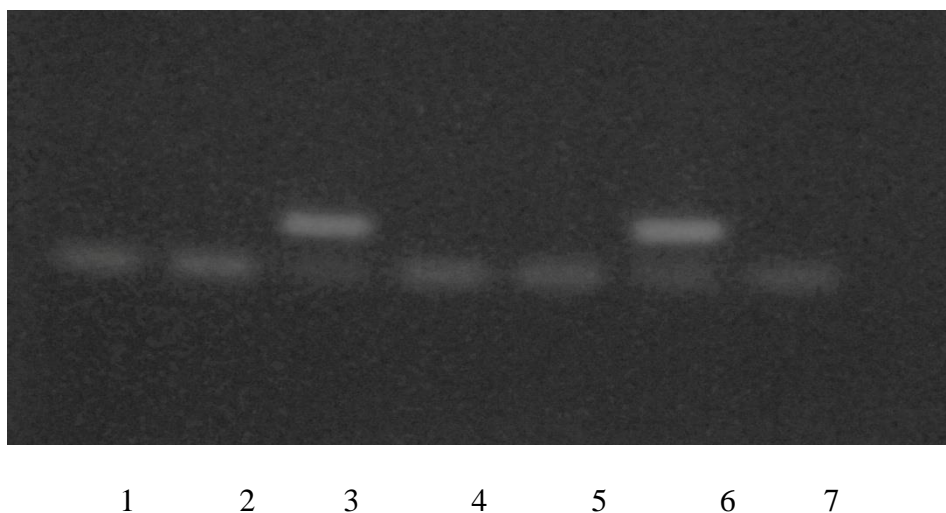


Рис. 2.2.1. Метилспецифическая ПЦР на метилирование ДНК гена ESR образцов сыворотки крови:

верхняя полоса – наличие метилированной ДНК

нижняя полоса – наличие неметилированной ДНК

Определение наличия МСН проводили у всех пациенток с ГЭ в ткани эндометрия, буккальный эпителий использовали для сравнения. Для определения МСН использовали стандартную панель маркеров (исследование в локусах, содержащих моно- и динуклеотидные повторы и картированных в разных локализациях: BAT-25 (в локусе 4q12), BAT-26 (2p16), D2S123 (2p16-p21), D5S346 (5q21-q22) и D17S250 (17q11.2-q12).

Полученный материал замораживали до $-10-18^{\circ}\text{C}$ [50].

Для получения ДНК из тканевого материала (эндометрия) достаточного молекулярного веса и необходимой степени чистоты использовали следующий метод выделения ДНК. Ткань эндометрия измельчали глазными ножницами и затем гомогенизировали, растиранием со стеклом. Добавляли протеиназу К

до концентрации 50 мкг/мл и SDS до 0,5%. Инкубировали 12 ч при 37°C. Доводили объем образца до 5 мл раствором 10 mM трис-ЭДТА, pH 8,0 и последовательно проводили экстракцию ДНК равными объемами фенола, смеси фенол-хлороформ и хлороформом. К образцу добавляли 1/10 объема 5 M ацетата натрия, pH 5,3, перемешивали и осаждали ДНК 2,5 объемами холодного 96% этанола, выдерживая образец 30 мин. при температуре - 70°C. Пробу центрифугировали 15 мин с ускорением 12 000 об/мин. Высушивали осадок ДНК на воздухе и растворяли в 200 мкл 10 mM трис-ЭДТА, pH 8,0. Качество выделенной ДНК проверяли электрофорезом в 1,5% агарозном геле с визуализацией этидием бромидом. Выделенную ДНК хранили при -20°C.

Выделение геномной ДНК (из Buccal epithelial, сыворотки крови) производили с использованием готового набора для выделения ДНК НПО «Силекс М» (Россия), согласно инструкции производителя.

ПЦР проводили по стандартной схеме при помощи программируемого термоциклера «Терцик-2» ООО «ДНК – Технология», Россия.

Используемые праймеры для микросателлитной последовательности BAT-26: 5'-TGA CTA CTT' TGG ACT TCA GCC-3'

5'-AAC CAT TCA ACA TTT TTA ACC C-3',

и для BAT-25: 5'-TCG CCT CCA AGA ATG TAA GT-3'

5'-TCT GCA TTT TAA CTA TGG CTC-3'.

Реакционная смесь содержала 50 mM KCl, 10 mM трис-HCl pH 8,4, по 5 пМ праймеров, 2,5 mM MgCl₂, 200 мкММ dNTP, 10% DMSO, 5 mM меркаптоэтанол и 2 единицы термофильной ДНК-полимеразы (компания «СИНТОЛ», Россия). Затем добавляли каплю вазелинового масла, прогревали смесь при 95°C в течение 10 мин и проводили 33 цикла с параметрами: денатурация (95°C – 30 с'), отжиг и элонгация (55°C – 30 с'), финальную инкубацию проводили при 72°C в течение 10 мин.

Результаты ПЦР оценивали в 8% полиакриламидном геле (ПААГ) с последующим окрашиванием в растворе бромистого этидия с концентрацией 1 мг/мл, в качестве маркера молекулярного веса использовали ДНК плазмиды (рис 19) гидролизованную ферментом Нра II.

Для детекции результатов теста на MSI, образцы после проведения ПЦР анализировались в 6% ПААГ, содержащим 7 М мочевины. Электрофорез проводили в течение 2 часов. Окрашивание проводили красителем этидием бромидом (рис. 2.2.2).

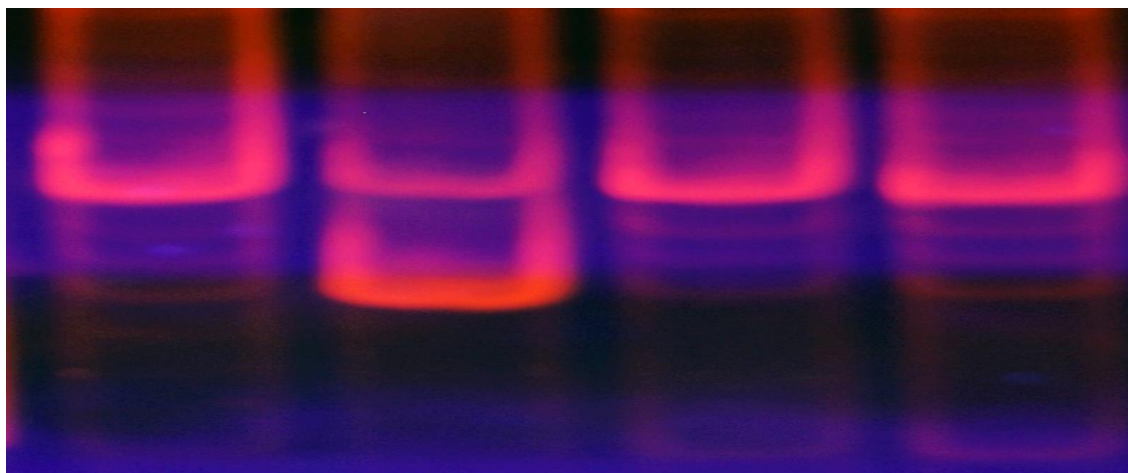


Рис. 2.2.2. Образец наличия MSI по маркеру BAT 25:

1 – образец сравнения буккальный эпителий;

2 – образец ткани опухоли.

Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использовалась формула:

$I = \frac{m}{h^2}$, где: m – масса тела в килограммах; h – рост в метрах, измеряется в кг/м² [15].

Методы статистической обработки данных.

Полученный в результате исследования цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием непараметрического критерия χ^2 программы Statistica 6.0 [91].

Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star фирмы «Carl Zeiss» с помощью фотоаппарата Canon PowerShot A550.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

РАЗДЕЛ 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА, МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНА ESR И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПОЛИПАМИ И ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Нами была обследована 61 пациентка с полипами эндометрия. Исследуемых больных разделили на 2 группы: 1-я группа имела впервые выявленный полип (35 пациенток), 2-я – рецидив заболевания (26 женщин). Оценивая частоту наличия MSI у больных с полипами и рецидивирующими полипами эндометрия (рис. 3.1.1), нами отмечено две особенности.

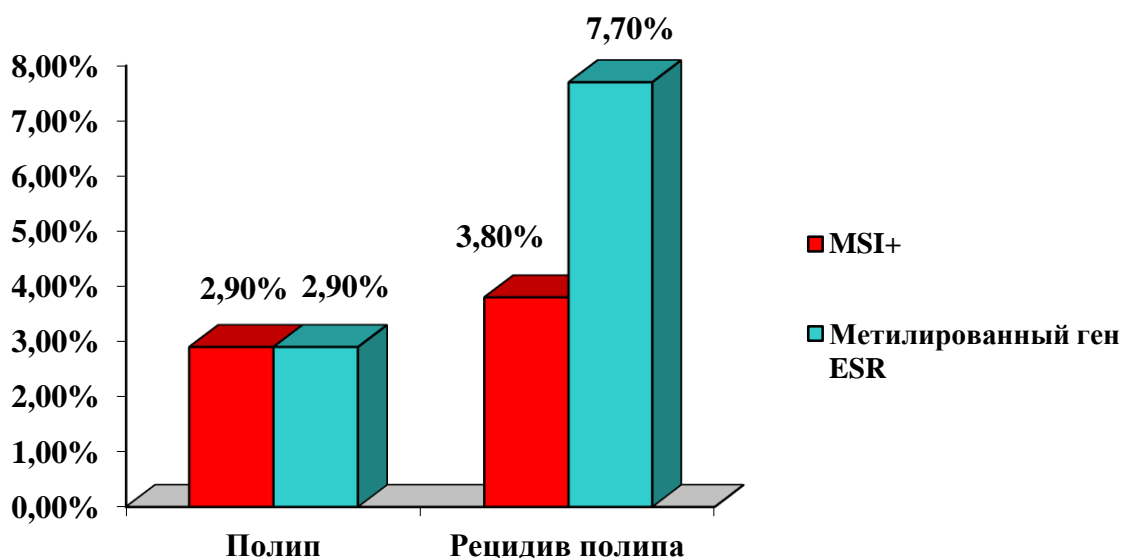


Рис. 3.1.1. Частота наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и рецидивирующими полипами эндометрия

Во-первых, данный тип генетических нарушений встречался редко как у больных с впервые диагностированным полипом эндометрия (2,9% случаев),

так и при его рецидиве – 3,8% случаев). Во-вторых, частота MSI+ в обеих группах больных практически не отличалась.

Анализируя наличие метилирования гена ESR у обеих групп пациентов с полипами эндометрия (рис. 3.1.1.) мы получили следующие данные – в 1-й группе частота метилирования составила 2,9%, во 2-й группе – 7,7% соответственно, что позволяет судить о тенденции к увеличению частоты эпигенетического нарушения гена ESR при рецидивировании полипа эндометрия.

Таким образом, проведенный анализ показал малую частоту наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и рецидивирующими полипами эндометрия. Полученные нами данные указывают на то, что между развитием полипов эндометрия и их рецидивированием с одной стороны и наличием микросателлитной нестабильности генома и метилированием гена ESR с другой, корреляции не прослеживается.

Учитывая значительный рост доброкачественной и злокачественной патологии, связанной с эндометрием, изучение новых молекулярно-генетических маркеров с достаточной чувствительностью для использования их как прогностических критериев при ГЭ является в настоящее время одним из приоритетных направлений диагностики. Нами проведено исследование метилирования гена ESR в группах пациенток с различными вариантами ГЭ с целью поиска новых критериев, прогнозирующих дальнейшее течение ГЭ, то есть для определения риска малигнизации. В процессе выполнения настоящего исследования нами проведено изучение, оценка и сравнительный анализ показателей геномных изменений у больных с различными гиперпластическими процессами эндометрия в зависимости от гистологического типа гиперплазии; наличия разных вариантов эндокринно-обменных нарушений и данных ультразвукового исследования. Для изучения частоты наличия MSI и метилирования исследуемого гена ESR в зависимости от вида гиперпластического процесса больные разделены на 3 группы: 1-я группа – пациентки с гиперплазией эндометрия без атипии; 2-я группа – больные

с рецидивирующей гиперплазией без атипии и 3-я группа – больные атипической ГЭ (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с гиперплазией эндометрия**

Патология эндометрия	MSI +		Метилирование гена ESR	
	абс.	%	абс.	%
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=49	5	10,2	6	12,2
Рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, n=31	6	19,4	12	**1 38,7
Всего гиперплазии эндометрия без атипии, n=80	11	13,8	18	22,5
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	20	*2 **1;3 30,0	32	**1;3 46,4

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различие между группами статистически достоверно.

Оценка данных частоты наличия MSI у больных с ГЭ без атипии (табл. 3.1.1), показала, что данный тип генетических нарушений встречается достаточно часто – у каждой десятой больной. У больных с рецидивом гиперплазии частота микросателлитной нестабильности генома встречалась в 1,9 раза чаще ($p > 0,05$) – у каждой пятой больной. В общей группе пациенток, имеющих ГЭ без атипии, частота MSI+ составила 13,8%. То есть полученные данные указывают на определенную корреляцию между типом гиперпролиферативного процесса без атипии в эндометрии (первичный или рецидив) и развитием микросателлитной нестабильности.

Анализ наличия MSI+ у пациенток с атипической гиперплазией показал высокую частоту данного типа генетического нарушения – 30% случаев. Следует отметить, что фенотип MSI+ у больных анализируемой

группы встречался достоверно чаще в сравнении со всеми типами ГЭ без атипии.

При анализе данных о частоте метилирования гена ESR (табл. 3.1.1) установлено, что при гиперплазии без атипии этот показатель достоверно ниже соответствующего значения больных с атипической гиперплазией: (12,2% больных в сравнении с 46,4% случаев, $p < 0,01$).

Следует отметить, что у больных с рецидивом ГЭ частота эпигенетических нарушений гена ESR (38,7%), так же как и у больных с атипической ГЭ, была достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе больных с гиперплазией без атипии.

Обращает на себя внимание тот факт, что при атипической ГЭ метилирование гена ESR выявлено в 2 раза чаще, чем в случаях гиперплазии без атипии: 22,5% в группах больных с гиперплазией без атипии (выявленной впервые и рецидивирующей) и 46,4% – у пациенток с атипической ГЭ ($p < 0,01$).

В ходе проведения исследования установлено, что у больных с наличием рецидива ГЭ показатель частоты встречаемости метилирования гена ESR не имеет принципиального отличия (38,7%) от аналогичного показателя группы больных с атипической ГЭ (46,4% больных, $p > 0,05$).

Таким образом, анализируя вышеизложенное, выявлено, что частота наличия MSI у больных с ГЭ без атипии (10,2%), с рецидивом гиперплазии (19,4%) и общей группе пациенток, имеющих ГЭ без атипии (13,8% случаев) не позволяет говорить о ведущей роли данного типа генетических нарушений в развитии гиперпролиферативных процессов в эндометрии, не сопровождающихся атипией клеток. Однако полученные данные позволяют предположить, что отсутствие длительного клинического эффекта в стандартной гормональной терапии, которая применялась у пациенток с ГЭ без атипии, и повторное развитие данной патологии в эндометрии связано и с наличием MSI+ фенотипа. При изучении частоты эпигенетических нарушений гена ESR установлена зависимость от патологии эндометрия:

в группе больных с ГЭ метилирование гена выявлено у каждой восьмой больной; в группе с рецидивом ГЭ данный признак встречается у трети больных, а при атипической ГЭ – почти в половине случаев наблюдения. Следовательно, по мере усугубления гиперпластических процессов в эндометрии частота эпигенетических нарушений гена ESR достоверно возрастает. Кроме того, нами установлено, что частота наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с ГЭ является достаточно частым нарушением и имеет достоверную корреляцию с развитием в эндометрии атипии.

Известно, что эндокринно-обменные нарушения в организме женщин влияют на развитие гиперпластических процессов в эндометрии. В этой связи нами произведено изучение и оценка их возможного влияния на нарушения генетических и эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генома, в частности наличия MSI и метилирования гена ESR. В качестве признаков гормонозависимого патогенетического варианта гиперпластических процессов и рака эндометрия нами выбраны следующие: менструальная функция, детородная функция, ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Данные о частоте наличия MSI и эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от нарушения менструальной функции представлены в табл. 3.1.2. Проведенные нами исследования показали, что маточные кровотечения отмечены у 102 из 210 обследуемых больных, что составило 48,6%.

При обследовании женщин, имеющих нарушение менструальной функции в сочетании с полипами эндометрия, наличия MSI нами выявлено не было, а в случае отсутствия нарушения менструальной функции частота встречаемости микросателлитной нестабильности генома составила 3,9%.

У пациенток, имеющих гиперпластические процессы эндометрия без атипии, частота встречаемости MSI при нарушении менструальной функции имеет тенденцию к увеличению (16,3%) в сравнении с отсутствием таковой (9,7%). Аналогичная тенденция отмечена у больных с атипической ГЭ:

частота встречаемости MSI+ фенотипа возрастала в случае сочетания патологии эндометрия с нарушением менструальной функции (32,6% и 23,1% соответственно).

Таблица 3.1.2.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с полипами и гиперплазией эндометрия
в зависимости от нарушения менструальной функции**

Патология эндометрия	Нарушения менструальной функции	MSI+		Метилированный ген ESR	
		абс.	%	абс.	%
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=10	-	-	-	-
	Нет n=51	2	3,9	3	5,9
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=49	8	16,3	14	28,6
	Нет n=31	3	9,7	4	12,9
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=43	14	32,6	24	55,8
	Нет n=26	6	23,1	8	* 30,8

Примечание. * $p < 0,05$ – различие в пределах группы в зависимости от нарушения менструальной функции статистически достоверны.

Сбор анамнеза у женщин, имеющих полипы эндометрия, выявил нарушение менструальной функции в 14,9% случаев. В группе женщин, не имеющих нарушения менструальной функции, частота нарушения функции исследуемого гена была незначительной и составила 5,9% случаев. В группе пациенток с полипами эндометрия, сопровождающихся клиникой нарушения

менструальной функции, наличие эпигенетических нарушений гена ESR выявлено не было. Однако небольшое количество пациенток данной группы не позволяет говорить об отсутствии связи между анализируемыми критериями.

У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия без атипии частота метилирования гена ESR (22,5%) была выше, чем у больных с полипами эндометрия (4,9%, $p < 0,01$).

Анализ частоты эпигенетических нарушений исследуемого гена ESR в группе больных с гиперпластическими процессами эндометрия без атипии показал, что в случаях отсутствия нарушений менструальной функции отмечается тенденция к снижению частоты нарушений экспрессии гена ESR: 28,6% в случаях наличия у пациенток маточных кровотечений и 12,9% при ненарушенной менструальной функции.

У пациенток с атипической ГЭ в случаях нарушения менструальной функции отмечается достоверное повышение частоты метилирования гена ESR (55,8%) в сравнении с отсутствием таковой (30,8%).

Таким образом, проведенный анализ частоты наличия MSI и эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами и ГЭ в зависимости от нарушения менструальной функции не выявил достоверной связи ни у пациенток с полипами, ни у женщин с ГЭ без атипии и, следовательно, не может быть использован как достоверный клинический показатель. Достоверная связь между исследуемыми критериями была выявлена нами только в группе больных с атипической гиперплазией и касалась нарушения функции гена ESR. Однако при данной патологии в эндометрии трудно говорить о первичности причин, характеризующих клинику заболевания. И, вероятнее всего, атипическая ГЭ сопровождается нарушением менструальной функции у женщин, а не нарушения менструальной функции, в совокупности с другими причинами, приводят к развитию MSI, метилированию гена ESR и атипии в эндометрии. В то же время следует признать наличие четкой тенденции к большей частоте встречаемости фенотипа MSI+ и нарушения экспрессии гена ESR у всех пациенток

с гиперпролиферативными процессами в эндометрии. Это, вероятнее всего, связано с гормональным аспектом данной проблемы. В частности, гормональные нарушения характерны для женщин с нарушенной менструальной функцией, следовательно, гормональный фактор может быть причиной развития MSI и метилирования гена ESR. В то же время при полипах эндометрия отмечена обратная тенденция – исследуемые генетические нарушения были отмечены у пациенток с отсутствием нарушения менструальной функции. То есть при полипах и гиперплазиях эндометрия на молекулярном уровне прослеживается разная причинно-следственная связь.

При изучении зависимости частоты встречаемости MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и различными вариантами гиперпластических процессов в эндометрии установлена различная зависимость от нарушения детородной функции (табл. 3.1.3).

Из 210 исследуемых женщин у 23 в анамнезе было выявлено бесплодие, что составило 11% случаев.

У пациенток с полипами эндометрия и бесплодием в анамнезе выявлено достоверное увеличение показателя частоты MSI (20,0%) в сравнении с женщинами, выполнившими репродуктивную функцию (1,8%).

Проводя анализ данных у пациенток, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии без атипии, выявлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости MSI у женщин, страдающих бесплодием. Так, частота фенотипа MSI+ у нерожавших женщин была практически в 3 раза выше, а показатели составили 33,3 и 11,3% соответственно у рожавших больных с ГЭ без атипии.

Достоверная закономерность выявлена и при атипической ГЭ: при бесплодии частота встречаемости MSI составила 44,4% случаев, а при наличии родов в анамнезе – 26,7% ($p < 0,01$).

Анализ данных о частоте эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами эндометрия показал, что нарушение экспрессии исследуемого гена было характерно только для рожавших женщин.

Таблица 3.1.3.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с полипами и гиперплазией эндометрия
в зависимости от нарушения детородной функции (бесплодия)**

Патология эндометрия	Бесплодие	MSI +		Метилированный ген ESR	
		абс.	%	абс.	%
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=5	1	20,0±	—	—
	Нет n=56	1	1,8	3	5,4
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=9	3	33,3	4	44,4
	Нет n=71	8	11,3	14	** 19,7
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=43	4	44,4	7	77,8
	Нет n=60	16	26,7	25	** 41,7

Примечание. ** $p < 0,01$ – различие в пределах группы в зависимости от нарушения детородной функции статистически достоверны.

В группах больных с ГЭ выявлена четко выраженная зависимость – нарушение функции исследуемого гена было выявлено чаще у пациенток с бесплодием. В частности, в группе больных с ГЭ без атипии частота метилирования гена ESR при бесплодии была в 2,3 раза выше, чем у пациенток с наличием родов в анамнезе: при бесплодии в 44,4% случаев, а при отсутствии нарушений детородной функции – в 19,7% случаев ($p < 0,01$). При атипической гиперплазии выявлена достоверная закономерность

аналогичной направленности: при бесплодии частота встречаемости метилирования гена ESR составила 77,8%, при отсутствии нарушений фертильности – 41,7%.

Таким образом, анализируя изложенное выше, можно провести закономерную параллель между наличием бесплодия у больных и частотой встречаемости MSI во всех трех группах исследуемых нозологий. Проведенный анализ частоты эпигенетических нарушений гена ESR у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от нарушения детородной функции также позволил выявить достаточно четкую зависимость только у больных с ГЭ. Прослеженная зависимость заключается в большей частоте нарушений функции гена ESR у пациенток с бесплодием. Это может быть связано с особенностями гормонального статуса, обусловленного отсутствием беременности, лактации и связанным с ними длительным влиянием прогестерона на гормонозависимые органы и ткани.

Кроме того, как у пациенток с полипами, так и больных с гиперпластическими процессами эндометрия отмечены тенденции одинаковой направленности: исследуемые генетические нарушения были более характерны для пациенток с бесплодием. То есть при полипах и гиперплазиях эндометрия у нерожавших прослеживается одинаковая причинно-следственная связь с фенотипом MSI+ и развитием метилирования гена ESR, регулирующего функцию рецепторов эстрогена.

Проводя анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии, связанной с эндокринно-обменными нарушениями, нами выявлено наличие ожирения в 47,6% случаев (100 больных). Данные о частоте наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия ожирения представлены в табл. 3.1.4. Анализ полученных нами данных показал, что фенотип MSI+ был выявлен только у женщин с полипами эндометрия, имеющими избыточный вес. В то же время абсолютное большинство пациенток данной группы (80%) не имело ожирения и нарушений генома в виде микросателлитной нестабильности.

Учитывая, что MSI отмечено всего у 2 пациенток из 61 обследуемой, вероятно, у больных с полипами эндометрия между анализируемыми критериями (ожирение и наличие MSI) нет причинно-следственной связи.

Таблица 3.1.4.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с полипами и гиперплазией эндометрия
в зависимости от наличия ожирения**

Патология эндометрия	Ожирение	MSI+		Метилированный ген ESR	
		абс	%	абс	%
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=12	2	16,7	1	8,3
	Нет n=49	—	—	2	4,1
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=46	9	19,6	13	26,5
	Нет n=34	2	5,9**	5	** 14,7
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=42	16	38,1	25	59,5
	Нет n=27	4	14,8	7	** 25,9

Примечание. ** $p < 0,01$ – различие в пределах группы в зависимости от наличия ожирения статистически достоверны.

Анализируя полученные данные в группе пациенток, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии, выявлены статистически достоверные различия в частоте встречаемости MSI в зависимости от наличия ожирения. В обеих группах больных отмечена четкая закономерность к большей

частоте наличия микросателлитной нестабильности генома при наличии у женщин избыточной массы. Так, частота фенотипа MSI+ у больных с ожирением была выше в 3,3 раза ($p<0,01$) в группе с ГЭ без атипии и 2,6 раза выше ($p<0,01$) при наличии в гиперплазированной эндометрии атипии. Большая зависимость фенотипа MSI+ от ожирения у пациенток с ГЭ без атипии в сравнении с атипической гиперплазией, с нашей точки зрения, обусловлена меньшей частотой встречаемости данного типа генетических нарушений при гиперпластических процессах в эндометрии без атипии.

При оценке частоты эпигенетических нарушений у больных с патологическими процессами эндометрия и наличием ожирения метилирование гена ESR нами выявлено в 8,3% случаев при наличии полипов эндометрия; в 26,5% случаев при гиперплазии эндометрия; и в 59,5% случаев при атипической ГЭ. Данные представлены в табл. 3.1.4. При сопоставлении частоты эпигенетических нарушений гена ESR у больных с одной патологией в зависимости от наличия или отсутствия ожирения нами установлена повышение частоты встречаемости данного признака во всех группах больных с повышенной массой тела, что составило при наличии полипов эндометрия в 2 раза ($p>0,05$), при ГЭ в 1,8 раза ($p<0,01$), при атипической гиперплазии в 2,3 раза ($p<0,01$) соответственно.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что как полипы, так и ГЭ у пациенток с избыточной массой тела сопровождаются более частым развитием микросателлитной нестабильности генома и эпигенетическим нарушением гена ESR. Причем у пациенток с ГЭ как с атипией, так и без атипии исследуемые генетические нарушения имеют достоверную связь с наличием у пациенток ожирения. В то же время у больных с полипами эндометрия нет четкой причинно-следственной связи между ожирением и наличием MSI и нарушением экспрессии гена ESR. Учитывая, что у женщин с ожирением имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения, можно предполагать наличие патогенетической связи между исследуемыми показателями.

Данные о частоте наличия MSI у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от наличия гипертонической болезни представлены в табл. 3.1.5. Наличие гипертонической болезни у всех исследуемых пациенток было выявлено в 27,1% случаев (57 больных). Анализ данных о частоте нарушений генов репарации у женщин с полипами эндометрия позволил выявить тенденцию к увеличению частоты наличия MSI (в 4,2 раза) в случаях выявления гипертонической болезни. Однако для больных с полипами эндометрия, как было уже указано выше, не характерен фенотип MSI+, что сопровождается небольшим количеством пациентов, имеющих исследуемые генетические нарушения, и отсутствием статистически достоверной разницы в показателях.

Таблица 3.1.5.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с полипами и гиперплазией эндометрия
в зависимости от наличия гипертонической болезни**

Патология эндометрия	Гипертони- ческая болезнь	MSI+		Метилированный ген ESR	
		абс.	%	абс.	%
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=12	1	8,3±8,0	-	-
	Нет n=49	1	2,0±1,9	3	6,1
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=23	5	21,7±8,6	7	30,4±9,5
	Нет n=57	6	10,5±4,1	11	19,3±5,2
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=22	8	36,4±10,2	13	59,1±10,4
	Нет n=47	12	25,5±6,4	19	40,4±7,1

Анализируя группу женщин, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии без атипии, нами были выявлены следующие показатели: при

наличии гипертонической болезни частота встречаемости MSI составила 21,7% случаев, а при отсутствии таковой – 10,5% ($p=0,062$). Полученные данные близки к статистической достоверности и дают возможность говорить о наличии четкой тенденции к росту количества MSI+ фенотипа у больных, имеющих сопутствующую гипертоническую болезнь. Анализ данных у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии с атипией установил аналогичную тенденцию, как и в выше анализируемой группе больных. Так частота фенотипа MSI+ была более характерна для женщин с гипертонической болезнью (36,4% случаев) и реже встречалась у пациенток без анализируемой сопутствующей патологии (25,5% случаев, $p=0,129$).

При изучении полипов эндометрия наличие гипертонической болезни было выявлено у 12 больных, однако метилирование гена ESR в данной группе выявлено не было (табл. 3.1.5). Все диагностированные нами нарушения экспрессии гена ESR при наличии полипов эндометрия были характерны для женщин, не имеющих гипертонической болезни.

При исследовании наличия метилирования гена ESR у пациенток в зависимости от наличия такой сопутствующей патологии как гипертоническая болезнь, выявлено, что у больных с гипертонической болезнью, имеющих ГЭ без атипии, значения данного показателя составили 30,4%, а при отсутствии таковой реже – в 19,3% случаев ($p=0,068$). В случаях диагностирования атипической гиперплазии частота эпигенетических нарушений исследуемого гена также имела определенную зависимость от наличия у пациентов гипертонической болезни (59,1% случаев и 40,4% соответственно при нормальных показателях артериального давления). Однако выявленные нами различия в показателях не являются статистически достоверными и, следовательно, можно говорить лишь о наличии тенденции к увеличению частоты встречаемости метилирования гена ESR у пациентов с гипертонической болезнью.

Таким образом, проведенный нами анализ не выявил достоверной связи между наличием микросателлитной нестабильности генома,

нарушением экспрессии гена ESR и гипертонической болезнью у пациентов с патологией эндометрия. Однако для обоих типов исследуемых нами генетических нарушений отмечена четкая тенденция в показателях, близкая к статистической достоверности, особенно у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии. Направленность этой тенденции была одинаковой как для наличия MSI, так и для метилирования гена ESR, независимо от наличия атипии в гиперплазированном эндометрии. Полученные данные не позволяют сделать вывод о влиянии гипертонической болезни на увеличение риска развития фенотипа MSI+ и метилирования гена ESR у пациентов с гиперпролиферативными процессами в эндометрии. Вероятно, гипертоническая болезнь в сочетании с другой сопутствующей патологией формирует определенные фенотипические признаки, позволяющие повысить риск развития генетических нарушений.

Наличие сахарного диабета как сопутствующей патологии выявлено у 16 из всех обследуемых больных (7,6% случаев). Результаты проведенного исследования о частоте встречаемости MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и различными вариантами гиперпластических процессов в эндометрии установили различную зависимость от наличия сахарного диабета и представлены в табл. 3.1.6. В группе больных с полипами эндометрия микросателлитная нестабильность была выявлена только у пациентов, не имеющих сахарного диабета. Проводя анализ данных у пациенток, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии без атипии, выявлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости MSI у женщин, страдающих сахарным диабетом. Так, частота фенотипа MSI+ у женщин с анализируемой сопутствующей патологией была выше в 2,8 раза, а показатели составили 33,3 и 12,1% соответственно.

Достоверная закономерность аналогичной направленности установлена нами и при атипической ГЭ: при наличии у пациенток сахарного диабета частота встречаемости фенотипа MSI+ составила половину случаев, а при отсутствии анализируемой сопутствующей патологии микросателлитная

нестабильность установлена также достаточно часто – у каждой четвертой пациентки (27,0%, $p<0,01$).

Таблица 3.1.6.

**Частота наличия MSI и метилирования гена ESR
у больных с полипами и гиперплазией эндометрия
в зависимости от наличия сахарного диабета**

Патология эндометрия	Сахарный диабет	MSI+		Метилированный ген ESR	
		абс.	%	абс.	%
Полипы эндометрия, n=61	Есть n=4	–	–	1	8,3
	Нет n=57	2	3,5	2	4,1**
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=80	Есть n=6	2	33,3	2	33,3
	Нет n=74	9	** 12,1	16	** 21,6
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	Есть n=6	3	50,0	4	66,7
	Нет n=63	17	** 27,0	28	** 44,4

Примечание. ** $p<0,01$ – различие в пределах группы в зависимости от наличия сахарного диабета статистически достоверны.

Анализ частоты нарушения экспрессии гена ESR в группе больных с полипами эндометрия (табл. 3.1.6) показал большую частоту эпигенетических нарушений у пациенток, страдающих сахарным диабетом (в 2 раза, $p<0,01$).

В группах больных с ГЭ прослежена аналогичная зависимость – нарушение функции гена чаще были выявлено у пациенток с сахарным

диабетом. В частности, в группе с ГЭ как без атипии, так и с атипией частота метилирования гена ESR у больных сахарным диабетом была достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пациенток, не имеющих данной сопутствующей патологии. При этом необходимо отметить и значительную частоту эпигенетических нарушений гена ESR в группе больных с атипической гиперплазией эндометрия, не имеющих сахарного диабета (44,4%).

Таким образом, анализ полученных данных о частоте встречаемости MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и различными вариантами гиперпластических процессов в эндометрии позволил установить четкую зависимость от наличия сахарного диабета. Наиболее достоверно эта зависимость была прослежена у пациентов с гиперпластическими процессами в эндометрии и менее характерной эта связь оказалась для пациентов с локальными изменениями в эндометрии – полипами. Такая взаимосвязь, с нашей точки зрения, обусловлена как исходным более частым нарушением генетических факторов, влияющих на развития сахарного диабета, так и сопровождающим эту патологию метаболическим нарушениям, которые в итоге приводят к серьезным сдвигам в работе различных систем в том числе системы противоопухолевой защиты.

Учитывая, что в каждом возрастном периоде женщин (репродуктивном, перименопаузе и менопаузе) имеются свои, ярко выраженные особенности гормонального статуса, мы решили проанализировать данные частоты наличия MSI и метилирования гена ESR в зависимости от возрастных периодов женщин. Данные о частоте наличия MSI у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от возрастного периода пациентов представлены в табл. 3.1.7. Как видно из представленных данных, судить о возрастной зависимости наличия MSI у больных с полипами практически не представляется возможным из-за небольшого количества исследуемых генетических нарушений. В то же время можно отметить, что микросателлитные нарушения генов репарации ДНК у пациенток с полипами были выявлены только у пациенток в менопаузе.

Таблица 3.1.7.

**Распределение больных в зависимости от возрастного периода,
наличия MSI у больных с гиперплазией эндометрия**

Патология эндометрия	Возрастной период (n) и наличие MSI (абс./%)								
	репродуктивный			перименопауза			менопауза		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Полип эндометрия, n=35	12	–	–	11	–	–	12	1	8,3
Рецидив полипа эндометрия, n=26	10	–	–	7	–	–	9	1	11,1
Всего с полипами, n=61	22	–	–	18	–	–	21	2	9,5
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=49	22	1	4,5	17	2	11,8	10	2	20,0
Рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, n=31	12	2	16,6	10	2	20,0	9	2	22,2
Всего гиперплазии эндометрия без атипии, n=80	34	3	8,8	27	4	14,8	19	4	21,1
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	16	3	18,8	29	8	27,5	24	9	37,5
Всего с гиперплазией эндометрия, n=149	50	6	12,0	56	12	21,4	43	13	30,2

Оценивая данные о наличии MSI у больных с ГЭ без атипии, мы выявили наличия анализируемых нарушений во всех возрастных группах

пациентов. Однако полученные данные не позволяют говорить о закономерностях корреляции между развитием MSI и возрастным периодом больных из-за малой выборки и, как следствие, отсутствия достоверности показателей.

У больных с рецидивом ГЭ без атипии, частота микросателлитных нарушений генов репарации ДНК имела такую же корреляцию с возрастным периодом, как и у пациентов с впервые выявленной гиперплазией. Однако частота фенотипа MSI+ у больных репродуктивного возраста (4,5%) и периода перименопаузы (11,8%) с рецидивом гиперплазии была выше ($p > 0,05$) в сравнении с пациентами аналогичных возрастных периодов (16,6 и 20,0% случаев соответственно), имеющих впервые диагностированную ГЭ. В то же время у пациентов, находящихся в менопаузе частота MSI не отличалась.

Анализ данных о частоте MSI у больных с ГЭ без атипии в общей группе показал достаточно четко выраженную тенденцию к увеличению количества генетических нарушений от репродуктивного периода (8,8% случаев) к перименопаузе (14,8%, $p = 0,325$) и у больных в менопаузе (21,1%, $p = 0,08$ и $p = 0,297$ соответственно в сравнении с репродуктивным периодом и перименопаузой).

Количество больных с атипической ГЭ, имеющих фенотип MSI+, было выше в сравнении с другой, анализируемой нами патологией эндометрия. В связи с этим в показателях появились достоверные изменения. Так что частота фенотипа MSI+ возрастает по мере увеличения возраста и составляет 18,8% случаев в репродуктивном периоде, 27,5% – в перименопаузе ($p = 0,216$) и 37,5% у больных в менопаузе ($p = 0,019$ и $p = 0,270$ соответственно в сравнении с репродуктивным периодом и перименопаузой).

Анализ частоты наличия MSI у больных с ГЭ как с атипией, так и без атипии в зависимости от возрастного периода пациентов показал наличие достоверного отличия фенотипа больных MSI+ только у пациенток репродуктивного возраста (12,0% случаев) и периода менопаузы (30,2% случаев, $p < 0,01$). Количество микросателлитных нарушений у пациентов

перименопаузы (21,4%) занимало промежуточное значение в сравнении с репродуктивным ($p=0,178$) и менопаузальным ($p=0,151$) периодами.

Таким образом, проведенный анализ частоты наличия MSI в зависимости от возрастных периодов женщин показал, что у больных с полипами эндометрия микросателлитные нарушения были диагностированы только в менопаузе и отсутствовали в репродуктивном периоде и перименопаузе. У больных с ГЭ без атипии микросателлитные нарушения генов репарации выявлены во всех возрастных группах пациентов, но их частота не имеет достоверности, а показатели указывают на наличие тенденции к увеличению частоты нарушения генов репарации ДНК от репродуктивного периода к перименопаузе и менопаузе. У пациенток с рецидивом ГЭ без атипии частота MSI имела такую же корреляцию с возрастным периодом, как и у пациентов с впервые выявленной гиперплазией, но диагностировалась чаще ($p>0,05$), особенно в репродуктивном возрасте и в перименопаузе. У больных с атипической гиперплазией частота фенотипа MSI+ имела достоверные отличия в зависимости от возрастного периода. В частности, фенотип MSI+ у пациенток менопаузы был выше, чем у больных репродуктивного возраста. Аналогичная зависимость прослеживалась и у больных с ГЭ как с атипией, так и без атипии, а частота микросателлитных нарушений у пациентов перименопаузы занимала промежуточное значение.

Данные о частоте метилирования гена ESR у больных с полипами и ГЭ в зависимости от возрастного периода пациентов представлены в табл. 3.1.8. Из представленных данных видно, что у больных с полипами эндометрия имеются единичные эпигенетические нарушения гена ESR, что не позволяет проследить связь с возрастными периодами больных.

Таблица 3.1.8.

**Распределение больных в зависимости от возрастного периода,
метилования гена ESR у больных с гиперплазией эндометрия**

Патология эндометрия	Возрастной период (n) и метилирование гена ESR (абс./%)								
	репродуктивный (абс./%)			перименопауза (абс./%)			менопауза (абс./%)		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Полип эндометрия, n=35	12	-	-	11	-	-	12	1	8,3
Рецидив полипа эндометрия, n=26	10	-	-	7	1	14,3	9	1	33,3
Всего с полипами эндометрия, n=61	22	-	-	18	1	5,6	21	2	9,5
Гиперплазия эндометрия без атипии, n=49	22	3	13,6	17	2	11,8	10	1	10,0
Рецидив гиперплазии эндометрия без атипии, n=31	12	4	33,3	10	4	40,0	9	4	44,4
Всего гиперплазии эндометрия без атипии, n=80	34	7	20,6	27	6	22,2	19	5	26,3
Атипическая гиперплазия эндометрия, n=69	16	6	37,5	29	15	51,7	24	11	45,8
Всего с гиперплазией эндометрия, n=149	50	13	26,0	56	21	37,5	43	16	37,2

При оценке данных у больных с ГЭ без атипии и в группе с рецидивом, отмечено, что частота метилирования гена ESR увеличилась и встречается во всех возрастных группах больных. Однако полученные данные не позволяют говорить о корреляции между наличием эпигенетического нарушения гена ESR и возрастным периодом.

У больных с атипической ГЭ частота метилирования гена ESR не имела связи с возрастом, а показатели составили 37,5% в репродуктивном периоде, 51,7% случаев ($p=0,225$) в перименопаузе и 45,8% случаев у больных в менопаузе ($p=0,5$ и $p=0,524$ в сравнении с репродуктивным периодом и перименопаузой соответственно).

Проводя анализ частоты метилирования гена ESR у больных с ГЭ как с атипией, так и без атипии (общей группе) в зависимости от возрастного периода пациентов нами отмечена одна тенденция – меньшее ($p>0,05$) количество эпигенетических нарушений у молодых пациенток (репродуктивного периода – 26,0%).

Количество нарушений экспрессии гена ESR у пациентов в перименопаузы (37,5%, $p=0,093$) и менопаузе (37,2% случаев, $p=0,101$ в сравнении с репродуктивным периодом) оказалось одинаковым.

Таким образом, метилирование гена ESR у больных с полипами эндометрия не было связано с возрастными периодами из-за малого количества эпигенетических нарушений. У больных с ГЭ без атипии и в группе с рецидивом частота метилирования гена ESR увеличилась, однако полученные данные не позволяют говорить о корреляции между наличием эпигенетического нарушения гена ESR и возрастным периодом. У больных с атипической гиперплазией частота метилирования гена ESR не зависела от возраста, а наиболее часто эпигенетические нарушения были отмечены в перименопаузе. Проводя анализ частоты метилирования гена ESR у больных в общей группе с ГЭ (как с атипией, так и без атипии), нами отмечена одна тенденция – меньшее ($p>0,05$) количество эпигенетических

нарушений у молодых пациенток при одинаковых показателях у пациентов в перименопаузе и менопаузе.

Таким образом, анализ частоты наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами эндометрия показал незначительную роль исследуемых нарушений в развитии данной патологии. Это обусловлено редким развитием микросателлитной нестабильности генома и нарушением экспрессии гена рецепторов эстрогена у пациентов с полипами эндометрия. В случае рецидивирования полипа эндометрия оба исследуемых нами генетических нарушений встречаются чаще, однако по-прежнему остаются незначительными по частоте. Эти результаты не позволяют говорить о связи фенотипа MSI+ и метилирования гена ESR с данным патологическим процессом в эндометрии и, вероятнее всего, основной причиной рецидива полипов являются другие факторы. Анализ частоты наличия MSI у больных с ГЭ без атипии (10,2%), с рецидивом гиперплазии (19,4%) и общей группе пациенток, имеющих ГЭ без атипии (13,8% случаев), не позволяет говорить о ведущей роли данного типа генетических нарушений в развитии гиперпролиферативных процессов в эндометрии, не сопровождающихся атипией клеток. В то же время при анализе частоты метилирования гена ESR в зависимости от различных вариантов гиперпластических процессов в эндометрии выявлено ряд закономерностей, позволяющих говорить о достоверной роли эпигенетического нарушения гена ESR при возникновении рецидива гиперплазии без атипии (35,5% случаев) и атипической гиперплазии (46,4% случаев в сравнении с 12,2% при гиперплазии без атипии). Кроме того, для больных с атипической ГЭ оказалась характерной и высокая частота наличия микросателлитной нестабильности (30%). По частоте наличия фенотипа MSI+ пациентки с гиперпролиферативным процессом с атипией имели принципиальное, то есть статистически достоверное отличие от аналогичных показателей при всех других, анализируемых нами разновидностях ГЭ без атипии. То есть развитие атипии в клетках эндометрия достоверно коррелирует не только с метилированием гена ESR, но и с MSI+

фенотипом. Однако наиболее характерным признаком для больных с гиперпролиферативными процессами в эндометрии, связанным с изменением генотипа клетки, является нарушение экспрессии гена ESR. Так частота эпигенетических нарушений гена ESR достоверно возрастает по мере усугубления патологии в эндометрии и возникновения нарушения функции данного гена в виде метилирования промоторной области гена, что повышает не только риск рецидивирования гиперплазии, но является одним из факторов, увеличивающих риск дальнейшей прогрессии процесса и, вероятно, малигнизации эндометрия. У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия как без, так и с атипией, частота наличия MSI и метилирования гена ESR были достоверно выше, чем у больных с полипами эндометрия, что указывает на разный патогенез этих заболеваний. Проведенные исследования также показали связь между патологией эндометрия, наличием исследуемых нами генетических нарушений и фенотипическими особенностями пациенток. Такая связь с исследуемыми генетическими нарушениями наиболее достоверно прослеживается для больных с ГЭ с атипией (нарушение менструальной функции, бесплодие, ожирение) и в меньшей степени была характерна для пациентов с гиперплазией эндометрия без атипии. Проследивание одинаковой тенденции при данных типах патологии эндометрия у женщин с одинаковыми фенотипическими признаками указывает на общий патогенетический механизм возникновения данных процессов и ее связь с критериями гормонозависимости, в частности нарушением экспрессии гена ESR и, как следствие, неадекватной регуляции рецепторного статуса в эндометрии. Данный вывод основывается как на полученных нами данных, так и на данных литературы, указывающих на большую вероятность развития гормонозависимой патологии у женщин, имеющих определенные фенотипические признаки – ожирение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь и другие (так называемый гормонозависимый патогенетический вариант рака эндометрия). Аналогичная зависимость прослежена и для

микросателлитной нестабильности генома клеток эндометрия. Причем по многим анализируемым критериям прослеживается корреляция между эпигенетическим нарушением гена ESR и наличием MSI+, хотя эти нарушения не имеют между собой связи на уровне генома: локализации гена, вида генетических нарушений и т.д. Следовательно, их объединяет болезнь – гиперпластический процесс в эндометрии. Причем метилирование гена ESR при гиперпластических процессах развивается раньше и встречается чаще, чем появление микросателлитной нестабильности. При появлении в эндометрии атипии частота обеих генетических нарушений возрастает и корреляция между показателями становится наибольшей. Такая последовательность с учетом данных литературы логична, поскольку при большинстве онкологических заболеваний первыми шагами канцерогенеза являются именно эпигенетические нарушения, а генетические изменения развиваются на следующих этапах. Исследуемые нами гиперпластические процессы эндометрия чаще развиваются у женщин с определенными фенотипическими признаками, которые в свою очередь и могут являться одной из причин появления эпигенетических нарушений, в частности метилирование гена ESR. В дальнейшем у ряда пациентов появляются генетические нарушения – микросателлитная нестабильность генома. Продолжающаяся избыточная пролиферация клеток повышает риск развития клетки с измененным генотипом. Сочетание значительно превышающих норму пролиферативных процессов в эндометрии с нарушением функции генов репарации и, возможно, с продолжающим влиянием факторов, связанных с фенотипическими особенностями пациентов (ожирение, бесплодие, сахарный диабет и др.), способствуют «выживанию» клеток с измененной наследственной информацией и, таким образом, закрепляют появившиеся нарушения генетически. В то же время развитие полипов эндометрия не обладает достоверной корреляцией с фенотипическими особенностями пациентов. Анализ частоты наличия MSI в зависимости от возрастных периодов женщин показал, что у больных с полипами эндометрия

микросателлитные нарушения были диагностированы только в менопаузе и отсутствовали в репродуктивном периоде и перименопаузе. Частота метилирования гена ESR у больных с полипами также не имеет корреляции с возрастными периодами. У больных ГЭ частота фенотипа MSI+ имела отличия в зависимости от возрастного периода. В частности, фенотип MSI+ у пациенток менопаузы был выше, чем у больных репродуктивного возраста. Аналогичная зависимость прослеживалась у больных с ГЭ как с атипией, так и без атии (включая впервые диагностированные и рецидивные формы), а частота микросателлитных нарушений у пациентов перименопаузы занимала промежуточное значение. Проводя анализ частоты метилирования гена ESR у больных в общей группе с гиперплазией эндометрия (как с атипией, так и без атии), нами отмечена одна тенденция – меньшее ($p>0,05$) количество эпигенетических нарушений у молодых пациенток при одинаковых показателях у пациентов в перименопаузе и менопаузе. У больных с атипической ГЭ частота метилирования гена ESR не зависела от возраста, а наиболее часто эпигенетические нарушения были отмечены в перименопаузе.

РАЗДЕЛ 4. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОЛИПАМИ И ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА И МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНА ESR

Наличие гиперпластического процесса в эндометрии в абсолютном большинстве случаев имеет клиническую картину, симптоматику. Нами были выбраны шесть наиболее часто встречаемых симптомов на момент постановки диагноза. В дальнейшем в процессе лечения мы проводили анализ симптоматики, по которой оценили клиническую эффективность применения консервативных методов лечения. Результаты клинической эффективности гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ без атипии в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR представлены в табл. 4.1.1. Как видно из приведенных данных частота ациклических кровянистых выделений до начала лечения была одинаковой и не зависела от наличия у пациентов микросателлитной нестабильности генома и эпигенетического нарушения гена ESR. Через 3 мес от начала лечения частота ациклических кровянистых выделений в контрольной группе больных снизилась в 1,5 раза, в группе с метилированием гена ESR – в 1,3 раза и не изменилась при наличии у женщин MSI+ фенотипа. После окончания стандартной терапии, то есть через 6 мес, анализируемый симптом встречался значительно реже, причем наибольший клинический эффект отмечен нами в группе сравнения больных (частота жалобы уменьшилась в 6 раз). В исследуемых группах больных частота ациклических кровянистых выделений уменьшилась всего в два раза.

Частота пред- и постменструальных кровянистых выделений в анализируемых группах исходно практически не отличались, составляя 42,9–46,2%. Применение гормонотерапии в течение 3 мес позволило уменьшить частоту данной жалобы в группе сравнения в 2,3 раза, при

метиловании гена ESR в 2 раза и у пациенток с микросателлитной нестабильностью генома – в 1,5 раза.

Таблица 4.1.1.

**Клиническая эффективность применения гормонотерапии
у больных репродуктивного и перименопаузального возраста
с гиперплазией эндометрия без атипии
в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR**

Клинические проявления	Сроки (время) анализа	Частота клинических проявлений, абс./%		
		Группа сравнения, n=42	Больные с наличием MSI, n=7	Больные с метилированием гена ESR, n=13
Ациклические кровянистые выделения	до лечения	12 28,5	2 28,6	4 30,8
	через 3 мес	8 19,0	2 28,6	3 23,1
	через 6 мес	2 4,7	1 14,3	2 15,4
Пред- и постменструальные кровянистые выделения	до лечения	18 42,9	3 42,9	6 46,2
	через 3 мес	8 19,0	2 28,6	3 23,1
	через 6 мес	3 7,1	1 14,3	2 15,4
Меноррагии	до лечения	25 59,5	4 57,1	8 61,5
	через 3 мес	16 38,1	3 42,9	6 46,2
	через 6 мес	5 11,9	1 14,3	2 15,4
Боли внизу живота, связанные с менструацией	до лечения	12 28,5	2 28,6	4 30,8
	через 3 мес	6 14,3	3 42,9	6 46,2
	через 6 мес	4 10,5	–	2 15,4
Боли внизу живота, не связанные с менструацией	до лечения	6 14,3	1 14,3	3 23,1
	через 3 мес	3 7,1	1 14,3	2 15,4
	через 6 мес	2 4,7	1 14,3	1 7,7

После завершения гормонотерапии частота пред- и постменструальных кровянистых выделений четко зависела от группы больных, то есть от анализируемой генетической патологии и ее наличия. Лучший эффект был получен в контрольной группе (частота жалоб уменьшилась в 6 раз), а наличие у больных генетических нарушений снизило эффективность гормонотерапии: при наличии MSI и метилирования гена ESR частота пред- и постменструальных кровянистых выделений уменьшилось в 3 раза.

На меноррагии исходно жаловалось около 60% больных, а частота их была одинаковой во всех группах. После 3 мес терапии частота меноррагий уменьшилась во всех группах пропорционально. После завершения гормонотерапии частота меноррагий снизилась в группе сравнения в 5 раз и в 4 раза – в исследуемых группах больных, то есть принципиальных различий в клинической эффективности не выявлено.

Боли внизу живота связанные с менструацией до начала лечения во всех группах больных отмечались в 28–30% случаев. Гормонотерапия в течение 3 мес привела к снижению частоты проявлений данного симптома в группе сравнения в 2 раза. В то же время в исследуемых группах пациенток получены парадоксальные результаты: в 1,5 раза увеличилось количество пациентов, предъявляющих жалобы на боли внизу живота, связанные с менструацией. Однако по истечении 6 мес во всех группах была отмечена клиническая эффективность: частота жалоб снизилась в группе сравнения в 3 раза; в группе с эпигенетическим нарушением гена ESR – в 2 раза, а у больных с MSI+ боли внизу живота, связанные с менструацией исчезли.

Боли внизу живота, не связанные с менструацией, встречались реже, чем при менструации, а их частота колебалась от 14,3% (группа сравнения) до 23,1% (группа метилирования гена ESR). Проведенная в течение 3 мес гормонотерапия снизила частоту данного симптома в группе сравнения и у пациентов с эпигенетическим нарушением гена ESR. Полный курс стандартной гормонотерапии снизил частоту болей, как и после 3 мес, в группе сравнения (в 3 раза) и у пациентов с эпигенетическим нарушением

гена ESR (в 3 раза), но не повлиял на показатель в группе женщин с микросателлитной нестабильностью генома.

Таким образом, проведенный анализ клинической эффективности применения гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ без атипии в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR позволил установить ряд тенденций. Так, до начала лечения пациенты всех групп имели сопоставимую частоту жалоб. Промежуточный анализ эффективности применения гормонотерапии, проводимый через 3 мес, показал, что на данном этапе имеется четкая тенденция к снижению частоты симптомов, которые еще больше снижаются при завершении полного курса лечения. При определении эффекта от гормонотерапии клинические проявления не являются ведущими, но по их проявлениям можно косвенно судить об эффективности терапии. Наибольшее снижение частоты симптомов заболевания было получено в группе сравнения больных. В исследуемых группах клиническая эффективность была ниже в 2–3 раза, а между собой показатели в группах с нарушением гена ESR и с MSI+ практически не отличались.

Данные о клинической эффективности применения органосохраняющих методов лечения (гормонотерапия или абляция) у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ с атипией в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR приведены в табл. 4.1.2. Из приведенных в таблице данных видно, что частота ациклических кровянистых выделений до начала лечения была одинаковой и не зависела от наличия у пациентов микросателлитной нестабильности, эпигенетического нарушения гена ESR или обоих типов генетических нарушений. После 3 мес лечения частота ациклических кровянистых выделений в группе сравнения больных и при наличии обоих видов нарушений снизилась в 1,5 раза, при наличии у женщин MSI+ – в 1,4 раза и в группе с метилированием гена ESR – в 1,2 раза.

Таблица 4.1.2.

Клиническая эффективность применения органосохраняющих методов лечения (гормонотерапия или абляция) у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с гиперплазией эндометрия с атипией в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR

Клинические проявления	Сроки (время) анализа	Частота клинических проявлений, абс./%			
		Группа сравнения, n=20	Больные с наличием MSI, n=15	Больные с метилированием гена ESR, n=22	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR, n=10
Ациклические кровянистые выделения	до лечения	6 30,0	5 33,3	7 31,8	3 30,0
	через 3 мес	4 20,0	4 26,7	5 22,7	2 20,0
	через 6 мес	1 5,0	2 13,3	2 9,1	2 20,0
Пред- и постменструальные кровянистые выделения	до лечения	8 40,0	6 40,0	10 45,5	3 30,0
	через 3 мес	4 20,0	5 33,3	7 31,8	2 20,0
	через 6 мес	1 5,0	2 13,3	2 9,1	1 10,0
Меноррагии	до лечения	10 50,0	5 33,3	10 45,5	4 40,0
	через 3 мес	4 20,0	4 26,7	8 36,3	2 20,0
	через 6 мес	1 5,0	1 6,7	2 9,1	1 10,0
Боли внизу живота, связанные с менструацией	до лечения	5 25,0	3 20,0	7 31,8	2 20,0
	через 3 мес	3 15,0	3 20,0	3 13,6	–
	через 6 мес	1 5,0	–	2 9,1	–
Боли внизу живота, не связанные с менструацией	до лечения	3 15,0	2 13,3	3 13,6	2 20,0
	через 3 мес	–	1 6,7	2 9,1	2 20,0
	через 6 мес	–	–	1 4,5	–

После окончания лечения анализируемый симптом был выявлен значительно реже, причем наибольший клинический эффект нами отмечен в группе сравнения больных (частота жалоб уменьшилась в 6 раз). В исследуемых группах больных частота ациклических кровянистых выделений уменьшилась в меньшей степени и зависела от вида генетических изменений. Лучший клинический эффект достигнут при наличии у пациентов эпигенетических нарушений гена ESR (частота жалоб уменьшилась в 3,5 раза), а худший – в группе больных с сочетанием фенотипа MSI+ и нарушением экспрессии гена ESR (частота жалобы уменьшилась в 1,5 раза). Наличие у пациентов микросателлитной нестабильности генома позволило уменьшить в 2,5 раза частоту ациклических кровянистых выделений от начала лечения.

До начала лечения частота пред- и постменструальных кровянистых выделений в анализируемых группах исходно отличались: реже всего встречалась в группе больных с обоими типами генетических нарушений (30%) и чаще у больных с наличием фенотипа MSI+ (45% случаев). Промежуточный анализ эффективности проводимого лечения (через 3 мес) показал четкую положительную динамику во всех группах больных. После завершения терапии частота пред- и постменструальных кровянистых выделений зависела от группы больных. Лучший эффект был получен в группе сравнения и при наличии метилирования гена ESR – частота жалоб уменьшилась соответственно в 8 и 5 раз. Клиническая эффективность применения органосохраняющих методов лечения у больных с ГЭ с атипией у пациентов с микросателлитной нестабильностью или обоими видами генетических нарушений была меньшей, а частота анализируемого симптома снизилась в 3 раза.

Частота меноррагий до начала лечения колебалась от 33,3% у больных с наличием фенотипа MSI+ до 50% у пациентов группы сравнения. Клинический эффект от проводимого лечения через 3 мес выявлен во всех группах больных, а частота меноррагий уменьшилась от 1,3 (наличие

фенотипа MSI+) до 2,5 раз (группа сравнения). После завершения лечения частота меноррагий значительно снизилась, однако колебания эффективности также были значительными. Наибольший клинический эффект нами отмечен в контрольной группе и у пациентов с микросателлитной нестабильностью генома (частота меноррагий снизилась в 10 и 5 раз соответственно). Наличие других анализируемых генетических нарушений в 2 раза снизило клиническую эффективность применения органосохраняющих методов лечения по частоте меноррагий у больных с ГЭ с атипией.

До начала лечения боли внизу живота, связанные с менструацией, колебались от 20 (в группах с фенотипом MSI+ и обоими видами нарушений) до 31,8% случаев в группе с нарушением экспрессии гена ESR. Промежуточный анализ эффективности проводимого лечения показал положительную динамику во всех группах больных, кроме пациентов с наличием микросателлитной нестабильности генома. В то же время по истечении 6 мес во всех группах была отмечена клиническая эффективность: частота жалоб в контрольной группе снизилась в 5 раз; в группе с эпигенетическим нарушением гена ESR – в 3,5 раза; а у больных с MSI+ и с обоими видами генетических нарушений боли внизу живота, связанные с менструацией, исчезли.

Боли внизу живота, не связанные с менструацией, встречались реже, чем при менструации, а их частота колебалась от 13,3 (пациенты с наличием микросателлитной нестабильности) до 20,0% (группа с обоими видами генетических нарушений). Оценка через 3 мес от начала терапии выявила положительный результат во всех группах больных, кроме пациентов, имеющих сочетание MSI+ с метилированием гена ESR. После окончания лечения клиническая эффективность применения органосохраняющих методов лечения у больных с ГЭ с атипией была отмечена во всех группах больных и характеризовалась исчезновением болей внизу живота, не связанных с менструацией, за исключением пациентов имеющих нарушение

функции гена ESR, у которых частота данного симптома уменьшилась в 3 раза.

Таким образом, проведенный анализ клинической эффективности применения органосохраняющих методов лечения, включающих гормонотерапию и абляцию эндометрия, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ с атипией в зависимости от наличия MSI и нарушения функции гена ESR позволил установить ряд тенденций.

Во-первых, большинство пациентов всех групп до начала лечения имели сходную частоту жалоб. Отличия состояли в показателях частоты меноррагий и в меньшей степени болей внизу живота. Однако указанные симптомы не имели зависимости от анализируемых генетических нарушений – наличия MSI и метилирования гена ESR.

Во-вторых, анализ эффективности лечения, проводимый через 3 мес, показал, что на данном этапе имеется четкая тенденция к снижению частоты типичных симптомов. Данная тенденция сохраняется и на протяжении последующих месяцев лечения. Следовательно, промежуточный анализ эффективности лечения является важным этапом терапии, который необходимо использовать в плане определения и коррекции дальнейшей тактики.

В-третьих, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ с атипией клиническая эффективность лечения была различной в анализируемых группах. Наибольшее снижение частоты симптомов заболевания было получено в группе сравнения больных, а в исследуемых группах клиническая эффективность была ниже в 1,5–3 раза, которая, кроме того, зависела от вида генетического нарушения. Так, наименьшее снижение частоты симптомов было получено в группе больных, имеющих сочетание микросателлитной нестабильности генома с нарушением экспрессии гена ESR.

В-четвертых, проведенные анализы клинической эффективности применения методов лечения, включающих гормонотерапию (ГЭ с и без

атипии) и абляцию эндометрия (ГЭ с атипией), у больных репродуктивного и перименопаузального возраста в зависимости от наличия MSI и нарушения функции гена ESR показали схожую динамику. Принципиальные отличия на клиническом уровне зависели от наличия или отсутствия у больных MSI и метилирования гена ESR. В случае наличия данных изменений, как в виде самостоятельного нарушения или их комбинации, клиническая эффективность использования указанных методов лечения снижалась, однако не имела достоверной связи с видом генетического нарушения. Следовательно, частота и выраженность клинических проявлений в процессе лечения может быть использована только в качестве вспомогательного критерия.

Эффективность проводимого лечения у больных нами была оценена по частоте рецидивов и прогрессий заболевания. Результаты лечения больных с ГЭ без атипии в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR представлены в табл. 4.1.3. Как видно из приведенных данных, результаты лечения зависели как от наличия генетических нарушений, так и от возраста пациентов. В частности, во всех группах частота рецидивов ГЭ чаще встречалась в менопаузе. Лучшие результаты, за исключением группы больных с метилированием гена ESR, отмечены у женщин репродуктивного возраста. Частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии, находящихся в перименопаузе, занимала промежуточное положение, за исключением пациентов с нарушенной функцией гена ESR. Таким образом, результаты лечения данной категории больных четко зависят от возраста, следовательно, с целью уточнения истинного влияния анализируемых генетических нарушений на эффективность лечения оценка результатов проводилась с учетом возраста больных.

Анализ результатов лечения больных репродуктивного возраста показывает, что пациенты группы сравнения, то есть не имеющие анализируемой генетической патологии, имели 100% эффективность от гормонотерапии. Не выявлено рецидивов заболевания и у женщин с MSI+

фенотипом, однако в данной группе давать полноценную оценку эффективности лечения сложно из-за малого количества пациентов. Больные с нарушенной экспрессией гена ESR в нашем исследовании были единственной группой, где выявлены рецидивы заболевания. Следует обратить внимание не только на наличие рецидивов, но и на их высокий процент. То есть в репродуктивном возрасте каждая третья женщина с ГЭ без атипии при наличии метилирования гена ESR не откликается на стандартную терапию, что приводит к возобновлению гиперпролиферативного процесса в эндометрии.

Таблица 4.1.3.

**Частота рецидивов и прогрессий заболевания
у больных с гиперплазией эндометрия без атипии
в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR**

Возрастной период	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%		
	Группа сравнения больных	Больные с наличием MSI	Больные с метилированием гена ESR
Репродуктивный	– n=26	– n=2	2 33,3 n=6
Перименопауза	1 6,3 n=16	2 50,0** n=4	2 28,6* n=7
Менопауза	2 18,2 n=11	3 60,0** n=5	2 40,0 n=5
Всего	3 5,7 n=53	5 45,5** n=11	6 33,3** n=18

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

У больных в перименопаузе во всех группах имеются случаи отсутствия эффекта на проводимую терапию. Лучшие результаты лечения получены у пациентов группы сравнения. Однако 18,2% случаев рецидива указывает на особенности данного возрастного периода и, вероятно, требует индивидуализации терапии, обусловленной именно аспектом возраста и сопутствующей ему гормональной перестройкой в организме. Анализ результатов лечения пациентов исследуемых групп показал, что частота рецидивов была большей в группе пациентов с наличием микросателлитной нестабильности генома ($p < 0,01$) и несколько меньше у женщин с эпигенетическим нарушением гена ESR ($p < 0,01$, по сравнению с группой сравнения).

Анализ результатов гормонотерапии у больных в менопаузе показал тенденцию, аналогичную пациентам перименопаузы. Так, лучшие результаты лечения получены в группе сравнения больных. Развитие одной из анализируемых нами генетической патологии сопровождается ухудшением эффективности лечения. Причем, количество женщин, у которых эндометрий оказался мало- или нечувствительный к стандартным дозам гормонотерапии, значительное, а худшие результаты получены при наличии у пациентов фенотипа MSI+ ($p < 0,01$, по сравнению с группой сравнения). При метилировании гена ESR частота рецидивов составила 40,0% случаев, что более чем в два раза выше показателя группы сравнения, однако небольшое количество наблюдений не позволяет говорить о достоверности.

Проводя анализ в общей группе больных, можно говорить о достоверной связи между эффективностью проводимой гормонотерапии и наличием у пациентов метилирования гена ESR или микросателлитной нестабильности генома.

Таким образом, анализ полученных данных указывает, что лучшие результаты отмечены у женщин более молодого – репродуктивного возраста. С увеличением возраста частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии возрастала, то есть результаты лечения данной категории больных имеют четкую связь с возрастом. Однако еще в большей

степени эффективность гормонотерапии зависела от наличия у пациентов фенотипа микросателлитной нестабильности генома или метилирования гена ESR, что позволяет говорить о двух аспектах в частоте развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии. Эти аспекты – возраст и наличие у пациентки одного из анализируемых нами генетических нарушений.

Данные об эффективности лечения больных с ГЭ с атипией, получавших гормонотерапию или абляцию эндометрия в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR, представлены в табл. 4.1.4. Как видно из приведенных в таблице данных, частота рецидивов и прогрессий ГЭ с атипией во всех исследуемых группах зависела от возрастного периода женщин и была большей в менопаузе. Больные репродуктивного возраста, независимо от наличия или отсутствия MSI и метилирования гена ESR, имели лучшие результаты лечения.

Анализ эффективности лечения больных репродуктивного возраста показал, что в контрольной группе частота рецидивов заболевания была наименьшей и в нашем исследовании отсутствовала. Наличие у больных эпигенетического нарушения гена ESR ухудшило результаты лечения, и в 28,6% случаев был отмечен рецидив атипической ГЭ. Худшие результаты были достигнуты в группе пациентов с MSI+ фенотипом, а в случае сочетания у больных микросателлитной нестабильности генома с нарушенной функцией гена ESR получены несколько лучшие показатели. О достоверности полученных результатов говорить не корректно из-за небольшого количества пациентов, имеющих микросателлитную нестабильность генома или сочетание MSI+ с метилированием гена ESR. Однако в целом для женщин данного возрастного периода при развитии у них генетических нарушений характерно значительное снижение эффективности при использовании гормонотерапии и абляции эндометрия.

Таблица 4.1.4.

**Частота рецидивов и прогрессий заболевания
у больных с гиперплазией эндометрия с атипией, получавших
органосохраняющие методы лечения (гормонотерапия или абляция),
в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR**

Возрастной период	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%			
	Группа сравнения больных	Больные с наличием MSI	Больные с метилированием гена ESR	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR
Репродуктивный, n=16	– n=8	2 66,6 n=3	2 28,6 n=7	1 50,0 n=2
Перименопауза, n=25	2 22,2 n=9	6 60,0* n=10	6 50,0 n=12	4 66,7** n=6
Менопауза, n=6	1 33,3 n=3	2 100,0 n=2	2 66,7 n=3	2 100,0 n=2
Всего, n=47	3 15,0±8,0 n=20	10 66,6** n=15	10 45,5** n=22	7 70,0** n=10

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

Пациенты в перименопаузе хуже откликались на проводимые методы лечения. Так, частота рецидивов атипической ГЭ в группе сравнения составила 22,2%. Развитие у женщин генетических нарушений сопровождается значительным снижением эффективности лечения. Достоверно худшие результаты в сравнении с контролем (группой сравнения) получены в группах пациентов с микросателлитной нестабильностью генома (60,0 случаев

рецидивов, $p < 0,05$) и в случае сочетания MSI+ с метилированием гена ESR (66,7% случаев рецидивов и прогрессий, $p < 0,01$). У пациентов с нарушением экспрессии гена ESR результаты лечения были в 2,3 раза хуже показателей группы контроля ($p > 0,05$). К особенностям женщин данной возрастной категории следует отнести не только значительное различие в частоте рецидивов атипической ГЭ в зависимости от генетических факторов, но и их значительный процент: в более чем половине случаев наблюдений были отмечены рецидивы и прогрессии атипической гиперплазии в карциному эндометрия.

Количество пациентов с атипической ГЭ в менопаузе в анализируемых группах было небольшим, что не позволяет говорить о достоверности результатов. Однако выявленные в данной возрастной категории тенденции совпадают с полученными результатами у пациентов других возрастных групп. В связи с этим мы с большим основанием можем говорить о наличии корреляции между частотой рецидивов и наличием генетических нарушений. В частности, в группе сравнения частота рецидивов атипической ГЭ была наименьшей. Худшие результаты получены в группах пациентов с фенотипом MSI+ и в случае сочетания микросателлитной нестабильности с эпигенетическим нарушением гена ESR. Результаты лечения пациентов с метилированием гена ESR были средними в анализируемых группах, но в 2 раза хуже показателей группы сравнения.

Данные, полученные в общей группе больных, указывают на достоверную корреляцию между частотой рецидивов и прогрессий заболевания у больных с атипической ГЭ и наличием анализируемых генетических нарушений.

Таким образом, проведенный анализ указывает на значительные колебания в показателях частоты развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией. Причем выявленная закономерность совпадает с корреляцией, полученной у больных с ГЭ без атипии: зависимость результатов лечения от возраста и наличия у пациентки MSI или метилирования гена ESR. У женщин репродуктивного возраста получены лучшие результаты

лечения. С увеличением возраста частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией возрастала. Однако наличие у пациентов микросателлитной нестабильности генома, эпигенетического нарушения гена ESR или их сочетания оказывает большее влияние на эффективность проводимого лечения. Такая зависимость прослеживается у женщин всех возрастных групп и имеет четкую связь с видом нарушения.

Учитывая полученные выше данные, указывающие на общие закономерности, влияющие на частоту развития рецидивов у больных с ГЭ как без, так и с атипией, мы решили объединить данные группы больных с целью увеличения количества пациентов в исследуемых группах и уточнения достоверности в показателях. Результаты исследования представлены в табл. 4.1.5.

Результаты лечения пациентов репродуктивного возраста указывают на высокую эффективность стандартных методов лечения в группе сравнения, то есть при отсутствии генетических нарушений случаев рецидива или прогрессии заболевания за истекший период мы не наблюдали. В случаях развития гиперплазии эндометрия на фоне метилирования гена ESR мы выявили снижение эффективности лечения. При наличии у больных микросателлитной нестабильности генома как в виде самостоятельного генетического нарушения, так и в сочетании с метилированием гена ESR значительно повышается частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ, получавших органосохраняющие методы лечения.

Результаты лечения больных, находящихся в перименопаузе, указывают на значительный процент рецидивов и прогрессий гиперпластических процессов, особенно при микросателлитной нестабильности генома (71,4% случаев). Так, эффективность лечения по сравнению с группой сравнения снижается при наличии фенотипа MSI+ в 4,4 раза ($p < 0,01$), а при сочетании микросателлитной нестабильности с нарушением функции гена ESR – в 6 раз ($p < 0,01$). То есть развитие микросателлитной нестабильности генома, нарушение экспрессии гена ESR или в случае сочетания у пациентки

с ГЭ фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR достоверно снижается эффективность стандартных органосохраняющих методов лечения.

Таблица 4.1.5.

Частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с гиперплазией эндометрия (без атипии и с атипией), получавших органосохраняющие методы лечения (гормонотерапия или абляция), в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR

Возрастной период	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%			
	Группа сравнения больных	Больные с наличием MSI	Больные с метилированием гена ESR	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR
Репродуктивный, n=52	– n=34	2 40,0 n=5	2 15,4 n=13	1 50,0 n=2
Перименопауза, n=52	3 12,0 n=25	8 53,3** n=15	8 42,1** n=19	5 71,4** n=7
Менопауза, n=25	3 21,4 n=14	5 71,4** n=7	4 50,0* n=8	3 75,0** n=4
Всего, n=127	6 8,2 n=73	15 55,6** n=27	16 40,0** n=40	9 69,2** n=13

Примечание. *p<0,05; ** p<0,01 – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

Анализ результатов лечения больных показал, что эффективность терапии больных в менопаузе снижается по сравнению с перименопаузой

и репродуктивным периодами пациентов. Причем снижение эффективности прослеживается во всех анализируемых группах больных, то есть выявленная в предыдущих группах зависимость остается. Эта зависимость указывает на достоверное увеличение частоты рецидивов гиперпролиферативных процессов эндометрия при наличии генетических нарушений. По нашим данным, наибольшая вероятность развития рецидива наблюдается у пациентов, имеющих сочетание микросателлитной нестабильности генома с нарушением функции гена ESR (75,0% случаев) или только фенотип MSI+ (71,4% случаев). В случае метилирования гена ESR частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ, получавших органосохраняющие методы лечения, несколько ниже в сравнении с вышеуказанными генетическими нарушениями, но в 2,3 раза ($p < 0,05$) чаще по сравнению с пациентами группы сравнения.

Таким образом, проведенный анализ частоты развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ показал, что эффективность стандартных методов лечения у больных с отсутствием генетических нарушений (группа сравнения), случаев рецидива или прогрессии заболевания достаточно высока и достоверно лучше других сравниваемых групп пациентов. В случаях развития ГЭ на фоне метилирования гена ESR мы выявили снижение эффективности лечения. Кроме того, наличие у больных микросателлитной нестабильности генома как в виде самостоятельного генетического нарушения, так и в сочетании с метилированием гена ESR значительно повышает частоту рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ, получавших органосохраняющие методы лечения. Следовательно, по нашим данным, применение органосохраняющих методов лечения должно основываться не только на возрастном аспекте и желании пациентки сохранить орган, но и на наличии в гиперплазированном эндометрии генетических нарушений, на основании которых можно предсказать риск развития рецидива заболевания.

Учитывая высокую частоту развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии, имеющих фенотип MSI+ или метилирование гена ESR, мы проанализировали эффективность терапии с учетом вида лечения (табл. 4.1.6.).

Таблица 4.1.6.

**Частота рецидивов и прогрессий заболевания
у больных с гиперплазией эндометрия без атипии, получивших
органосохраняющие методы лечения, в зависимости от возраста,
наличия MSI и метилирования гена ESR**

Возрастной период	Вид лечения	Частота рецидивов и прогрессий , абс./%		
		Группа сравнения больных, n=54	Больные с наличием MSI, n=11	Больные с метилированием гена ESR, n=18
Репродуктивный	Гестагены системно	– n=13	– n=1	1 50,0 n=2
	Гестагены локально (Мирена)	– n=9	–	1 33,3 n=3
	Агонисты ГнРГ	– n=2	– n=1	– n=1
	Абляция эндометрия	– n=2	–	–
Перименопауза	Гестагены системно	1 11,1 n=9	– n=2	1 33,3 n=3
	Гестагены локально (Мирена)	– n=2	1 100,0 n=1	– n=2
	Агонисты ГнРГ	– n=4	– n=1	1 100,0 n=1
	Абляция эндометрия	– n=1	–	– n=1
Менопауза	Гестагены системно	2 20,0 n=10	2 50,0 n=4	2 66,6 n=3
	Агонисты ГнРГ	–	–	–
	Абляция эндометрия	– n=1	– n=1	1 50,0 n=2

Как видно из представленных данных, в репродуктивном возрасте рецидивы были только у пациентов с метилированием гена ESR при использовании гестагенов системно и локально.

В перименопаузе рецидивы отмечены во всех группах пациентов. В частности, в группе сравнения эффективность лечения была снижена при использовании гестагенов системно (11,1% случаев рецидива), при наличии микросателлитной нестабильности генома – гестагенов локально (эффективность отсутствовала). При нарушении экспрессии гена ESR рецидивы диагностированы при использовании гестагенов системно (33,3% случаев рецидива) и агонистов ГнРГ (эффективность отсутствовала).

У больных, находящихся в менопаузе, результаты лечения прослежены только при двух видах лечения – системной гормонотерапии гестагенами и применении абляции эндометрия. Чаще применялась гормонотерапия, но и рецидивы отмечены только при данном виде лечения. Причем отсутствие эффекта от использования гестагенов локально отмечено во всех группах пациентов.

Нами также проведен анализ эффективности использования органо-сохраняющих методов лечения у больных с ГЭ без атипии в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR в целом (табл. 4.1.7). Как видно из представленных данных, частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии не имела достоверной связи с видом вида лечения. В нашем исследовании рецидивы были отмечены только в группе пациентов, у которых были использованы гестагены системно (9,1% рецидивов). В то же время локальное применение гестагенов или использование агонистов ГнРГ за период наблюдения не сопровождалось рецидивами заболевания. Однако в показателях отсутствует статистически достоверное различие, что не позволяет говорить о меньшей эффективности от системного воздействия гестагенов на ГЭ без атипии. Применение абляции эндометрия является высокоэффективным методом лечения

неатипической ГЭ и в нашем исследовании сопровождалось рецидивами заболевания лишь при наличии метилирования гена ESR в 33,3% случаев.

Таблица 4.1.7.

Частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с гиперплазией эндометрия без атипии, получивших органосохраняющие методы лечения, в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR

Вид лечения	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%		
	Группа сравнения больных, n=54	Больные с наличием MSI, n=11	Больные с метилированием гена ESR, n=18
Гестагены системно	3 9,1 n=33	2 28,6* n=7	2 25,0* n=8
Гестагены локально (Мирена)	– n=11	2 100,0 n=2	1 20,0 n=5
Агонисты ГнРГ	– n=6	– n=1	1 50,0 n=2
Гормонотерапия, всего	3 6,0 n=50	4 36,4** n=11	4 26,7** n=15
Абляция эндометрия	– n=4	– n=1	1 33,3 n=3

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

В исследуемых группах больных нами выявлены одинаковые тенденции в показателях эффективности лечения при использовании разных методов, причем они отличались от динамики показателей контрольной группы. Так, в группе пациентов с наличием микросателлитной нестабильности генома частота рецидивов оказалась наименьшей при использовании агонистов ГнРГ (отсутствие рецидивов), а у женщин с метилированием гена ESR при использовании гестагенов локально – 20,0%

рецидивов. Показатели исследуемых групп при использовании гестагенов системно были достоверно хуже (25,0% при метилировании гена ESR и 28,6% рецидивов при MSI+) данных группы сравнения (9,4% случаев рецидива).

Достоверно оценить эффективность применения системы Мирена и агонистов ГнРГ в исследуемых группах не представляется возможным из-за небольшого количества наблюдений. Полученные нами данные указывают на высокую частоту рецидивов гиперпролиферативного процесса при использовании данных методов лечения у пациентов, имеющих MSI+ (100,0% случаев) или метилирование гена ESR (20,0% случаев). Применение агонистов ГнРГ сопровождалось рецидивами только у больных с метилированием гена ESR (50% случаев). У пациентов с фенотипом MSI + и в группе сравнения рецидивов не наблюдалось.

Таким образом, проведенный анализ результатов лечения показал, что в случае отсутствия исследуемых нарушений использование гестагенов как системно, так и локально, применение агонистов ГнРГ и абляции эндометрия дает лучшие результаты. При выявлении у больных ГЭ без атипии необходимо уточнить наличие MSI и метилирования гена ESR. При диагностировании у пациентки микросателлитной нестабильности генома или эпигенетического нарушения функции гена ESR, несмотря на отсутствие атипии в гиперпролиферативном процессе эндометрия, наиболее целесообразно использовать гестагены системно или производить абляцию эндометрия.

Данные о частоте рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией, получивших органосохраняющие методы лечения в зависимости от возраста, наличия MSI и метилирования гена ESR, представлены в табл. 4.1.8. Как видно из представленных данных, в репродуктивном возрасте системная гормонотерапия гестагенами оказалась эффективной в группе сравнения больных, несмотря на наличие атипии в гиперплазированном эндометрии. Во всех других группах пациентов эффективность применения гестагенов системно резко снизилась или отсутствовала. Абляция

эндометрия также оказалась высокоэффективным методом лечения в случае отсутствия у пациентов анализируемых генетических нарушений.

Таблица 4.1.8

**Частота рецидивов и прогрессий заболевания
у больных с гиперплазией эндометрия с атипией, получивших
органосохраняющие методы лечения, в зависимости от возраста,
наличия MSI и метилирования гена ESR**

Возрастной период	Вид лечения	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%			
		Группа сравнения больных, n=20	Больные с наличием MSI, n=14	Больные с метилированием гена ESR, n=22	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR, n=10
Репродуктивный	Гестагены системно	– n=5	1 50,0 n=2	2 50,0 n=4	1 100,0 n=1
	Абляция эндометрия	– n=3	1 100,0 n=1	1 50,0 n=2	–
Перименопауза	Гестагены системно	2 33,3 n=6	4 57,1 n=7	5 62,5 n=8	3 75,0 n=4
	Абляция эндометрия	– n=3	1 50,0 n=2	1 33,3 n=3	1 50,0 n=2
Менопауза	Гестагены системно	1 33,3 n=3	1 100,0 n=1	2 100,0 n=2	1 100,0 n=1
	Абляция эндометрия	–	1 100,0 n=1	1 33,3 n=3	1 50,0 n=2
Всего	Гестагены системно	3 21,4 n=14	6 60,0** n=10	9 64,3** n=14	5 83,3** n=6
	Абляция эндометрия	– n=6	3 75,0 n=4	3 37,5 n=8	3 75,0 n=4

Примечание. ** $p < 0,01$ – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

У пациентов в перименопаузе частота рецидивов была выше, что позволяет уверенно говорить об эффективности применяемых методов лечения. Так эффективность использования системной гормонотерапии в целом снизилась в сравнении с репродуктивным возрастом, но частота рецидивов четко коррелировала с наличием генетического нарушения и ее вида. Применение абляции эндометрия оказалось эффективным методом лечения у пациентов группы сравнения. В случае наличия микросателлитной нестабильности генома или ее сочетания с метилированием гена ESR даже деструкция эндометрия не является эффективной в связи с высокой частотой рецидивирования и прогрессии ГЭ с атипией (частота рецидивов 50,0% в обеих группах соответственно). Однако все полученные результаты в репродуктивном возрасте и перименопаузе определялись в виде тенденции из-за небольшого количества пациентов.

Анализ частоты возникновения рецидивов в менопаузе показывает, что при использовании системной гормонотерапии у больных с атипической ГЭ эффект может быть достигнут только при отсутствии генетических нарушений (33,3% случаев рецидива). Применение абляции эндометрия также сопровождается высокой частотой рецидивирования заболевания (50% случаев).

Таким образом, суммируя эффективность использования органосохраняющих методов лечения нами установлено, что частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией достоверно коррелирует с наличием MSI и метилирования гена ESR. Вид лечения также коррелирует с частотой рецидивов и прогрессий заболевания. В частности, у пациентов группы сравнения рецидивы и прогрессия заболевания отмечены только в случае использования гормонотерапии гестагенами, применение же абляции эндометрия в нашем исследовании не сопровождалось рецидивированием ГЭ с атипией. В случае наличия фенотипа MSI+ результаты лечения мало зависели от ее вида – гормонотерапии или абляции эндометрия. В то же время эффективность использования органосохраняющих методов лечения

у пациентов с нарушением экспрессии гена ESR достоверно зависела от вида терапии. В случае сочетания микросателлитной нестабильности генома с метилированием гена ESR у больных с ГЭ с атипией применение органосохраняющих методов лечения сопровождается рецидивами и прогрессией ГЭ у трех больных из четырех, независимо от вида терапии.

Эффективность применения органосохраняющих методов лечения у больных с ГЭ без атипии и с атипией в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR представлены в тал. 4.1.9.

Таблица 4.1.9.

**Частота рецидивов и прогрессий заболевания
у больных с гиперплазией эндометрия без атипии и с атипией,
получивших органосохраняющие методы лечения,
в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR**

Вид лечения	Частота рецидивов и прогрессий, абс./%			
	Группа сравнения больных	Больные с наличием MSI	Больные с метилированием гена ESR	Больные с наличием MSI и метилированием гена ESR
Гестагены системно	6 13,0 n=46	8 47,1** n=17	11 50,0** n=22	5 83,3** n=6
Гестагены локально (Мирена)	– n=11	2 100,0 n=2	1 20,0 n=5	–
Агонисты ГнРГ	– n=6	– n=2	1 50,0 n=2	–
Гормонотерапия, всего	6 9,5 n=63	10 47,6** n=21	13 44,8** n=29	5 83,3** n=6
Абляция эндометрия	– n=10	4 44,4 n=9	4 36,4 n=11	3 75,0 n=4

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

Представленные данные позволяют нам суммировать полученные выше результаты. В целом гормонотерапия оказалась эффективным методом

лечения только для пациентов группы сравнения, и несмотря на наличие атипии, рецидивы были отмечены только у каждой десятой больной. Наличие же одного из исследуемых нами генетических нарушений достоверно снижает эффективность лечения, а частота рецидивов возрастает в пять раз и наблюдается практически у каждой второй пациентки. В случаях сочетания MSI+ и метилирования гена ESR гиперплазированный эндометрий практически не реагирует на проводимую стандартную гормонотерапию, что сопровождается возникновением рецидива и/или прогрессии в восьми случаях из десяти.

Проводя анализ эффективности использования отдельных видов гормонотерапии, следует отметить, что выявленная выше закономерность была характерна при использовании гестагенов системно. Применение гестагенов локально оказалось эффективным для пациентов группы сравнения, а при наличии генетических нарушений данный вид терапии может быть применен в случае метилирования гена ESR (20,0% рецидивов). Наличие микросателлитной нестабильности генома у пациентов с ГЭ не позволяет рекомендовать применение системы Мирена из-за большого количества рецидивов (100% рецидивов). Использование агонистов ГнРГ оказалось эффективным прежде всего для пациентов, не имеющих генетических нарушений.

Абляция эндометрия как метод лечения пациентов с ГЭ является высокоэффективным при отсутствии фенотипа MSI+ и метилирования гена ESR. При наличии генетических нарушений данный метод может быть использован в случае метилирования гена ESR (36,4% рецидивов). Абляция эндометрия у больных с микросателлитной нестабильности генома может рассматриваться как метод выбора (44,4% рецидивов), а при сочетании генетических нарушений предпочтение следует отдавать более радикальным методам лечения.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать несколько выводов, которые могут повысить эффективность органосохраняющих

методов лечения у больных с ГЭ независимо от наличия атипии. Лечение должно быть четко связано с возрастным периодом пациентов, а критериями выбора подхода к лечению могут быть генетические факторы – наличие MSI и/или метилирование гена ESR. Так, в репродуктивном возрасте при отсутствии указанных генетических нарушений методами выбора остаются: для больных с ГЭ без атипии гормонотерапия; при наличии атипии – гормонотерапия и абляция эндометрия. При диагностировании метилирования гена ESR пациентам с гиперпролиферативными процессами эндометрия лечение необходимо начинать с традиционных методов. В случае снижения или отсутствия эффекта от проводимой гормонотерапии, выявленного на этапах стандартного контроля (3 и 6 мес), необходимо менять препарат с увеличением дозы (при необходимости сохранить репродуктивную функцию) или переходить на более радикальные методы лечения. При выявлении у пациентов фенотипа MSI+ в виде самостоятельного нарушения и особенно в случае сочетания микросателлитной нестабильности генома с метилированием гена ESR лечение в связи с высоким риском развития рецидива или прогрессии, лечение необходимо проводить индивидуально. Лечение больных с ГЭ как без атипии, так и с атипией, желающих сохранить репродуктивную функцию, необходимо начинать с гормонотерапии. При выполнении женщиной репродуктивной функции и отсутствии атипии в эндометрии возможно использование абляции эндометрия. При наличии у пациентов с выполненной репродуктивной функцией атипической ГЭ использование гормонотерапии не является целесообразным и лечение следует начинать с абляции эндометрия. Лечение пациентов в перименопаузе упрощается в связи с отсутствием необходимости сохранить женщине репродуктивную функцию, однако остается целесообразным выполнение органосохраняющих методов лечения. При отсутствии указанных генетических нарушений методами выбора остаются: для больных с ГЭ без атипии – гормонотерапия, при наличии атипии – гормонотерапия и абляция эндометрия. При диагностировании у больных с гиперпролиферативными

процессами эндометрия эпигенетического нарушения гена ESR выбор органосохраняющего метода лечения должен производиться с учетом наличия атипии. У пациентов с ГЭ без атипии методами выбора являются гормонотерапия и абляция эндометрия. В случае наличия атипической гиперплазии использование гормонотерапии, с нашей точки зрения, не является целесообразным. В связи с высоким риском рецидивирования или прогрессии заболевания необходимо выполнить деструкцию эндометрия – абляцию. В случаях наличия у пациентов в перименопаузе фенотипа MSI+ подход к лечению должен быть основан на наличии атипии. Однако даже и при отсутствии атипии в эндометрии лечение необходимо начинать с абляции эндометрия. При наличии атипии наряду с абляцией необходимо рассматривать использование методов лечения, не относящихся к органосохраняющим из-за высокого риска прогрессии гиперплазии с атипией в аденокарциному. В случаях выявления у пациентов сочетания микросателлитной нестабильности генома с метилированием гена ESR основным методом лечения можно рекомендовать гистерэктомию, абляцию эндометрия рассматривать как метод выбора при настойчивом желании женщины сохранить орган. При этом необходимым условием выполнения абляции должна быть возможность женщины регулярно наблюдаться с целью раннего диагностирования рецидива. Использование гормонотерапии у данной категории пациентов не является целесообразным и не может быть методом выбора в связи с крайне высоким риском развития рецидива или прогрессии заболевания. Лечение пациентов в менопаузе имеет свои особенности. С одной стороны, выбор метода лечения проще из-за отсутствия необходимости выполнять органосохраняющие методы как основные и при наличии показаний проще выставить обоснование к выполнению более радикальных методов лечения. Однако у пациентов данного возраста часто имеется сопутствующая патология, и здесь необходимо соизмерять риск рецидива и прогрессии заболевания при выполнении органосохраняющих методов лечения с риском тяжелых осложнений при выполнении

радикальных методов, в частности гистерэктомии. Согласно полученным данным, для пациентов с ГЭ без атипии и с атипией, не имеющих микросателлитной нестабильности генома и метилирования гена ESR, методами выбора являются гормонотерапия и абляция эндометрия. Для больных в менопаузе, имеющих одно из анализируемых нами генетических нарушений или их сочетания, использовать гормонотерапию нецелесообразно и методами выбора можно считать абляцию эндометрия и гистерэктомию. У пациентов с ГЭ без атипии предпочтение следует отдавать абляции, а при наличии атипии – гистерэктомии.

РАЗДЕЛ 5. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема диагностики и лечения ГЭ обоснованно вызывает повышенный научный и практический интерес, который обусловлен не только высокой частотой, но и риском малигнизации, поскольку в 30–70% случаев РЭ в пери- и постменопаузе развивается на фоне гиперпластических процессов [86, 124, 134, 219].

Длительное снижение индекса здоровья населения, ухудшение экологической ситуации, увеличение психологических нагрузок существенно влияют на состояние здоровья женщин, приводя к нарушению овуляции с дефицитом прогестерона и относительной гиперэстрогенией, что в свою очередь приводит к росту числа женщин с ГЭ, предраком и раком эндометрия в перименопаузальном периоде [32, 71, 170, 211].

Одной из задач современной науки является поиск генетических маркеров онкозаболеваний, которые позволят не только распознавать опухолевый процесс, но и выявлять пациенток, предрасположенных к возникновению злокачественных новообразований [36, 46, 58, 117, 213]. Перспективным и малоизученным направлением в исследовании патологии эндометрия на молекулярном уровне является определение наличия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности (microsatellite instability – MSI) различных локусов генома [16, 38, 96, 185].

Цель работы: повышение эффективности лечения больных с гиперпролиферативными процессами эндометрия путем определения диагностической и прогностической ценности микросателлитной нестабильности генома (MSI) и метилирования гена ESR.

Для реализации поставленных в работе задач обследовано 210 женщин в возрасте от 32 до 69 лет со следующей патологией: 80 пациенток с неатипической ГЭ, 69 – с атипической ГЭ и у 61 женщины был полип эндометрия. У всех пациенток в ткани эндометрия, полипах изучали наличие

эпигенетического нарушения (метилование) гена ESR и микросателлитной нестабильности генома (MSI). Метилирование гена ESR выявлено у 18 женщин с неатипической ГЭ и у 32 женщин с атипической ГЭ, а также у 3 женщин, имеющих полипы эндометрия. Наличие MSI+ генома выявлено у 11 женщин с неатипической ГЭ, у 20 женщин с атипической ГЭ и у 2 женщин с полипами эндометрия. Больные, имеющие метилирование гена ESR и/или фенотип MSI+, составили исследуемые группы (73 пациентки – 34,7%). Группу сравнения составили больные, не имеющие анализируемой генетической и эпигенетической патологии (137 пациенток – 65,3%). В исследуемой группе средний возраст больных составил $49,4 \pm 3,6$ года, в группе сравнения – $47,3 \pm 3,3$ года.

Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован морфологически, для чего у 39 больных (17,7% случаев) применялась гистероскопия и у 181 больной (82,3%) – фракционное диагностическое выскабливание полости и цервикального канала.

Гистероскопическому обследованию были подвержены пациентки также с целью лечебного применения (резекция, абляция эндометрия – 47 пациенток – 100,0% случаев) и контроля (с биопсией) после проведенной терапии (74 больных – 46,5%). В остальных случаях для контроля использовалось фракционное диагностическое выскабливание полости матки (85 больных - 53,5%).

Всем пациенткам было проведено лечение согласно приказу № 676 от 31.12.2004 г. МОЗ Украины [100]. При неатипической ГЭ гестагены системно получали 44 (55,0%) женщины, локальное использование гестагенов (ВМС-Л) было у 19 больных (23,7% случаев), агонисты ГнРГ применяли 9 (11,3%) пациенток и абляция эндометрия была проведена у 8 (10%) больных.

В случае атипической ГЭ, которая была выявлена у 69 пациенток, гестагены системно применяли в 57,9% случаев (40 больных), абляция эндометрия производилась в 32,0% случаев (22 больные), а гистерэктомия выполнена у 7 (10,1% случаев) больных.

Срок наблюдения составил 36 мес. Критериями оценки эффективности лечения были длительность безрецидивного периода и частота возникновения рецидива.

Анализ частоты наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами и рецидивирующими полипами эндометрия показал, что данный тип генетических нарушений встречался редко. Так, частота наличия MSI+ составила 2,9 и 3,8% соответственно у больных с впервые диагностированным полипом эндометрия и при его рецидиве, а частота эпигенетических нарушений гена ESR 2,9 и 7,7% соответственно ($p>0,05$). Эти данные указывают на то, что в развитии полипов эндометрия оба вида исследуемых генетических и эпигенетических нарушений не имеют значения. В основе рецидивирования полипов эндометрия, вероятно, лежат другие причины и механизм развития заболевания. Следовательно, можно предположить незначительную роль гормонального, в частности эстрогенного аспекта в патогенезе полипов эндометрия, что соответствует данным литературы [36, 95]. Не отмечено и влияние нарушения генов репарации ДНК, определяемое по наличию микросателлитной нестабильности, на развитие и рецидивирование данной патологии в гормонозависимой ткани матки [38, 236].

В последние годы происходит значительный рост доброкачественной и злокачественной патологии эндометрия, а изучение новых молекулярно-генетических маркеров с достаточной чувствительностью для использования их как прогностических критериев при ГЭ является в настоящее время одним из приоритетных направлений диагностики [19, 49, 145, 158]. В связи с этим мы изучили частоту наличия MSI и метилирования гена ESR у пациенток с ГЭ. Полученные нами данные показали, что частота наличия MSI у больных с ГЭ без атипии (10,2%), с рецидивом гиперплазии (19,4%) и общей группе пациенток, имеющих ГЭ без атипии (13,8% случаев), не позволяет говорить о ведущей роли данного типа генетических нарушений в развитии гиперпролиферативных процессов в эндометрии, не сопровождающихся атипией клеток, что не противоречит данным литературы [38, 203].

При анализе данных частоты метилирования гена ESR в зависимости от различных вариантов гиперпластических процессов в эндометрии установлено ряд закономерностей. Так, высокая частота встречаемости эпигенетических нарушений гена ESR при рецидиве гиперплазии без атипии (35,5%) и атипической ГЭ (46,4%), а также достоверное отличие от аналогичного показателя у больных с гиперплазией без атипии, выявленной впервые (12,2%, $p < 0,01$), указывает на возможную патогенетическую роль данного гена в развитии фоновых заболеваний эндометрия. Следует отметить, что по мере усугубления гиперпластических процессов в эндометрии частота эпигенетических нарушений гена ESR достоверно возрастает и, следовательно, повышает риск малигнизации [151, 164, 206]. Данные, полученные в группе больных с атипической ГЭ, показали не только высокую частоту наличия микросателлитной нестабильности (30%), но и достоверное отличие от всех разновидностей ГЭ без атипии. То есть развитие атипии в клетках эндометрия, которому предшествовали гиперпролиферативные процессы, достоверно коррелирует с MSI+ фенотипом. По данному вопросу в литературе сведений не обнаружено. Вероятно, именно наличие или развитие микросателлитной нестабильности генома и сопровождающееся вслед за этим процессом нарушение функции генов репарации ДНК генома [95, 197] является одной из ведущих генетических аспектов патогенеза атипической ГЭ. Развитие фенотипа MSI+ у пациенток с гиперпролиферативными процессами в эндометрии приводит к селекции клонов клеток с накоплением генетических нарушений именно из-за отсутствия возможности восстанавливать поврежденные в процессе деления клеток ДНК [46, 199]. А одной из причин появления поврежденных в процессе митоза клеток эндометрия является избыточная пролиферация нормальных клеток эндометрия [34, 202]. Эта первичная селекция атипических по генотипу клеток эндометрия возможна по двум причинам. Во-первых, избыточная пролиферация эндометрия, особенно длительно существующая, ухудшает трофику ткани, что повышает вероятность

повреждения ДНК в процессе митоза [2, 46, 205]. Во-вторых, гиперпролиферация эндометрия обусловлена какими-то эндогенными и/или экзогенными факторами, в частности гормональными причинами. Эти факторы могут вначале приводить к развитию гиперпролиферации, а в дальнейшем – к атипии и РЭ (гормональный канцерогенез) [14, 160, 187, 237]. Сочетание гормонального аспекта (продолжающего воздействовать) с микросателлитной нестабильностью генома (развившейся на фоне гиперплазии) у больных с атипичской ГЭ, вероятно, является причиной, приводящей к повторной селекции клонов клеток эндометрия, но уже с измененным генотипом. Такие пациентки имеют, с нашей точки зрения, наибольший риск развития РЭ на фоне атипичской гиперплазии. Следует отметить, что фенотип MSI+ был выявлен нами в 30% случаев, а метилирование гена ESR – у 46,4% пациенток. Эти результаты не противоречат ни данным литературы о частоте микросателлитных и эпигенетических типов исследуемых нами нарушений [96, 198, 206], ни клиническим исследованиям, показывающим, что частота превращения атипичской гиперплазии в РЭ значительно колеблется и составляет 15–75% [13, 38, 241].

Развитие гиперпластических процессов в эндометрии чаще происходят у женщин, имеющих эндокринно-обменные нарушения [15, 32, 227]. В этой связи нами произведено изучение и оценка их возможной корреляции с наличием MSI и метилированием гена ESR. В качестве признаков гормонозависимого патогенетического варианта гиперпластических процессов и РЭ нами выбраны следующие: менструальная функция, детородная функция, ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет [15, 38, 177]. Проведенные нами исследования показали, что нарушения менструальной функции были у 102 из 210 обследуемых больных (48,6%).

Проведенный анализ частоты наличия MSI и эпигенетического нарушения гена ESR у больных с полипами и гиперплазией эндометрия в зависимости от нарушения менструальной функции не выявил достоверной

связи ни у пациенток с полипами, ни у женщин с ГЭ без атипии. У больных с атипической ГЭ частота встречаемости MSI имела тенденцию к росту в случае сочетания патологии эндометрия с нарушением менструальной функции (32,6 и 23,1% соответственно, $p>0,05$). В то же время метилирование гена ESR в случаях нарушения менструальной функции было достоверно выше (55,8%) в сравнении с пациентами, не имеющими таковой (30,8% случаев, $p<0,05$). Однако при данной патологии в эндометрии трудно говорить о первичности причин, характеризующих клинику заболевания. И вероятнее всего, генетические аспекты приводят к развитию атипической ГЭ, которая проявляется нарушением менструальной функции [38, 176, 209], а не нарушения менструальной функции в совокупности с другими причинами приводят к развитию MSI, метилированию гена ESR и атипии в эндометрии.

У 23 женщин в анамнезе было выявлено бесплодие (11% случаев). У пациенток с полипами эндометрия и бесплодием в анамнезе выявлено достоверное увеличение частоты MSI (20,0%) в сравнении с женщинами, выполнившими репродуктивную функцию (1,8% случаев, $p<0,01$). Нарушение экспрессии гена ESR у больных с полипами эндометрия было не частым и характерно только для рожавших (5,4% случаев).

У пациенток с гиперпластическими процессами без атипии частота встречаемости фенотипа MSI+ и метилирования гена ESR у нерожавших была достоверно выше (33,3 и 44,4% случаев), чем у рожавших (11,3, $p<0,05$ и 19,7% случаев, $p<0,01$ соответственно). Достоверная закономерность выявлена и при атипической ГЭ: при бесплодии частота встречаемости MSI и метилирования гена ESR составили соответственно 44,4 и 77,8% случаев, а при наличии родов в анамнезе – 26,7 и 41,7% случаев ($p<0,01$). Полученные нами данные указывают на достоверную связь между анализируемыми генетическими, эпигенетическими нарушениями и репродуктивной функцией больных. Высокая частота MSI и метилирования гена ESR при гиперпластических процессах эндометрия у пациенток с бесплодием

указывают на необходимость адекватного лечения и тщательного мониторинга, поскольку имеется высокий риск развития атипичской гиперплазии и, вероятно, РЭ в дальнейшем, что не противоречит данным литературы [13, 38, 174].

Проводя анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии, связанной с эндокринно-обменными нарушениями, нами выявлено наличие ожирения в 47,6% случаев. Фенотип MSI+ у женщин с полипами эндометрия был выявлен только у пациенток, имеющих избыточный вес и составил 16,7% случаев.

У больных, имеющих избыточный вес, фенотип MSI+ была выше в 3,3 раза в группе с ГЭ без атипии (19,6 и 5,9%, $p < 0,01$) и 2,6 раза выше при наличии в атипичской ГЭ (38,1 и 14,8% случаев, $p < 0,01$ соответственно), в сравнении с пациентками без ожирения, что соответствует данным литературы [199].

При оценке частоты эпигенетических нарушений у больных с патологическими процессами эндометрия и наличием ожирения метилирование гена ESR нами выявлено в 8,3% случаев при наличии полипов эндометрия (4,1%, $p > 0,05$ без ожирения), в 26,5% случаев при ГЭ (14,7%, $p < 0,01$ без ожирения), и в 59,5% случаев при атипичской ГЭ (25,9%, $p < 0,01$ без ожирения).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у пациенток с ГЭ как с атипией, так и без атипии исследуемые генетические нарушения имеют достоверную связь с наличием у пациенток ожирения. Учитывая, что у женщин с ожирением наряду с метаболическими отклонениями имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения (результат периферической ароматизации предшественников эстрогенов, прежде всего андростендиона, в жировой ткани) [10, 15, 226] можно предполагать наличие патогенетической связи между анализируемыми критериями. Причем, вероятнее всего, именно ожирение и сопровождающие его гормонально метаболические отклонения являются первичными,

а метилирование гена ESR происходит уже на этом фоне. Микросателлитная нестабильность генома, вероятнее всего, также является следствием эндокринно-обменных и, следующих за ними, гиперпролиферативных процессов в гормонозависимых тканях, в частности в эндометрии, что совпадает с данными большинства исследователей [38, 197, 199].

Проведенный нами анализ между наличием микросателлитной нестабильности генома, метилированием гена ESR в зависимости от наличия гипертонической болезни у пациенток с патологией эндометрия не выявил достоверной связи. Однако у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии для обоих типов генетических нарушений отмечена четкая тенденция к увеличению показателей, близкая к статистической достоверности: для наличия MSI (21,7 и 10,5% без атипии, $p=0,062$ и 36,4 и 25,5%, $p=0,129$ с атипией) и для метилирования гена ESR (30,4 и 19,3% без атипии, $p=0,068$ и 59,1 и 40,4%, $p=0,052$ с атипией). Полученные данные не позволяют сделать самостоятельный вывод о достоверном влиянии гипертонической болезни на увеличение риска развития фенотипа MSI+ и метилирования гена ESR у пациенток с гиперпролиферативными процессами в эндометрии. Вероятно, гипертоническая болезнь в сочетании с другой сопутствующей патологией формирует определенные фенотипические признаки, позволяющие либо повысить риск развития генетических отклонений, либо увеличить шанс к «выживанию», то есть селекции клеток эндометрия с генетическими нарушениями, появившихся от других причин [5, 36, 174]. В связи с этим необходимо проведение многофакторного анализа между изучаемыми показателями с целью установления между ними корреляционной зависимости. Принимая во внимание тот факт, что гипертоническая болезнь входит в классическую триаду фенотипических признаков гормонозависимой патогенетической формы РЭ [86, 109, 190] полученные нами данные можно объяснить следующим образом: РЭ, в частности I патогенетический вариант, в большинстве случаев развивается в менопаузе [14, 30, 161], когда пациентка уже много лет страдает от

гипертонической болезни. За длительный период гипертонической болезни у пациентки и формируется характерный «набор» сопутствующей патологии связанной с ней патогенетически [13, 38, 225]. Большинство анализируемых нами пациенток находилось в репродуктивном периоде или перименопаузе и длительность гипертонической болезни была у них незначительной. Вероятно, именно недостаточный временной промежуток и не позволил реализовать гипертонической болезни свой онкогенный потенциал [16, 24, 174].

Наличие сахарного диабета как сопутствующей патологии выявлено у 16 (7,6% случаев) из всех обследуемых больных. Анализ частоты встречаемости MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами выявил достоверные отличия и большую частоту эпигенетических нарушений гена ESR у пациенток, страдающих сахарным диабетом (8,3% случаев в сравнении с 4,1%, $p < 0,01$ у пациенток без диабета).

Проводя анализ данных у пациенток, имеющих гиперпластические процессы в эндометрии без атипии, выявлено, что анализируемые генетические нарушения чаще встречались у женщин, страдающих сахарным диабетом. Так у больных с анализируемой сопутствующей патологией частота фенотипа MSI+ составила 33,3% случаев (в сравнении с 12,1%, $p < 0,01$ без диабета), а метилирование гена ESR – 33,3% (в сравнении 21,6%, $p < 0,01$). Аналогичные изменения были выявлены у пациенток, имеющих гиперпластические процессы с атипией: частота фенотипа MSI+ составила 50,0 и 27,0% ($p < 0,01$) случаев при наличии и отсутствии сахарного диабета, а частота эпигенетических нарушений гена ESR – 66,7% и 44,4% ($p < 0,01$) случаев соответственно, что отвечает данным литературы [179, 198].

Таким образом, анализ полученных данных о частоте встречаемости MSI и метилирования гена ESR позволил установить четкую корреляцию с наличием у больных сахарного диабета. Наиболее достоверно эта зависимость была прослежена у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии и менее характерной эта связь оказалась для пациентов с локальными изменениями в эндометрии – полипами. Известно,

что высокая частота развития гиперпластических процессов и аденокарциномы эндометрия у женщин с сахарным диабетом связана с избыточным весом [14, 30, 160]. У таких женщин нередко развивается инсулинорезистентность. Сопровождающие эту патологию метаболические отклонения в итоге приводят к серьезным сдвигам в работе различных систем, в том числе системы противоопухолевой защиты [13, 45, 231]. В результате, с нашей точки зрения, на таком фоне чаще происходит гиперметилирование генов, в том числе исследуемого нами гена ESR. С течением времени избыточная пролиферация клеток эндометрия, происходящая в условиях гиперацидоза и снижения антиоксидантной системы, связанной с сахарным диабетом, легче накапливает генетические нарушения [15, 68, 172]. В случае же развития у такой пациентки MSI+, появившиеся в дальнейшем другие генетические отклонения не репарируются и, следовательно, такое стечение особенностей фенотипа и генотипа является особенно благоприятным для канцерогенеза в эндометрии [179, 197, 203].

По данным литературы, в каждом возрастном периоде женщин (репродуктивном, перименопаузе и менопаузе) имеются свои, ярко выраженные особенности гормонального статуса [31, 87, 84, 192]. В связи с этим, мы проанализировали данные о частоте наличия MSI и метилирования гена ESR в зависимости от возрастных периодов женщин. По нашим данным, микросателлитные нарушения генов репарации ДНК у пациенток с полипами были выявлены только у пациенток в менопаузе. У больных с ГЭ без атипии выявленные тенденции показывают, что частота фенотипа MSI+ возрастает по мере увеличения возраста и составила: 8,8% случаев в репродуктивном периоде, 14,8% в перименопаузе ($p=0,325$) и 21,1% у больных в менопаузе ($p=0,08$ и $p=0,297$ соответственно в сравнении с репродуктивным периодом и перименопаузой). У больных с атипической ГЭ частота фенотипа MSI+ имела достоверные отличия в зависимости от возрастного периода. В частности фенотип MSI+ у пациенток в менопаузе (37,5%) был выше, чем у больных репродуктивного возраста (18,8%, $p=0,019$).

Анализ частоты наличия MSI у больных с ГЭ как с атипией, так и без атии в зависимости от возрастного периода пациенток показал наличие достоверного отличия фенотипа больных MSI+ только у пациенток репродуктивного возраста (12,0% случаев) и периода менопаузы (30,2% случаев, $p < 0,01$). Количество микросателлитных нарушений у пациенток перименопаузы (21,4%) занимало промежуточное значение в сравнении с репродуктивным ($p = 0,178$) и менопаузальным ($p = 0,151$) периодами.

Данные о частоте метилирования гена ESR у больных с полипами эндометрия не позволяют проследить связь с возрастными периодами больных из-за небольшого количества эпигенетических нарушений. У больных с ГЭ без атии и в группе с рецидивом частота метилирования гена ESR увеличилась, однако полученные данные не позволяют говорить о корреляции между наличием эпигенетического нарушения гена ESR и возрастным периодом. У больных с атипичской ГЭ частота метилирования гена ESR не имела связи с возрастом, а показатели составили: 37,5% в репродуктивном периоде, 51,7% случаев ($p = 0,225$) в перименопаузе и 45,8% случаев у больных в менопаузе ($p = 0,5$ и $p = 0,524$ в сравнении с репродуктивным периодом и перименопаузой соответственно). У больных с гиперплазией эндометрия как с атипией, так и без атии (общая группа) нами отмечена одна тенденция – меньшее ($p > 0,05$) количество эпигенетических нарушений гена ESR у пациенток репродуктивного периода (26,0%). Частота метилирования гена ESR у пациенток в перименопаузе (37,5%, $p = 0,093$) и менопаузе (37,2% случаев, $p = 0,101$ в сравнении с репродуктивным периодом) оказались одинаковыми. В доступной литературе аналогичных сведений мы не нашли.

Учитывая тот факт, что у больных с ГЭ в большинстве случаев имеется клиническая симптоматика, нами были выбраны шесть наиболее часто встречаемых симптомов на момент постановки диагноза: ациклические кровянистые выделения, меноррагии, боли внизу живота, связанные и не связанные с менструацией. В дальнейшем в процессе лечения мы

проводили анализ симптоматики, по которой оценили клиническую эффективность применения консервативных методов лечения. Проведенный анализ клинической эффективности применения гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ без атипии в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR не выявил достоверных отличий, но позволил установить ряд тенденций. Во-первых, пациентки всех групп до начала лечения имели сопоставимую частоту жалоб, что позволяет говорить об отсутствии связи между клиническими проявлениями гиперпластических процессов эндометрия и наличии анализируемых генетических или эпигенетических нарушений. Во-вторых, промежуточный анализ эффективности применения гормонотерапии, проводимый через 3 мес, показал, что на данном этапе имеется четкая тенденция к уменьшению частоты типичных симптомов, которые еще больше уменьшаются при завершении полного курса гормонотерапии. В-третьих, анализ клинических проявлений не является ведущим при определении истинного эффекта от гормонотерапии. В-четвертых, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ без атипии клиническая эффективность применения гормонотерапии была различной в анализируемых группах. Наибольшее снижение частоты симптомов заболевания было получено в группе сравнения. В основных группах клиническая эффективность была ниже в 2–3 раза, а между собой показатели в группах с эпигенетическим нарушением гена ESR и с MSI+ практически не отличались. Анализ клинической эффективности применения органосохраняющих методов лечения, включающих гормонотерапию и абляцию эндометрия, у больных с ГЭ с атипией репродуктивного и перименопаузального возраста позволил выявить аналогичные для больных с ГЭ без атипии изменения. Дополнительно к указанному следует отметить, что пациентки всех групп с атипией до начала лечения имели сходную частоту жалоб, которая не зависела от наличия MSI и нарушения функции гена ESR. В доступной литературе данных о связи между клиническими проявлениями и эффективностью лечения мы не нашли, а данные о корреляции

между исходной симптоматикой и наличием метилирования гена ESR или MSI имеются и не отличаются от наших результатов [38, 161, 183, 206].

Эффективность проводимого лечения у больных нами была оценена по частоте рецидивов и прогрессий заболевания. Анализ результатов лечения больных репродуктивного возраста показал, что пациентки группы сравнения, то есть не имеющие анализируемой генетической патологии, имели 100% эффективность от применения гормонотерапии. Не выявлено рецидивов заболевания и у женщин с фенотипом MSI+, однако в данной группе давать полноценную оценку эффективности лечения сложно из-за малого количества пациентов. У больных с нарушенной экспрессией гена ESR в репродуктивном возрасте каждая третья женщина с ГЭ без атипии (33,3% случаев) не откликается на стандартную терапию, что приводит к рецидиву.

У больных в перименопаузе лучшие результаты лечения получены у пациенток контрольной группы (6,3% случаев рецидива). Частота рецидивов была большей в группе пациенток с наличием микросателлитной нестабильности генома (50,0%, $p < 0,01$) и несколько меньше у женщин с эпигенетическим нарушением гена ESR (28,6% случаев, $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения). Гормональная перестройка, происходящая у женщин в перименопаузе, сопровождается развитием эпигенетических изменений, часть из которых в последующем дополняется генетическими нарушениями [46, 117, 220]. Анализ результатов лечения пациенток исследуемых групп показал, что большая часть женщин обеих групп ГЭ без атипии после стандартной гормонотерапии в течение ближайших трех лет рецидивировать или прогрессирует в гиперплазию с атипией. Полученные данные указывают на особенности данного возрастного периода и, вероятно, требуют индивидуализации терапии, обусловленной именно аспектом возраста и сопутствующей ему гормональной перестройкой в организме.

У пациенток, находящихся в менопаузе, развитие даже ГЭ без атипии требует дообследования, поскольку общепринятый этиологический фактор, гиперэстрогемия, в норме должен отсутствовать [36, 60, 99]. Следовательно,

у пациентки необходимо исключить наличие эстрогенпродуцирующего образования или других причин, которые опосредованно вызывают гиперэстрогенное состояние и стимулируют пролиферацию эндометрия [57, 71, 112, 202]. Такой подход существует не один десяток лет, а результаты лечения анализируемой патологии оставляют желать лучшего [7, 26, 131]. По данным литературы, это обусловлено наличием у этой категории больных нескольких этиологических факторов заболевания. В частности, помимо гормонального, имеется генетический фактор, поскольку с возрастом количество нарушений в генотипе увеличивается как в связи с наследственными особенностями конкретной пациентки (наличие наследственной предрасположенности к раку), так и спонтанно в связи со снижением возможностей репаративных процессов [7, 94, 159].

Анализ результатов гормонотерапии у больных в менопаузе показал тенденцию, аналогичную пациенткам перименопаузы. Так, лучшие результаты лечения получены в группе сравнения больных (18,2% рецидивов). Развитие одной из анализируемых нами генетической патологии сопровождается ухудшением эффективности лечения. Причем количество женщин, у которых эндометрий оказался мало- или нечувствительный к стандартным дозам гормонотерапии значительно, а худшие результаты получены при наличии у пациенток фенотипа MSI+ (60,0% случаев, $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения). При метилировании гена ESR частота рецидивов составила 40,0% случаев. Полученные нами данные совпадают с данными литературы [38, 139].

Анализируя в общей группе больных, можно говорить о достоверной связи ($p < 0,01$) между эффективностью проводимой гормонотерапии и наличием у пациенток метилирования гена ESR (33,3% случаев рецидива) или микросателлитной нестабильности генома (45,5% случаев) в сравнении с группой сравнения (5,7% случаев рецидива). Худшие результаты терапии отмечены при наличии у пациенток MSI+ фенотипа. Развитие у пациенток метилирования гена ESR важно не только тем, что сопровождается

достоверным снижением результатов лечения, но и тем, что количество данного вида генетических нарушений больше и, следовательно, их вклад в частоту развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии, с нашей точки зрения, не менее весомый, чем вклад более серьезного генетического нарушения – нарушения функции генов, репарирующих поврежденную в процессе деления клетки ДНК. В литературе данных по этому вопросу мы не нашли.

Таким образом, суммируя полученные данные, можно говорить о двух аспектах в частоте развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии. Эти аспекты – возраст и наличие у пациентки одного из анализируемых нами генетических факторов, в частности MSI или метилирования гена ESR. Так, результаты лечения данной категории больных имеют четкую связь с возрастом. Лучшие результаты отмечены у женщин более молодого – репродуктивного возраста, что соответствует данным литературы [15, 36]. С увеличением возраста частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии возрастала (частота рецидивов в группе сравнения составила 0%, 6,3% и 18,2% случаев соответственно в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе). Однако еще в большей степени эффективность гормонотерапии зависела от наличия у пациенток фенотипа MSI+ (0, 40, и 60,0% случаев соответственно) или нарушения экспрессии гена ESR (33,3, 28,6 и 40,0% случаев соответственно возрастным периодам). То есть между исследуемыми показателями существует корреляция. В частности, в репродуктивном возрасте часто встречается ГЭ без атипии, но реже встречаются генетические нарушения [36, 117, 154]. Вероятно, именно поэтому все пациентки группы сравнения хорошо отреагировали на стандартную гормонотерапию, а за истекший период наблюдения случаев рецидива и прогрессий заболевания диагностировано не было. С возрастом при развитии предраковой патологии и рака первыми появляются эпигенетические нарушения [58, 67, 198]. В нашем исследовании их также было больше чем генетических –

микросателлитной нестабильности генома. Развитие данной патологии снижает эффективность лечения, что четко прослежено с учетом возрастного периода женщин – частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии группы сравнения была достоверно ниже.

Проведенный анализ частоты развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией указывает на значительные колебания в показателях. Причем выявленная закономерность совпадает с корреляцией, полученной у больных с ГЭ без атипии: зависимость результатов лечения от возраста и наличия у пациентки MSI или метилирования гена ESR. У женщин репродуктивного возраста получены лучшие результаты лечения. С увеличением возраста частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ с атипией возрастала (частота рецидивов в группе сравнения составила 0, 22,2 и 33,3% случаев соответственно в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе). Однако наличие у пациенток микросателлитной нестабильности генома, эпигенетического нарушения гена ESR или их сочетания оказывает большее влияние на эффективность проводимого лечения. Такая зависимость прослеживается у женщин всех возрастных групп и имеет четкую связь с видом нарушения. В частности, нарушение экспрессии гена ESR приводит к достоверному увеличению частоты рецидивов атипической гиперплазии (в 3 раза в сравнении с контрольной группой, $p < 0,01$ – 28,6, 50,0 и 66,7% случаев соответственно в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе). Диагностирование у пациенток MSI+ сопровождается еще большим (в 1,4 раза в сравнении с больными, имеющими метилирование гена ESR) увеличением количества рецидивов и прогрессий заболевания, однако несколько меньше зависела от возраста (66,6, 60,0 и 100,0% случаев соответственно в репродуктивном периоде, перименопаузе и менопаузе). Сочетание у пациентки MSI+ и метилирования гена ESR незначительно снизило эффективность лечения. Следовательно, полученные данные указывают, что наличие у больных с ГЭ с атипией генетического нарушения в виде MSI+, метилирования гена ESR

или их сочетания многократно снижает эффективность стандартной гормонотерапии и абляции эндометрия. Такое снижение эффективности лечения, с нашей точки зрения, может быть обусловлено следующим аспектом. Указанные генетические нарушения влияют не только на развитие и эффективность лечения атипичской ГЭ, но и являются факторами прогрессии: ГЭ без атипии – в атипичскую и в дальнейшем – в карциному, что совпадает с данными литературы [3, 96, 197, 203].

Учитывая полученные выше данные, указывающие на общие закономерности, влияющие на частоту развития рецидивов у больных с ГЭ как без, так и с атипией, мы решили объединить данные группы с целью увеличения количества больных. Результаты лечения пациентов репродуктивного возраста указывают на высокую эффективность стандартных методов лечения при отсутствии генетических нарушений (группа сравнения – 0% рецидивов). Развитие гиперпролиферативных процессов эндометрия на фоне метилирования гена ESR снижает эффективность лечения, но частота рецидивов незначительная (15,4% случаев). Развитие фенотипа MSI+ как в виде самостоятельного генетического нарушения (40,0%, $p>0,05$), так и в сочетании с метилированием гена ESR (50,0% случаев, $p>0,05$) значительно повышает частоту рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ, получавших органосохраняющие методы лечения.

Результаты лечения больных, находящихся в перименопаузе, указывают на достоверную связь между наличием генетических нарушений и частотой рецидивов гиперпролиферативных процессов эндометрия. Развитие микросателлитной нестабильности генома (53,3% случаев рецидива, $p<0,01$ в сравнении с 12,0% в группе сравнения), нарушение экспрессии гена ESR (42,1% случаев, $p<0,01$) или в случае сочетания у пациентки с ГЭ фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR (71,4% случаев рецидива, $p<0,01$ в сравнении с контролем) достоверно снижает эффективность стандартных органосохраняющих методов лечения.

Эффективность лечения больных в менопаузе по сравнению с перименопаузой и репродуктивным возрастом пациенток снижается. Причем наибольшая вероятность развития рецидива наблюдается у пациенток, имеющих сочетание микросателлитной нестабильности генома с нарушением функции гена ESR (75,0% случаев, $p < 0,01$ в сравнении 21,4% в группе сравнения), или только фенотип MSI+ (71,4% случаев, $p < 0,01$). В случае метилирования гена ESR частота рецидивов и прогрессий заболевания составила 50,0% случаев ($p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения). Полученные нами данные совпадают с данными литературы по MSI, но отсутствуют по гену ESR [38].

Таким образом, проведенный анализ частоты развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ показал, что применение органосохраняющих методов лечения должно основываться не только на возрастном аспекте и желании пациентки сохранить орган, но и на наличии в гиперплазированном эндометрии генетических нарушений, на основании которых можно предсказать риск развития рецидива заболевания. И только оценив этот риск, планировать лечение, в том числе возможность и целесообразность выполнения органосохраняющего метода. Так, наличие у пациентов метилирования гена ESR значительно снижает (в 5 раз) эффективность стандартной гормонотерапии, а в случае развития у пациентов микросателлитной нестабильности генома или сочетания нарушения функции гена ESR с фенотипом MSI+ необходим новый подход к лечению, поскольку стандартная терапия в большинстве случаев не является эффективной. Это обстоятельство обусловлено наличием у пациентов таких факторов, в частности генетических, на которые стандартная терапия не влияет, а имеющийся гиперпролиферативный процесс в эндометрии не только рецидивирует, но с большой вероятностью будет прогрессировать до развития карциномы [38, 96, 212].

Учитывая высокую частоту развития рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии, имеющих фенотип MSI+ или

метилование гена ESR, мы проанализировали эффективность терапии с учетом вида лечения.

Так, показатели группы сравнения не имели достоверной связи от вида лечения. В нашем исследовании рецидивы были отмечены только в группе пациенток, у которых были использованы гестагены системно (9,1% рецидивов). В то же время локальное применение гестагенов или использование агонистов ГнРГ было высокоэффективным и за период наблюдения не сопровождалось рецидивами. Однако на основании полученных нами данных, вряд ли можно говорить о меньшей эффективности от системного воздействия гестагенов на ГЭ без атипии, поскольку данный метод лечения обладает наиболее патогенетически обоснованным воздействием [13, 69, 146, 149] и отсутствием достоверности в показателях. Полученные нами рецидивы были обусловлены, с нашей точки зрения, следующими факторами: во-первых, данная группа больных является наиболее многочисленной и в ней, вероятно, могут быть пациентки с наличием других, в том числе и генетических факторов, влияющих на чувствительность эндометрия к гормонотерапии. Во-вторых, больные данной группы получали как разные виды таблетированных, так и инъекционных форм прогестинов, что не исключает возможности нарушения режима, снижение стандартной дозы и как следствие, уменьшение эффективности лечения [71, 84, 157].

Применение абляции эндометрия является высокоэффективным методом лечения неатипической ГЭ и в нашем исследовании сопровождалось рецидивами заболевания только при наличии метилирования гена ESR, что не противоречит данным литературы [96, 112, 194]. Как видно из представленных данных, частота рецидивов и прогрессий заболевания у больных с ГЭ без атипии была обусловлена, прежде всего генетическими факторами и в меньшей степени особенностями лечебных методов. По данному вопросу в литературе единого мнения нет.

В группе пациенток с наличием микросателлитной нестабильности генома частота рецидивов оказалась наименьшей при использовании агонистов ГнРГ (отсутствие рецидивов), а у женщин с метилированием гена ESR при использовании гестагенов локально – 20,0% рецидивов. Показатели в данных группах при использовании гестагенов системно были достоверно хуже (25,0% при метилировании гена ESR, $p < 0,05$ и 28,6% рецидивов при MSI+, $p < 0,05$ в сравнении с контролем соответственно) данных группы сравнения (9,4% случаев рецидива).

Достоверно оценить эффективность применения ВМС-Л и агонистов ГнРГ в исследуемых группах не представляется возможным из-за небольшого количества наблюдений. Полученные нами данные указывают на высокую частоту рецидивов гиперпролиферативного процесса при использовании ВМС-Л у пациенток, имеющих MSI+ (100,0% случаев рецидива) или метилирование гена ESR (20,0% случаев). Применение агонистов ГнРГ сопровождалось рецидивами только у больных с метилированием гена ESR (50% случаев). По вопросу ESR в литературе сведений мы не нашли, а результаты по MSI не противоречат данным литературы [32, 43, 209, 237].

Таким образом, при диагностировании у больных ГЭ без атипии необходимо уточнить наличие MSI и метилирования гена ESR. В случае отсутствия данных нарушений методом выбора может быть использование гестагенов как системно, так и локально, применение агонистов ГнРГ и абляции эндометрия. Критериями выбора являются возрастной период больной, отсутствие противопоказаний к данному методу, пунктуальность женщины в приеме препаратов, а также диагностирован ли данный процесс впервые или является рецидивом. Наличие у пациенток с ГЭ без атипии фенотипа MSI+ или нарушение функции гена ESR, наибольшие перспективы для излечения больной имеются в случае системного применения гестагенов или удалении патологически измененной ткани – абляции эндометрия, что совпадает с данными литературы [81, 86, 218].

Оценить эффективность использования органосохраняющих методов лечения у больных с гиперплазией эндометрия с атипией, находящихся в разных возрастных периодах, не представляется возможным из-за отсутствия достоверности в показателях. Анализ результатов лечения без учета возрастных периодов показал, что у пациенток группы сравнения рецидивы и прогрессия заболевания отмечены только в случае использования гормонотерапии гестагенами (21,4% случаев), применение же абляции эндометрия не сопровождалось рецидивированием заболевания. В случае наличия микросателлитной нестабильности генома рецидивы возникали более чем в половине случаев и мало зависели от вида лечения – гормонотерапии (60,0%, $p < 0,01$ с группой сравнения) или абляции эндометрия (75,0%, $p < 0,01$ в сопоставлении с группой сравнения). В то же время у пациентов с нарушением экспрессии гена ESR эффективность использования органосохраняющих методов лечения достоверно зависела от вида терапии: применение абляции эндометрия сопровождалось меньшим количеством рецидивов (64,3%, $p < 0,01$ в сопоставлении с группой сравнения) в сравнении с гормонотерапией гестагенами (37,5%, $p < 0,01$ с группой сравнения). В случае сочетания фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR у больных с ГЭ с атипией использование органосохраняющих методов лечения не является обоснованным, поскольку, независимо от вида терапии, сопровождается рецидивами и прогрессией заболевания у трех больных из четырех (83,3 и 75,0% соответственно при использовании гестагенов и абляции, $p < 0,01$ с группой сравнения). Эти данные указывают на необходимость использования у больных с микросателлитной нестабильностью генома, нарушением экспрессии гена ESR и особенно в случае их сочетания более радикальных методов лечения с целью повышения эффективности лечения атипической гиперплазии и профилактики рака эндометрия. При настоятельной необходимости выполнения органосохраняющего лечения у пациенток с данными генетическими нарушениями необходим не только

выбор адекватного метода, но и возможность для тщательного мониторинга в последующем [36, 57, 148].

Таким образом, наши исследования показали малую частоту наличия MSI и метилирования гена ESR у больных с полипами, рецидивирующими полипами эндометрия и указывают на то, что в развитии данных патологических процессов исследуемые генетические и эпигенетические нарушения не имеют существенного значения. В то же время у больных с ГЭ эпигенетическое нарушение гена ESR и микросателлитная нестабильность генома встречаются чаще, причем при рецидиве гиперплазии или развитии атипии частота данных нарушений значительно возрастает. Развитие атипии в эндометрии, которому предшествовали гиперпролиферативные процессы, достоверно коррелирует с фенотипом MSI+ и метилированием гена ESR, которые могут являться патогенетическими факторами и служить критериями прогрессии патологического процесса. Оценивая влияние фенотипа пациенток, мы установили, что у больных с ГЭ, имеющих бесплодие, избыточную массу тела или сахарный диабет, в избыточно пролиферирующих клетках эндометрия чаще возникают микросателлитная нестабильность генома и метилирование гена ESR. У больных с полипами эндометрия наличие сопутствующей патологии в виде ожирения или сахарного диабета достоверно не влияет на частоту развития исследуемых генетических нарушений. Сочетание гормонального фактора, связанного с нарушением экспрессии гена ESR с наличием MSI+ фенотипа и сопровождающимся вслед за этим процессом нарушения функции генов репарации ДНК, является одним из генетических аспектов патогенеза атипической ГЭ. Наличие у больных, имеющих ГЭ как с атипией, так и без атипии MSI+ фенотипа, метилирования гена ESR или их сочетания не имеет характерных клинических проявлений. В то же время уменьшение частоты и выраженности клинических проявлений заболеваний в процессе гормонотерапии может быть использовано в качестве вспомогательного критерия при оценке ее эффективности.

Нами показано, что эффективность стандартной гормонотерапии снижается с увеличением возраста пациенток, а наличие MSI и/или метилирования гена ESR достоверно увеличивают частоту рецидивов ГЭ. Рецидив ГЭ без атипии после стандартной гормональной терапии, с нашей точки зрения, обусловлен комплексными причинами, включающими нарушение функции гена ESR и микросателлитную нестабильность генома. Оценивая эффективность использования органосохраняющих методов лечения, нами установлено, что частота рецидивов и прогрессий гиперплазии эндометрия без атипии возрастает у больных с наличием MSI и метилирования гена ESR особенно при использовании ВМС-Л и агонистов ГнРГ. Большая эффективность в таких ситуациях отмечена при использовании гестагенов системно и абляции эндометрия. При отсутствии у больных с ГЭ без атипии MSI и метилирования гена ESR методами выбора могут быть – гестагены системно и локально, агонисты ГнРГ и абляция эндометрия. При диагностировании у пациентки с ГЭ без атипии микросателлитной нестабильности генома или эпигенетического нарушения функции гена ESR наиболее целесообразно использовать гестагены системно или производить абляцию эндометрия. У больных с атипичской ГЭ, не имеющих MSI и метилирования гена ESR, наименьшее количество рецидивов наблюдается при использовании гестагенов системно и абляции эндометрия. При наличии MSI или нарушении функции гена ESR у больных с атипичской ГЭ из органосохраняющих методов лечения целесообразно использовать только абляцию эндометрия. В случае сочетания фенотипа MSI+ с метилированием гена ESR у больных с атипичской ГЭ использование органосохраняющих методов лечения не является обоснованным, поскольку, независимо от вида терапии, сопровождается рецидивами и прогрессией заболевания у трех больных из четырех. Установлено, что, независимо от возрастного периода пациентки, эффективность стандартной гормонотерапии атипичской ГЭ достоверно снижается при диагностировании у больных MSI, метилирования гена ESR

или их сочетания, что требует своевременной коррекции терапии или использования более радикальных методов лечения.

ВЫВОДЫ

1. Гиперпластические процессы эндометрия занимают важное место в структуре гинекологических заболеваний. Несмотря на многочисленные методы диагностики и лечения, частота встречаемости этой патологии составляет от 10 до 50% и неуклонно растет. Поэтому актуальным и перспективным направлением является исследование патологии эндометрия на молекулярном уровне с определением наличия метилирования гена ESR и микросателлитной нестабильности различных локусов генома. У больных с ГЭ эпигенетическое нарушение гена ESR (12,2% случаев) и микросателлитная нестабильность генома (10,2%) встречаются чаще, чем у пациентов с полипами эндометрия (2,9 и 2,9% соответственно). Развитие рецидива гиперплазии или атипии в эндометрии, которому предшествовали гиперпролиферативные процессы, достоверно коррелирует с фенотипом MSI+ (19,4%, $p < 0,05$ и 30,0%, $p < 0,01$), метилированием гена ESR (35,5 и 46,4% случаев, $p < 0,01$ соответственно), которые могут являться патогенетическими факторами и критериями прогрессии патологического процесса.
2. У больных с ГЭ без и с атипией, имеющих бесплодие (44,4 и 77,8% случаев), избыточную массу тела (26,5 и 59,5%) или сахарный диабет (33,3% и 66,7%), в избыточно пролиферирующих клетках эндометрия чаще возникает метилирование гена ESR (в сравнении с 19,7 и 41,7%; 14,7 и 25,9%; 21,6 и 44,4% случаев соответственно, $p < 0,01$). Микросателлитная нестабильность генома у больных с ГЭ наблюдаются реже, а достоверная корреляция с особенностями фенотипа наблюдается только у пациенток с ожирением и сахарным диабетом.
3. При выборе метода лечения у больных с ГЭ необходимо учитывать не только возрастной период, но и наличие метилирования гена ESR и MSI, возникновение которых привело к увеличению количества рецидивов заболевания: в репродуктивном возрасте с 0 до 33, 3 и 0%; в перименопаузе с 6,3% до 28,6 и 50,5%, $p < 0,01$; менопаузе с 18,2 до 40,0

и 60,0%, $p < 0,01$, соответственно при отсутствии генетических нарушений и наличии метилирования гена ESR и MSI+ фенотипа. При отсутствии у больных с ГЭ без атипии MSI и метилирования гена ESR методом выбора лечения могут быть использование гестагенов системно и локально, применение агонистов ГнРГ и абляции эндометрия.

4. Эффективность использования органосохраняющих методов лечения у больных с АГЭ достоверно снижается при диагностировании фенотипа MSI+ (60,0 и 75,0% рецидивов при использовании гестагенов и абляции эндометрия соответственно, $p < 0,01$ с группой сравнения), метилирования гена ESR (37,5 и 64,3% соответственно, $p < 0,01$) или их сочетания (83,3 и 75,0% рецидивов соответственно при использовании гестагенов и абляции, $p < 0,01$ с группой сравнения) и не является обоснованной.
5. Диагностирование у больных с ГЭ без атипии микросателлитной нестабильности генома (45,5% рецидивов) или метилирования гена ESR (33,3%) снижает эффективность лечения (5,7% рецидивов в группе сравнения, $p < 0,01$). В данных случаях большая эффективность лечения отмечена при использовании гестагенов системно (28,6 и 25,0% рецидивов соответственно) и абляции эндометрия (отсутствие и 33,3% случаев рецидива). Использование при фенотипе MSI+ гестагенов локально (ВМС), а при метилировании гена ESR агонистов ГнРГ, сопровождалось рецидивами в 100 и 50% случаев соответственно.

Рекомендации для научного и практического применения

1. При диагностировании у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста ГЭ без атипии, имеющих ожирение, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, бесплодие, необходима терапия согласно протоколу в течение 3 мес, после чего целесообразно проведение морфологического контроля патоморфоза и определение наличия MSI и метилирования гена ESR.
2. Сочетание у женщин с ГЭ без атипии характерных фенотипических признаков (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, бесплодие) и генетических нарушений (MSI+ и/или метилирования гена ESR) является критерием высокого риска рецидива или прогрессии заболевания.
3. У женщин репродуктивного возраста с ГЭ без атипии, желающих сохранить репродуктивную функцию, при отсутствии MSI и метилирования гена ESR методом выбора на I этапе лечения (3 мес) могут быть гестагены системно и локально, агонисты ГнРГ с последующим определением терапевтического патоморфоза:
 - при наличии выраженного терапевтического патоморфоза целесообразно продолжение терапии;
 - при умеренновыраженном патоморфозе лечение следует продолжить синтетическими прогестинами системно;
 - при отсутствии или слабовыраженном патоморфозе следует проводить абляцию эндометрия.
4. У женщин репродуктивного возраста с ГЭ без атипии, желающих сохранить репродуктивную функцию, при наличии MSI и/или метилирования гена ESR лечение целесообразно начинать с синтетических прогестинов, а при отсутствии или слабо выраженном терапевтическом эффекте, выявленном морфологически при контроле через 3 мес, следует проводить абляцию эндометрия.

5. У женщин репродуктивного возраста после 35 лет с ГЭ без атипии, реализовавших репродуктивную функцию, пациенток в перименопаузе, имеющих фенотип MSI+ и метилирования гена ESR, целесообразно рекомендовать хирургическое лечение в объеме гистерэктомии.

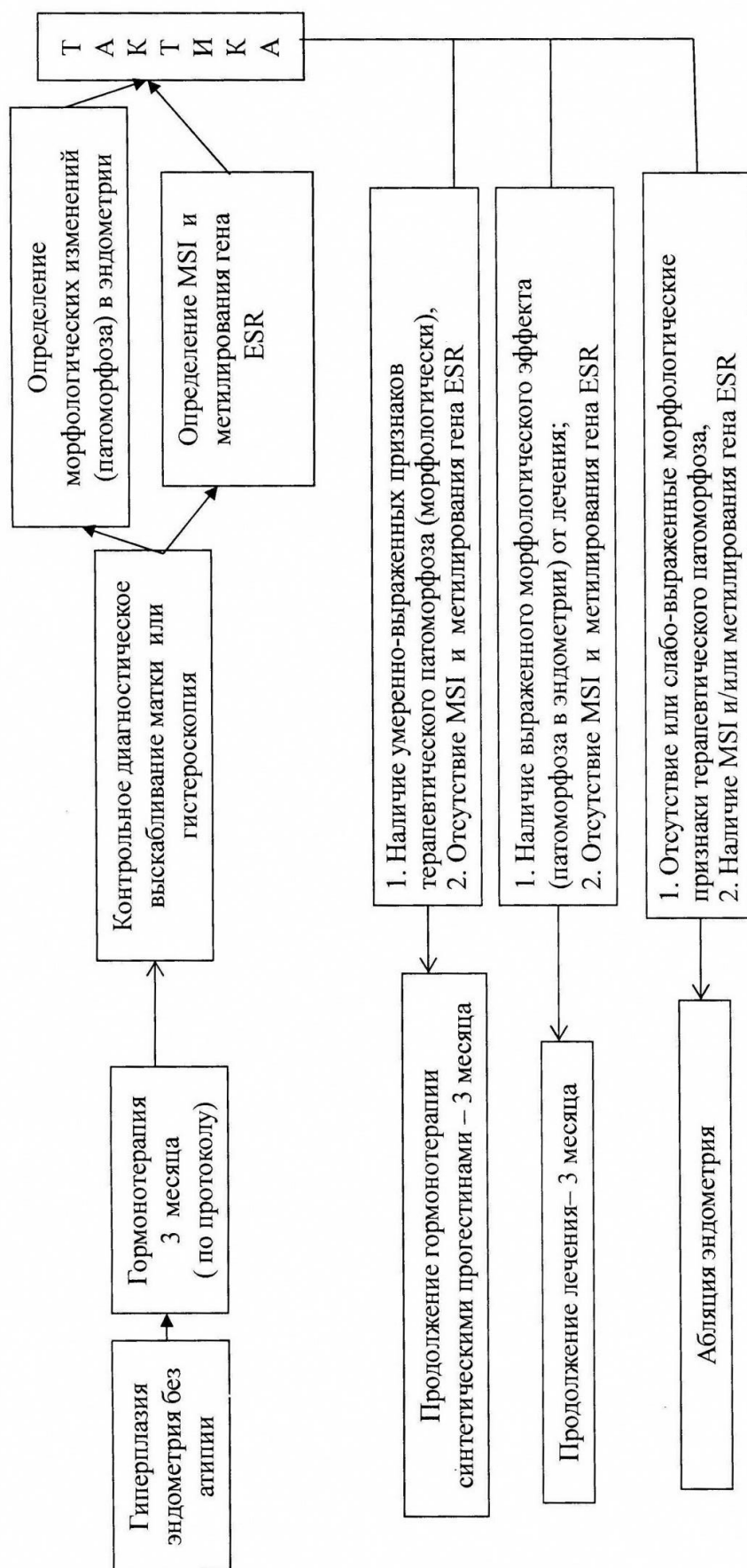


Рис.5.1. Алгоритм лечения больных с гиперплазией эндометрия без атипии репродуктивного возраста с желанием сохранить репродуктивную функцию

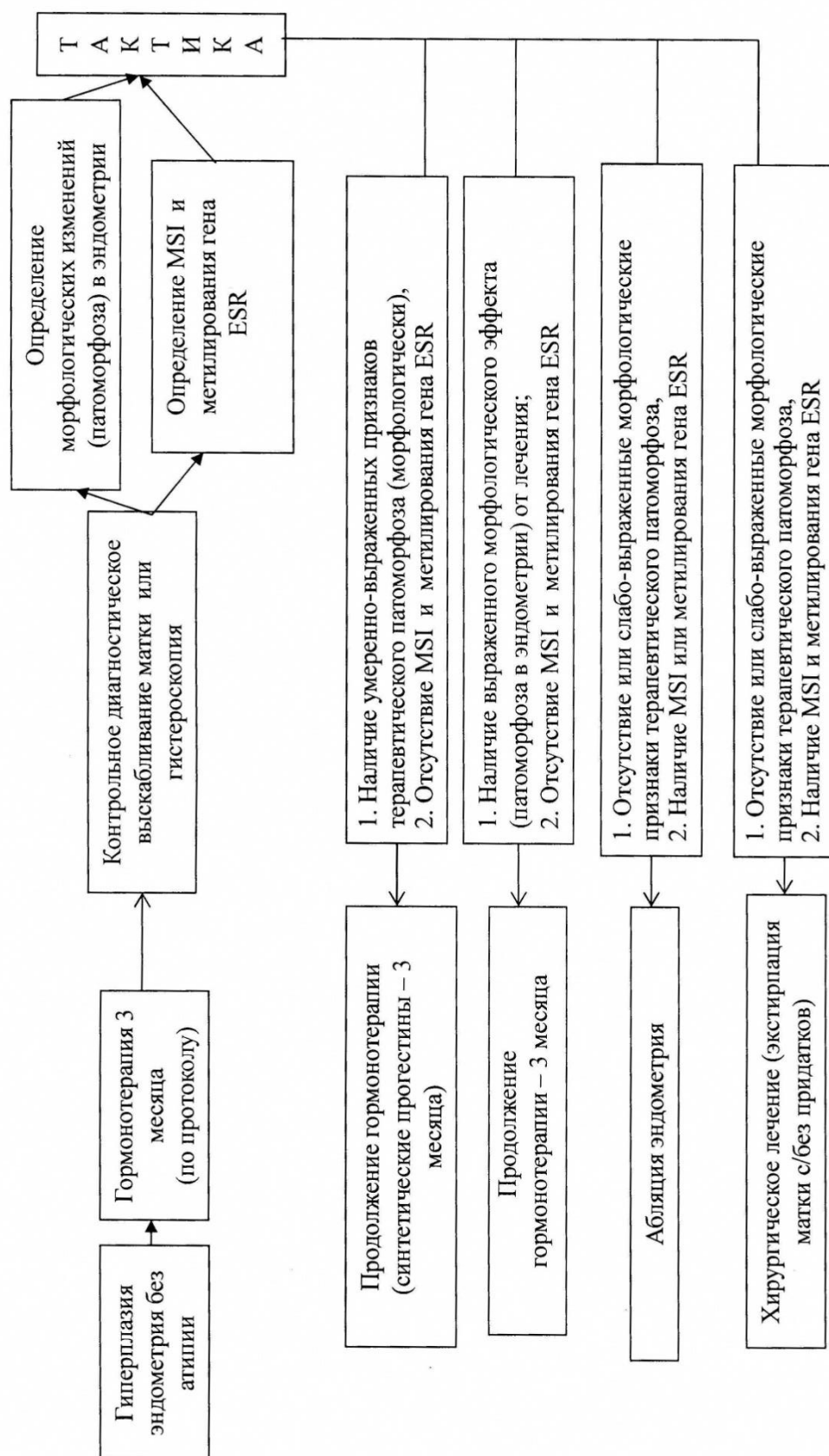


Рис.5.2. Алгоритм лечения больных с гиперплазией эндометрия без атипии репродуктивного возраста после 35 лет реализовавших репродуктивную функцию и отсутствием желания сохранить репродуктивную функцию

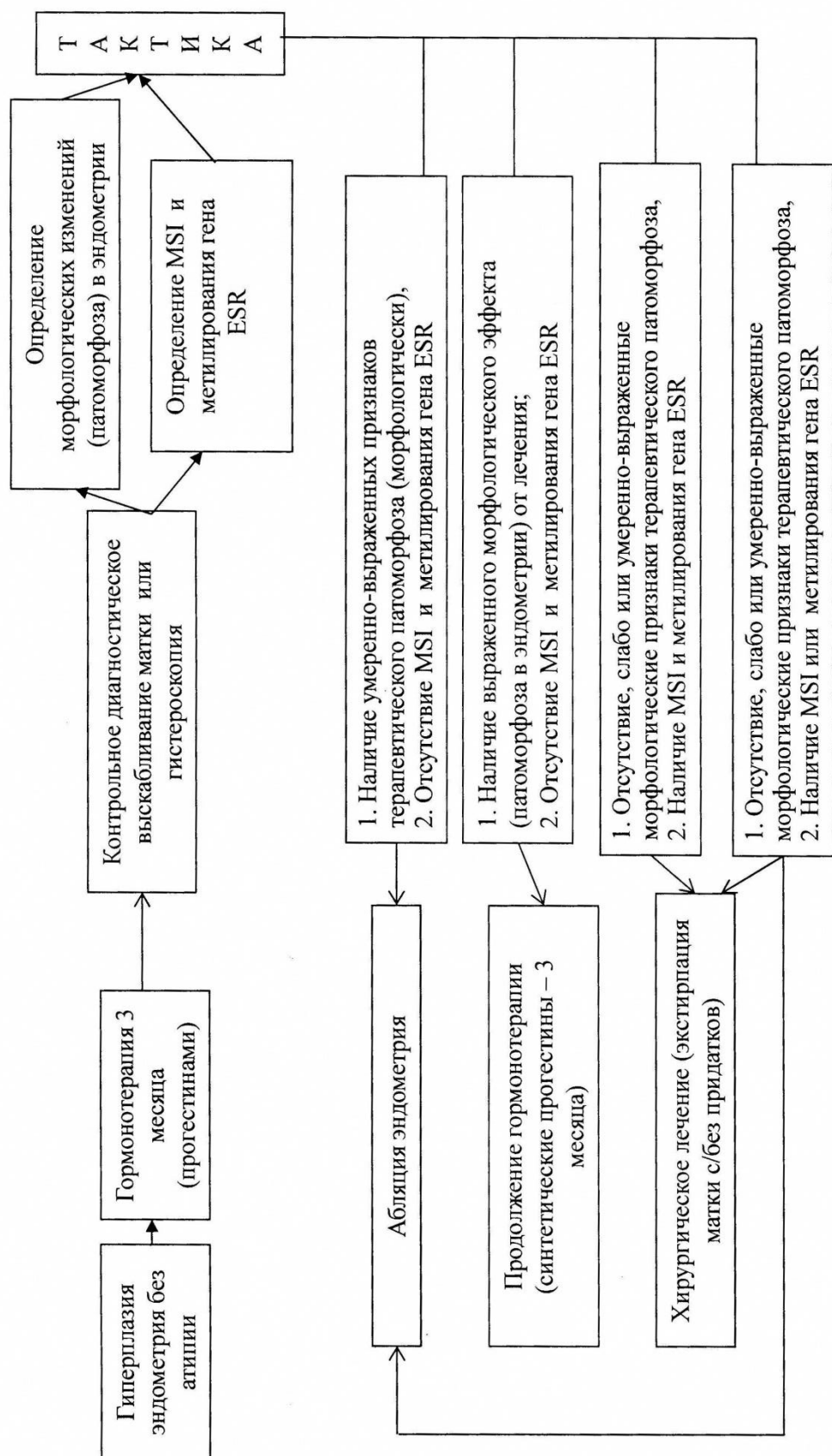


Рис.5.3. Алгоритм лечения больных с гиперплазией эндометрия без атипии перименопаузального возраста

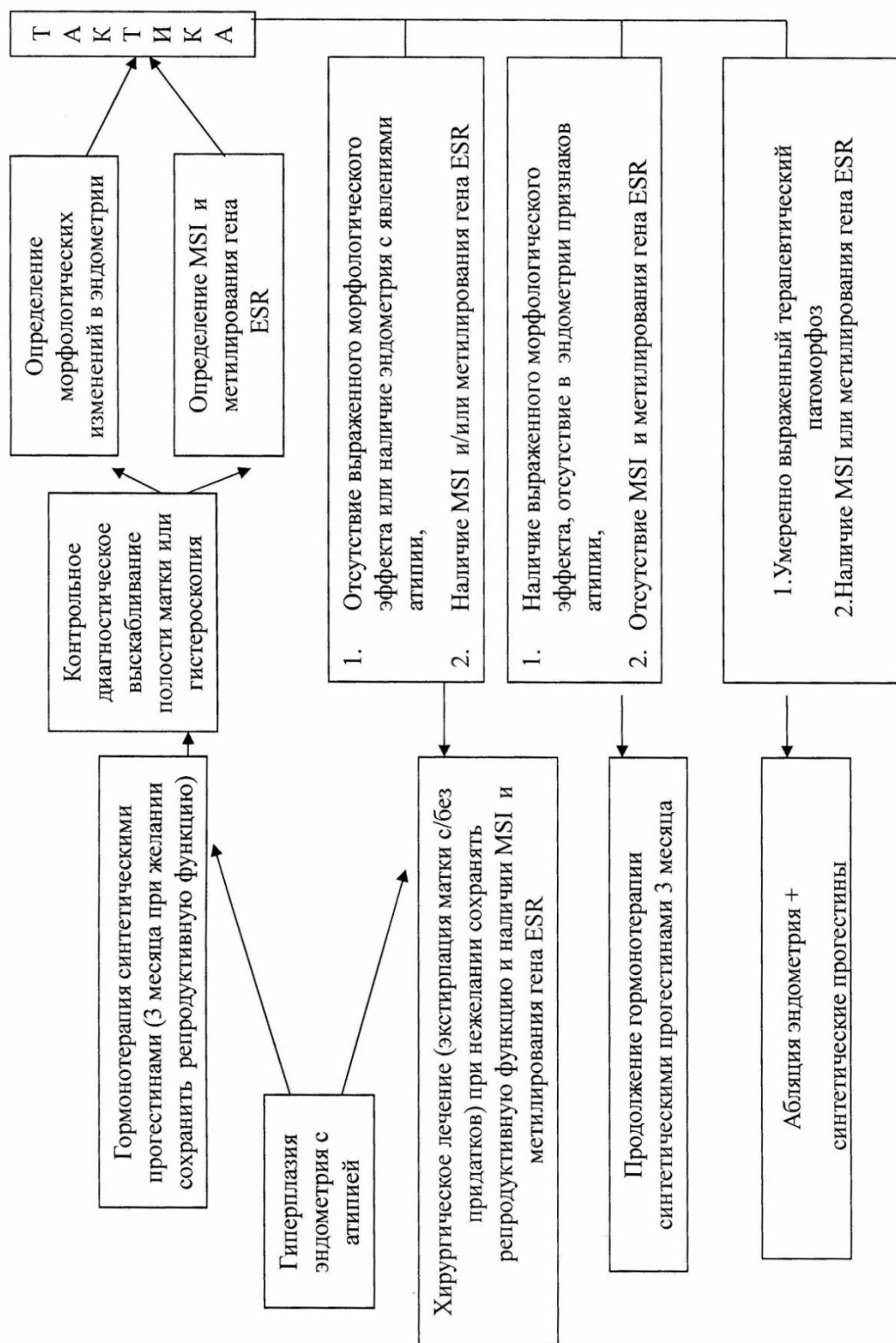


Рис.5.4. Алгоритм лечения больных репродуктивного возраста с атипической гиперплазией эндометрия

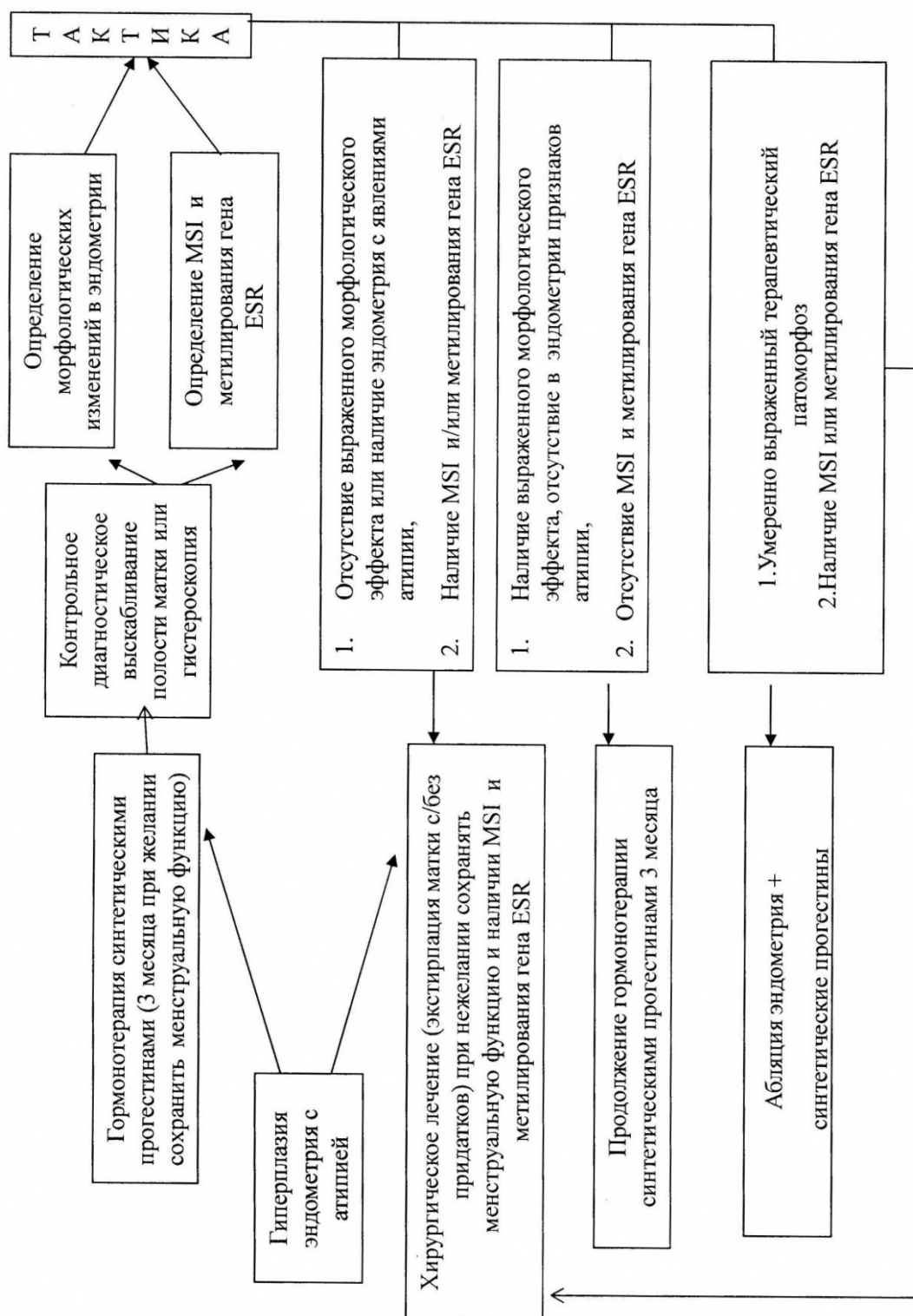


Рис. 5.5. Алгоритм лечения больных перименопаузального возраста с атипической гиперплазией эндометрия

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Акмурадова Г. Р. Роль иммунологических и генетических детерминант в возникновении гиперпластических заболеваний репродуктивной системы женщины : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Акмурадова Гульнара Розымурадовна ; [кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, общей биологии и молекулярной генетики Российского университета дружбы народов]. – Москва, 2005. – 18 с.
2. Алов И. А. Цитофизиология и патология митоза / И. А. Алов. – Москва : Медицина, 1972. – 132 с.
3. Аномальное метилирование ряда генов при гиперплазии эндометрия на фоне хронического эндометрита / И. В. Станоевич, В. В. Землякова, И. Фен [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 20–23.
4. Аракелов С. Э. Прогнозирование гиперпластических заболеваний у женщин постменопаузального возраста / С. Э. Аракелов, А. М. Гаспарян, И. М. Ордянец // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. – 2008. – № 1. – С. 36–46.
5. Артымук Н. В. Особенности метаболизма и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах эндометрия и эндометриозе / Н. В. Артымук, Л. Ф. Гуляева, О. А. Зотова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С. 8–12.
6. Ахметова Е. С. Диагностическое значение цитокинов в аспирате из полости матки при заболеваниях эндометрия / Е. С. Ахметова, Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 72–74.
7. Ашрафян Л. А. Современные возможности профилактики и ранней диагностики предрака и рака репродуктивных органов

- / Л. А. Ашрафян, В. И. Киселев // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 24–29.
8. Безплідність у шлюбi : навчальний посiбник / Ю. С. Паращук, О. І. Каліновська, М. Г. Грищенко, В. Ю. Паращук ; Харківський національний медичний університет. – Харків : ХНМУ, 2014. – 124 с.
 9. Бенюк В. О. Фактори ризику розвитку доброякісної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку / В. О. Бенюк, О. А. Диндар, В. В. Курочка // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 6. – С. 82–84.
 10. Берштейн Л. М. Гормоны жировой ткани (адипоцитокينات): онтогенетический и онкологический аспект проблемы / Л. М. Берштейн // Успехи геронтологии. – 2005. – № 16. – С. 51–64.
 11. Биштави А. Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / А. Х. Биштави, И. Б. Манухин, Ю. Ю. Табакман // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 52–58.
 12. Бондарь Г. В. Опухолевая болезнь – элемент эволюции органического мира / Г. В. Бондарь, И. Е. Седаков, О. В. Кайряк // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 213–218.
 13. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2002. – 542 с.
 14. Бочкарева Н. В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия : автореф. дис. ... д-ра наук : 14.00.14, 14.00.16 / Бочкарева, Наталья Валерьевна ; [Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра СО РАМН]. – Томск, 2007. – 40 с.
 15. Бочкарева Н. В. Рак эндометрия и метаболический синдром / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова. – Томск : Иван Федоров, 2010. – 228 с.

16. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
17. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций. В 3 т. Т. 1 / М. Н. Буланов. – Москва : Видар-М, 2010. – 259 с.
18. Бюлетень Національного канцер-реєстру України / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак [та ін.] ; Національний інститут рак. – Київ, 2013. – № 14 : Рак в Україні, 2011–2012: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. – 120 с.
19. Венцовский Б. М. Современные аспекты лапароскопической хирургии в гинекологии / Б. М. Венцовский, В. Г. Жегулович, Н. Е. Яроцкий // Международный медицинский журнал. – 2002. – № 1/2. – С. 112–115.
20. Веропотвелян П. М. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієнток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці / П. М. Веропотвелян, М. П. Веропотвелян, С. П. Яручик // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 5. – С. 73.
21. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия / Э. К. Гребенникова, В. Б. Цхай, А. И. Пашов, Е. Н. Сивова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 2. – С. 3–7.
22. Воробьева Л. И. Факторы прогноза и особенности рецидивирования начального рака эндометрия / Л. И. Воробьева, С. В. Неспрядько, М. П. Безносенко // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 198–200.
23. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия / Л. В. Адамян, Д. С. Глякин, А. В. Самойлова, А. Г. Гунин // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 21–25.
24. Генетические аспекты рака эндометрия / В. А. Пушкарев, В. А. Кулавский, Т. В. Викторова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 1/2. – С. 72–75.
25. Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов

- / Е. П. Коваленко, Т. Ф. Татарчук, А. В. Кубышкин, Т. Г. Филоненко
// Здоровье женщины. – 2011. – № 7 (63). – С. 142–145.
26. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. Л. Муйжнек. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 467 с.
27. Гиперпластические процессы эндометрия как результат нарушения равновесия между пролиферацией и апоптозом клеток / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова [и др.] // Врач-аспирант. – 2011. – № 1.4 (44). – С. 516–521.
28. Горенкова О. С. Дифференциальный подход к гестагенотерапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Горенкова Ольга Сергеевна ; [Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии]. – Москва, 2005. – 21 с.
29. Гормональная регуляция и факторы апоптоза в железистых клетках нормального и патологического эндометрия / В. А. Ковязин, А. Л. Владимирцева, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–42.
30. Гормонально-метаболические особенности у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Н. В. Юнусова, И. В. Кондакова // Медицинский альманах. – 2012. – № 4. – С. 36–39.
31. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О. В. Шарапова, А. А. Осипова, А. В. Самойлова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 31–36.
32. Грищенко В. І. Метаболічний синдром і гіперпластичні процеси в ендометрії: різні грані перименопаузальних розладів / В. І. Грищенко,

- I. А. Качайло, I. Ю. Муризіна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – Т. 71, № 2. – С. 76–84.
33. Грищенко О. В. Гиперандрогенные состояния в акушерско-гинекологической практике / О. В. Грищенко // Здоровье довголіття. – 2009. – № 2 (08). – С. 27–35.
 34. Давыдов А. И. Атипическая гиперплазия эндометрия: вопросы морфогенеза, классификация, диагностика и лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 93–96.
 35. Давыдов А. И. Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения / А. И. Давыдов, О. В. Крыжановская // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, (2) – С. 77–82.
 36. Давыдов М. И. Лекции по онкогинекологии / М. И. Давыдов, В. В. Кузнецов, В. М. Нечушкина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
 37. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия / Е. С. Ахметова, Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский, Н. Н. Чарторижская // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 32–35.
 38. Дисаи Ф. Дж. Клиническая онкогинекология. В 3 т. Т. 2 : пер. с англ. / Ф. Дж. Дисаи, У. Т. Крисман ; под редакцией Е. Г. Новиковой. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 324 с.
 39. Диференційовані підходи до лікування хворих з поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Железов Дмитро Миколайович ; [Одеський державний медичний університет]. – Одеса, 2010. – 20 с.
 40. Дубініна В. Г. Прогнозування та рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія : дис. ... д-ра мед наук : 14.01.01 / Дубініна

- Владлена Геннадіївна ; [Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика]. – Київ, 2007. – 35 с.
41. Дубоссарская З. М. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция) / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Женский доктор – 2009. – № 5. – С. 22–26.
 42. Жук С. И. Применение гормон-выделяющей системы Мирена в современной медицинской практике / С. И. Жук // Здоровье женщины. – 2010. – № 7 (53). – С. 185–189.
 43. Задонская Ю. Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Задонская Юлия Николаевна ; [Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию]. – Москва, 2009. – 24 с.
 44. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А. Л. Чернышова, Л. А. Коломиец, Н. В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1 (37). – С. 79–84.
 45. Иммунологическая реактивность эндометрия с комплексной неатипической гиперплазией у пациенток с бесплодием / Е. Н. Носенко, В. Э. Дорошенко, И. Г. Постолук [и др.] // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 41–45.
 46. Имянитов Е. Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов, К. П. Хансон. – Санкт-Петербург : СПб МАПО, 2007. – 211 с.
 47. Ищенко А. И. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / А. И. Ищенко, И. В. Станоевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47–50.
 48. Каминский В. В. Сохранение репродуктивного здоровья женщины – основа формирования здоровой нации / В. В. Каминский,

- Л. Б. Маркин, С. И. Жук // Здоровье Украины. – 2008. – № 9. – С. 58–61.
49. Кичигин О. В. Частота гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с лейомиомой матки / О. В. Кичигин // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1 (15). – С. 32–36.
 50. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика : учебное пособие / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 523–617.
 51. Клинико-гормональная характеристика и терапия девушек с гиперплазией эндометрия на фоне анемии / И. А. Тучкина, Ж. О. Гиленко, Н. В. Калашник, Л. А. Выговская // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 87–91.
 52. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия / Г. Е. Чернуха, О. А. Могиревская, Т. В. Шигорева, Н. Д. Грибанова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 56–62.
 53. Клинышкова Т. В. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Т. В. Клинышкова, Н. Б. Фролова, С. И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 16–21.
 54. Клініко-генеалогічний і генетико-математичний підхід до оцінки схильності до виникнення раку органів жіночої репродуктивної системи / Н. М. Глущенко, Н. П. Юрченко, І. П. Несіна [та ін.] // Онкологія. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 104–107.
 55. Козлов В. А. Метилирование ДНК клетки и патология организма / В. А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4/5. – С. 307–318.
 56. Кудрина Е. Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки / Е. Кудрина, И. Станоевич, Е. Коган // Врач. – 2009. – № 3. – С. 19–23.

57. Кузнецова И. В. Гиперпластические процессы эндометрия / И. В. Кузнецова. – Москва, 2009. – 48 с.
58. Кэри Н. Эпигенетика: как современная биология переписывает наши представления о генетике, заболеваниях и наследственности : пер. с англ. / Н. Кэри. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2012. – 349 с.
59. Лозинська М. Р. Клінічні та генетичні аспекти діагностики синдрому Лінча / М. Р. Лозинська, Ю. С. Лозинський // Онкологія. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 50–54.
60. Лысенко О. В. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда / О. В. Лысенко, С. Н. Занько // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 63–68.
61. Лысенко О. В. Классификация и гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия / О. В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2008. – № 2 (12). – С. 100–115.
62. Лысенко О. В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия (литературный обзор) / О. В. Лысенко, С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2007. – № 2 (10). – С. 51–57.
63. Макаров И. О. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 6. – С. 18–21.
64. Метаболические нарушения и репродуктивное здоровье женщин / Л. В. Исаева, Е. Е. Урвачева, Л. Н. Богатырева, Ю. В. Минец // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – С. 8–10.
65. Микрососуды эндометрия у больных с гиперплазией и аденокарциномой / В. А. Бурлев, С. Э. Саркисов, Н. А. Ильясова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. – С. 8–11.

66. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Клинической Онкологии (ESMO) / под. ред. С. А. Тюляндина, Д. А. Носова, Н. И. Переводчиковой. – Москва : Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
67. Молекулярная диагностика опухолей / С. П. Осинский, Д. Ф. Глузман, Й. Клифф [и др.]. – Киев : ООО ДИА, 2007. – 246 с.
68. Молекулярно-генетические механизмы гормонального канцерогенеза женских репродуктивных органов / Е. П. Хвостова, В. О. Пустыльник, С. Э. Красильников [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 195–203.
69. Нельсон А. Л. Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система: первая линия терапии при тяжелом менструальном кровотечении / А. Н. Нельсон // Здоровье женщины. – № 2 (58). – 2011. – С. 24–32.
70. Нерешенные проблемы терапии сочетанных доброкачественных новообразований гормонально зависимых органов (обзор литературы) / И. Б. Манухин, А. Л. Тихомиров, В. А. Крамар, А. Е. Батаева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 176–179.
71. Новикова Е. В. Лечение атипической гиперплазии эндометрия / Е. В. Новикова, О. В. Чулкова, С. М. Пронин // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 52–59.
72. Озерская И. А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия / И. А. Озерская, М. А. Белоусов, Е. А. Щеглова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 45–50.
73. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 13–16.

74. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом / С. О. Дубовина, Н. Н. Скачков, Ю. Д. Берлим [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 41–44.
75. Пашов А. И. Комбинированная гормонотерапия агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: проспективное пилотное исследование / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Е. Н. Сивова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), ч. 1. – С. 43–45.
76. Пашов А. И. Проллиферативные процессы эндометрия: патогенез, прогнозирование, ранняя диагностика : монография / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Ю. А. Дыхно. – Новосибирск : Наука, 2013. – 258 с.
77. Перспективы ранней диагностики рака эндометрия и яичников / О. Ю. Игнатченко, Л. А. Озолина, А. В. Финковская [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 94–97.
78. Побединский Н. М. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции / Н. М. Побединский, И. В. Кузнецова, М. В. Тимолова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 30–34.
79. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы / Н. В. Артымук, Е. Л. Харенкова, Е. В. Иленко, Л. Ф. Гуляева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 17–20.
80. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин, страдающих раком эндометрия / В. О. Пустыльяк, Е. В. Иленко, Е. П. Хвостова [и др.] // Вестник Новосибирского государственного

- университета. Серия Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 3–10.
81. Политова А. К. Использование патогенетических малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки / А. К. Политова // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 31–35.
 82. Половые гормоны в системном и локальном маточном кровотоке при гиперплазии и раке эндометрия: связь с активностью ферментов метаболизма эстрогенов / Н. В. Бочкарева, Л. А. Коломиец, И. В. Кондакова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 729–733.
 83. Потапов В. А. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона как критерий оценки биологической эффективности геля микронизированного прогестерона 8% (Кринон®) в терапии гиперплазии эндометрия / В. А. Потапов, Е. И. Ханина // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 26–29.
 84. Потапов В. О. Якість життя у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами жіночої репродуктивної системи / В. О. Потапов, В. І. Івах, Ю. В. Донська [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (1). – С. 187–189.
 85. Потенциальные протеомные маркеры доброкачественных заболеваний матки в сыворотке крови / А. В. Сорокина, В. Е. Радзинский, З. М. Сохова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 47–51.
 86. Практическая онкогинекология : избранные лекции / под. ред. А. Ф. Урманчевой, С. А. Тюляндина, В. М. Моисеенко. – Санкт-Петербург : Центр ТОММ, 2008. – 400 с.

87. Применение ингибиторов ароматазы в лечении предопухолевой и опухолевой патологии матки / М. А. Данилова, С. Я. Максимов, Э. Д. Гершфельд [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 3. – С. 94–104.
88. Прогностические факторы развития гиперпластических процессов в эндометрии в период перименопаузы. / И. О. Шешукова, И. О. Макаров, Е. И. Боровкова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 4. – С. 13–16.
89. ПЦР в реальном времени / Д. В. Ребриков, Г. А. Саматов, Д. Ю. Трофимов [и др.] ; под ред. Д. В. Ребрикова. – 3-е изд. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2011. – 223 с.
90. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л. А. Ашрафян, И. Б. Антонова, С. В. Ивашина [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 71–75.
91. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
92. Савельева Г. М. Гистероскопия. Атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 250 с.
93. Салов И. А. Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия / И. А. Салов, Н. П. Чеснокова, В. В. Курникова // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 3. – С. 14–15.
94. Сидорова И. С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И. С. Сидорова, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 19–23.
95. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина,

- Н. В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
96. Современный взгляд на патогенез гиперпластических процессов матки / Р. Власов, И. Сидорова, А. Унанян [и др.] // Врач. – 2011. – № 2. – С. 26–27.
97. Сономаммографические особенности у женщин с сочетанным бесплодием / А. Г. Корнацкая, Л. И. Иванюта, О. Д. Дубенко [и др.] // Сборник научных трудов и материалов международного научного симпозиума и научно-практической конференции. – Минск : Медисонт, 2010. – С. 97.
98. Станоевич И. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: от тактики лечения к стратегии профилактики / И. Станоевич // Врач. – 2009. – № 2. – С. 9–12.
99. Стрижаков А. Н. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 20–24.
100. Сучасні принципи діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія : методичні рекомендації (згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004. № 676) / Т. Ф. Татарчук, Т. Д. Задорожна, Л. І. Воробйова [та ін.] / МОЗ України, АМН України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – Київ, 2005. – 16 с.
101. Табакман Ю. Ю. Спорные вопросы гормонотерапии при гиперплазии эндометрия / Ю. Ю. Табакман, А. Г. Солопова, И. Б. Манухин [и др.] // Репродуктивный потенциал России : казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации : сборник тезисов III Общероссийского семинара. – Москва : Изд-во журнала Status Praesens, 2013. – С. 63–64.

102. Татарчук Т. Ф. Медикаментозна терапія гіперпроліферативних процесів ендометрія / Т. Ф. Татарчук, О. В. Бурлака, К. О. Корінна // Ліки та життя. – 2005. – № 1. – С. 100–101.
103. Татарчук Т. Ф. Протизапальна терапія як складова комплексу лікування рецидивуючої гіперплазії ендометрія / Т. Ф. Татарчук, С. Э. Регеда // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 75–76.
104. Татарчук Т. Ф. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Е. В. Бурлака // Здоровье женщины. – 2003. – Т. 16, № 4. – С. 107–114.
105. Тихомиров А. Л. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 82–87.
106. Ткаченко Л. В. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – С. 3–7.
107. Усанов В. Д. Абляция эндометрия как альтернатива радикальному хирургическому лечению рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия / В. Д. Усанов, И. Ю. Береснева // Международный медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 74–76.
108. Фролова И. И. Оральная контрацепция и риск рака [Электронный ресурс] / И. И. Фролова // Oncology. Ru. – 2010. – Режим доступа: http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/lecture/. – Загл. с экрана.

109. Фролова И. И. Факторы риска рака эндометрия / И. И. Фролова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 57–66.
110. Хужокова И. Н. Диагностика и лечение полипов эндометрия / И. Н. Хужокова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 102–106.
111. Чайка В. К. Особенности гормонального гомеостаза при простой неатипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста в зависимости от показателей апоптоза в эндометрии / В. К. Чайка, Е. Н. Носенко, Ю. А. Малова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2007. – № 3/4. – С. 36–41.
112. Чаусова Н. А. Термическая абляция эндометрия в лечении гиперпластических процессов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Чаусова Наталия Александровна ; [Московский областной НИИ акушерства и гинекологии МЗ МО]. – Москва, 2007. – 20 с.
113. Чепик О. Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О. Ф. Чепик // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
114. Чернуха Г. Е. Лечебные аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия / Г. Е. Чернуха, О. А. Могиревская, Т. В. Шигорева // StatusPraesens. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 36–38.
115. Чернуха Г. Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология / Г. Е. Чернуха М. Р. Думановская. – 2013. – № 3. – С. 26–32.
116. Честнова Г. П. Гиперпластические процессы в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы // Клиническая медицина / Г. П. Честнова, В. Г. Абашин, Н. А. Ефименко. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 61–63.

117. Чехун В. Ф. Эпигенетика рака / В. Ф. Чехун // Онкология. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 301–302.
118. Чулкова О. В. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия / О. В. Чулкова, Е. Г. Новикова, С. М. Пронин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – № 1/2. – С. 50–53.
119. Чулкова О. В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. : 14.00.14 / Чулкова Ольга Владимировна [МНИОИ им. П. А. Герцена]. – Москва, 2003. – 34 с.
120. Шахламова М. Н. Этиология и патогенез гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе / М. Н. Шахламова, Э. А. Исаева, В. В. Панкратов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 76–84.
121. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Шешукова Наталия Алексеевна [Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова]. – Москва, 2012. – 48 с.
122. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, М. Н. Фомина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
123. Шешукова Н. А. Лечение гиперпластических процессов эндометрия: современный взгляд на проблему / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, Т. В. Овсянникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 95–98.
124. Щербина Н. А. Чувствительность рецепторов эндометрия к гестагенам при гиперпластических процессах матки / Н. А. Щербина,

- О. В. Ткачева, И. Ю. Кузьмина // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 145–147.
125. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 63–69.
126. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы / Г.Е.Чернуха, Т. В. Шигорева, О. А. Могиревская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 64–69.
127. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам и уровень эстрогенов и прогестерона в маточных смывах женщин с гиперплазиями эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Е. П. Коваленко, Т. Г. Филоненко, А. В. Кубышкин // Здоровье женщины. – № 6 (62). – 2011. – С. 105–110.
128. Эндометриальная интраэпителиальная карцинома – ранняя форма серозной папиллярной карциномы эндометрия / Л. М. Захарцева, Л. И. Воробьева, В. С. Свинцицкий [и др.] // Клиническая онкология. – 2011. – № 2 (2). – С. 52–54.
129. Этиопатогенетические, диагностические аспекты и лечение гиперпластических процессов эндометрия / П. Н. Веропотвелян, Т. Т. Нарытник, Н. П. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – № 9 (85). – С. 120–127.
130. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. В 2 ч. Ч. 2 : пер. с англ. / под ред. А. Флейшера, Ф. Мэннинга, П. Дженти, Р. Ромеро . – 6-е изд. – Москва : Видар, 2004. – 592 с.
131. Ambros R. A. Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining / R. A. Ambros // Int. J. Gynec. Pathol. – 2000. – Vol. 19, N 3. – P. 206–211.

132. Analysis of upstream sequences of the human estrogen receptor gene / R. Piva, R. Gambari, F. Zorzato [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 183, N 3. – P. 996–1002.
133. Anthropometric measures and the risk of endometrial cancer, overall and by tumor microsatellite status and histological subtype / E. K. Amankwah, C. M. Friedenreich, A. M. Magliocco [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 117, N 12. – P. 1378–1387.
134. Antonsen S. L. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers / S. L. Antonsen, L. Ulrich, C. Hogdall // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, N 1. – P. 124–128.
135. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / O. Bozdogan, P. Atasoy, S. Ereku [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2002. – Vol. 21, N 4. – P. 375–382.
136. Ascenzi P. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: Impact on human health / P. Ascenzi, A. Bocedi, M. Marino // *Mol. Aspects Med.* – 2006. – Vol. 27, N 4. – P. 229–402.
137. Assessing endometrial hyperplasia and carcinoma treated with progestin therapy / M. J. Mentrikoski, A. A. Shah, K. Z. Hanley, K. A. Atkins // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2012. – Vol. 138, N 4. – P. 524–534.
138. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene / S. Kobayashi, S. Inoue, T. Hosoi [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1996. – Vol. 11, N 3. – P. 306–311.
139. BAT-25 polymorphism in Chinese from Jiangsu province and its implication for locus microsatellite instability screening / Y. Y. Zheng, L. Xie, L. Liu [et al.] // *Int. J. Biol. Markers.* – 2012. – Vol. 27, N 3. – P. 227–231.

140. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. L. Mutter, R. J. Zaino, J. P. Baak [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 103–114.
141. Berger A. H. A continuum model for tumour suppression / A. H. Berger, A. G. Knudson, P. P. Pandolfi // *Nature*. – 2011. – Vol. 476, N 7359. – P. 163–169.
142. Body mass index in early adulthood and endometrial cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers / A. K. Win, J. G. Dowty, Y. C. Antill [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, N 4. – P. 899–905.
143. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability / F. Colotta, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30, N 7. – P. 1073–1081.
144. Chromosomal abnormalities and microsatellite instability in sporadic endometrial cancer / R. Muresu, M. C. Sini, A. Cossu [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2002. – Vol. 38, N 13. – P. 1802–1809.
145. Clark T. J. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice / T. J. Clark, D. Neelakantan, J. K. Gupta // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 125, N 2. – P. 259–264.
146. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up / R. Hurskainen, J. Teperi, P. Rissanen [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, N 2. – P. 1456–1463.
147. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia / M. C. Salman A. Usbutun, K. Boynukalin, K. Yuce // *J. Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 97–101.
148. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk / M. M. Jr. Leitao, G. Han,

- L. X Lee [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, N 4. – P. 349.e1–6.
149. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy / S. D. Reed, K. M. Newton, R. L. Garcia [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, N 2, pt. 1. – P. 365–373.
 150. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli, G. Di Vagno, C. Scaffa [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120, N 1. – P. 43–46.
 151. Cytosine-phosphoguanine methylation of estrogen receptors in endometrial cancer / M. Sasaki, L. Kotcherguina, A. Dharia [et al.] // *Cancer research.* – 2001. – Vol. 61, N 8. – P. 3262–3266.
 152. Dabbs D. J. *Diagnostic immunohistochemistry* / D. J. Dabbs. – 2nd ed. – [Edinburgh] : Churchill Livingstone Elsevier, 2006. – 828 p.
 153. Dallenbach-Hellweg G. *Atlas of Endometrial Histopathology* / G. Dallenbach-Hellweg, D. Schmidt, F. Dallenbach. – 3 rd. – Heidelberg : Springer, 2010. – 245 p.
 154. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A. J. Armstrong, W. W. Hurd, S. Elguero [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2012. – Vol. 19, N 5. – P. 562–571.
 155. Distinctive FDG and FES accumulation pattern of two tamoxifen-treated patients with endometrial hyperplasia / T. Tsujikawa, H. Okazawa, Y. Yoshida [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 22, N 1. – P. 73–77.
 156. Double strand break repair components are frequent targets of microsatellite instability in endometrial cancer / C. Bilbao, R. Ramirez, G. Rodriguez [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46, N 15. – P. 2821–2827.
 157. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial

- hyperplasia / A. B. Vereide, T. Kaino, G. Sager [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2006. – Vol. 101, N 2. – P. 214–223.
158. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-a long term follow-up study / R. Varma, H. Soneja, K. Bhatia [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 139, N 2. – P. 169–175.
159. The effectiveness of levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of endometrial hyperplasia in Korean women / S. Y. Lee, M. K. Kim, H. Park [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 102–105.
160. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium / M. K. Gomes, J. C. Rosa-e-Silva, S. B. Garcia [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, N 11. – P. 2736–2745.
161. Endometrial cancer and a family history of cancer / L. S. Cook, H. E. Nelson, C. A. Stidley [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130, N 20. – P. 334–339.
162. Endometrial cancer: reviving progesterone therapy in the molecular age / S. Yang, K. W. Thiel, K. De Geest, K. K. Leslie // *Discov. Med.* – 2011. – Vol. 12, N 64. – P. 205–212.
163. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women / S. Daud, S. S. Jalil, M. Griffin, A. A. Ewies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 159, N 1. – P. 172–175.
164. Estrogen receptor alpha gene polymorphism and endometrial cancer risk – a case-control study / S. Wedren, L. Lovmar, K. Humphreys [et al.] // *BMC Cancer* 2008. – Vol. 8. – P. 322.
165. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and endometrial cancer risk / E. Weiderpass, I. Persson, H. Melhus, [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2000. – Vol. 21, N 3. – P. 623–627.

166. Estrogen receptor expression in human breast cancer associated with an estrogen receptor gene restriction fragment length polymorphism / S. M. Hill, S. A. Fuqua, G. C. Chamness [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 145–148.
167. Estrogen receptor: Current understanding of its activation and modulation / C. K. Osborne, R. Schiff, S. A. Fuqua, J. Shou // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 7, N 12 suppl. – P. 4338s–4342s.
168. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia / A. G. Jankowska, M. Andrusiewicz, N. Fischer, P. J. Warchol // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 92–101.
169. Friberg E. Diabetes and risk of endometrial cancer : a population-based prospective cohort study / E. Friberg, C. S. Mantzoros, A. Wolk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2007. – Vol. 16, N 2. – P. 276–280.
170. Frozen section pathology at time of hysterectomy accurately predicts endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia / M. Morotti, M. V. Menada, M. Moioli [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 125, N 3. – P. 536–540.
171. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with 18F-FDG PET / T. Tsujikawa, Y. Yoshida, T. Kudo [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50, N 10. – P. 1598–1604.
172. Genetic factors in catechol estrogen metabolism in relation to the risk of endometrial cancer / J. A. Doherty, N. S. Weiss, R. J. Freeman [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, N 2. – P. 357–366.
173. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor gene and risk of breast cancer: results from the shanghai breast cancer study / Q. Cai,

- X. O. Shu, F. Jin, Q. Dai [et al.] // Cancer research. – 2003. – Vol. 12, N 9. – P. 853–859.
174. Genetics of endometrial cancers / T. Okuda, A. Sekizawa, Y. Purwosunu [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2010. – Vol. 2010. – P. 984013.
175. Genotype distribution of estrogen receptor – gene polymorphisms in Italian women with surgical uterine leiomyomas / F. Massart, L. Becherini, L. Gennari [et al.] // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 75, N 3 – P. 567–570.
176. Getpook C. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding / C. Getpook, S. Wattanakumtornkul // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2006. – Vol. 32, N 6. – P. 588–592.
177. Haoula Z. J. Levonorgestrel intra-uterine system as a treatment option for complex endometrial hyperplasia / Z. J. Haoula, K. F. Walker, M. C. Powell // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 159, N 1. – P. 176–179.
178. Harris H. A. Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies / H. A. Harris // Mol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 1–13.
179. Hormonal and reproductive risk factors for sporadic microsatellite stable and unstable endometrial tumors / E. K. Amankwah, C. M. Friedenreich, A. M. Magliocco [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Preve. – 2013. – Vol. 22, N 7. – P. 1325–1331.
180. Hu K. Expression of estrogen receptors ER α and ER β in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma / K. Hu, G. Zhong, F. He // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 537–541.
181. Hylckama V. A. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device / A. V. Hylckama, F. M. Helmerhorst,

- F. R. Rosendaal // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, N 11. – P. 2297–2300.
182. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt, M. Breidenbach, F. Nawroth [et al.] // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 62, N 2. – P. 176–178.
183. Impact of microsatellite instability (MSI) on survival in high grade endometrial carcinoma / H. Arabi, H. Guan, S. Kumar [et al.] // *Gynecol. Oncology.* – 2009. – Vol. 113, N 2. – P. 153–158.
184. Impicciatore G. G. Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature / G. G. Impicciatore, G. M. Tiboni // *Curr. Drug Saf.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – P. 250–258.
185. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/ β -catenin and P53 pathway activation / R. A. Nout, T. Bosse, C. L. Creutzberg [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 126, N 3. – P. 466–473.
186. Incidence of endometrial hyperplasia / S. D. Reed, K. M. Newton, W. L. Clinton [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, N 6. – P. 1–6.
187. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study / M. K. Barsoum, J. A. Heit, A. A. Ashrani [et al.] // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 126, N 5. – P. 373–378.
188. Jadoul P. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma / P. Jadoul, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 80, N 6. – P. 1315–1322.
189. Kauff N. D. Atr mutations in endometrial cancer: a window into the role of mismatch repair defects / N. D. Kauff // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, N 19. – P. 3077–3078.

190. Kim J. J. Role of progesterone in endometrial cancer / J. J. Kim, E. Chapman-Davis // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 81–90.
191. Landrum L. M. Endometrial hyperplasia, estrogen therapy, and the prevention of endometrial cancer / L. M. Landrum, R. E. Zuna, J. L. Walker // *Clinical gynecologic oncology* / P. J. Di Saia, W. T. Creasman. – Philadelphia, PA : Elsevier, 2012. – P. 123–129.
192. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study / G. Scarselli, G. Bargelli, G. L. Taddei [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 1. – P. 420–422.
193. Li H. Z. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women / H. Z. Li, X. N. Chen, J. Qiao // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2008. – Vol. 100, N 1. – P. 10–12.
194. Long-term outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation / M. Rosati, A. Vigone, F. Capobianco [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2008. – Vol. 138, N 2. – P. 222–225.
195. Loss of estrogen receptor (ER) expression in endometrial tumors is not associated with de novo methylation of the 5' end of the ER gene / J. R. Navari, P. Y. Roland, P. Keh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6, N 10. – P. 4026–4032.
196. Management of endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: single arm, prospective multicenter study: Korean gynecologic oncology group study (KGOG2006) / T. S. Lee, S. J. Seong, J. W. Kim [et al.] // *Jpn. J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 41, N 6. – P. 817–819.
197. Microsatellite instability (MSI) as genomic markers in endometrial cancer: toward scientific evidences / A. Tinelli, V. Mezzolla, G. Leo [et al.] // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10, N 14. – P. 1356–1365.

198. Microsatellite instability and DNA methylation of endometrial tumors and clinical features in young women compared with older women / N. P. Zauber, T. R. Denehy, R. R Taylor [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20, N 9. – P. 1549–1556.
199. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type / I. Zigelboim, P. J. Goodfellow, F. Gao [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 15. – P. 2042–2048.
200. Microsatellite instability in endometrial polyps / S. S. Rios, R. V. Andrade, R. W. Pereira [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 153, N 2. – P. 193–197.
201. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis / I. Diaz-Padilla, N. Romero, E. Amir [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2013. – Vol. 88, N 1. – P. 154–167.
202. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T. T. Nieminen, A. Gylling, W. M. Abdel-Rahman [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, N 18. – P. 5772–5783.
203. Molecular characterization of endometrial cancer: a correlative study assessing microsatellite instability, MLH1 hypermethylation, DNA mismatch repair protein expression, and PTEN, PIK3CA, KRAS, and BRAF mutation analysis / L. M. Peterson, B. R. Kipp, K. C. Halling [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2012. – Vol. 31, N 3. – P. 195–205.
204. Mutations of the KRAS oncogene in endometrial hyperplasia and carcinoma / B. Dobrzycka, S. J. Terlikowski, A. Mazurek [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2009. – Vol. 47, N 1. – P. 65–68.
205. Obeidat B. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? / B. Obeidat, A. Mohtaseb, I. Matalka // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279, N 4. – P. 489–492.

206. Oestrogen receptor gene (ESR1) amplification is frequent in endometrial carcinoma and its precursor lesions / A. Lebeau, A. T. Grob, F. Holst [et al.] // J. Pathol. – 2008. – Vol. 216, N 2. – P. 151–157.
207. Oestrogen regulated gene expression in normal and malignant endometrial tissue / S. A. O'Toole, E. Dunn, B. L. Sheppard [et al.] // Maturitas. – 2005. – Vol. 51, N 2. – P. 187–198.
208. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review / C. C. Gunderson A. N. Fader, K. A. Carson, R. E. Bristow // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 125, N 2. – P. 477–482.
209. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I. D. Gallos, M. Shehmar, S. Thangaratinam [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, N 6. – P. 547.e1–10.
210. Oxidative stress in endometrial hyperplasia / M. A. Gomez-Zubeldia, A. P. Bazo, J. J. Gabarre [et al.] // Menopause. – 2008. – Vol. 15, N 2. – P. 363–368.
211. Pashov A. I. The combined GnRH-agonist and intrauterine levonorgestrel-releasing system treatment of complicated atypical hyperplasia and endometrial cancer: a pilot study / A. I. Pashov, V. B. Tskhay, S. V. Ionouchene // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28, N 7. – P. 559–561.
212. Pennant S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer: a retrospective audit and literature review / S. Pennant, S. Manek, S. Kehoe // J. Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 28, N 6. – P. 632–633.
213. A pilot study of microsatellite instability and endometrial cancer survival in white and African American women / M. L. Cote, A. Kam, C. Y. Chang [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2012. – Vol. 31, N 1. – P. 66–72.

214. Presence of endometrial adenocarcinoma in situ in complex atypical endometrial hyperplasia is associated with increased incidence of endometrial carcinoma in subsequent hysterectomy / K. Mittal, M. Sebenik, C. Irwin [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol. 22, N 1. – P. 37–42.
215. Progesterone receptor B gene inactivation and CpG hypermethylation in human uterine endometrial cancer / M. Sasaki, A. Dharia, B. R. Oh [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, N 1. – P. 97–102.
216. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women / L. Minig, D. Franchi, S. Boveri [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 643–649.
217. Progestin therapy for endometrial cancer: the potential of fourth-generation progestin (review) / K. Banno I. Kisu, M. Yanokura [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2012. – Vol. 40, N 6. – P. 1755–1762.
218. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S. D. Reed, L. F. Voigt, K. M. Newton [et al.] // *Obstet. Gynec.* – 2009. – Vol. 113, N 3. – P. 655–662.
219. Prognostic markers for coexistent carcinoma in high-risk endometrial hyperplasia with negative D-score: significance of morphometry, hormone receptors and apoptosis for outcome prediction / A. Orbo T. Kaino, M. Arnes [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88, N 11. – P. 1234–1242.
220. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (*Mirena*) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study / E. Akesson, I. D. Gallos, R. Ganesan [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2010. – Vol. 89, N 3. – P. 393–398.
221. Prognostic value of microsatellite instability (MSI) and PTEN expression in women with Endometrial cancer: Results from studies of the

- NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG) / H. J. Mackay, S. Gallinger, M. S. Tsao [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46, N 8. – P. 65–73.
222. Progression of conservatively treated endometrial complex atypical hyperplasia in a young woman: a case report / G. Corrado, E. Baiocco, M. Carosi, E. Vizza // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, N 5. – P. 2006.e5-8.
223. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis / N. Horree, P. J. P. van Diest, P. van der Groep [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61, N 1. – P. 36–42.
224. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / R. J. Zaino, J. Kauderer, C. L. Trimble [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106, N 4. – P. 729–731.
225. Risk factors for endometrial cancer in black and white women : a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2) / M. L. Cote, T. Alhajj, J. J. Ruterbusch [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 26, N 2. – P. 287–296.
226. Risk factors for recurrence amongst high intermediate risk patients with endometrioid adenocarcinoma / A. Y. Bahng, C. Chu, P. Wileyto [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, N 4. – P. 257–264.
227. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein, S. D. Reed, L. F. Voigt [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168, N 6. – P. 563–570.
228. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies / J. V. Lacey, G. L. Mutter, M. R. Nucci [et al.] // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113, N 8. – P. 2073–2081.
229. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer / J. Shia, D. Black, A. J. Hummer [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 116–125.

230. Silverberg S. G. The endometrium / S. G. Silverberg // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2007. – Vol. 131, N 3. – P. 372–382.
231. Sorosky J. I. Endometrial cancer / J. I. Sorosky // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120, N 2, pt. 1. – P. 38
232. Spitz I. M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium / I. M. Spitz / Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 21, N 4. – P. 318–324.
233. Squamous morules are functionally inert elements of premalignant endometrial neoplasia / M. C. Lin, L. Lomo, J. P. Baak [et al.] // Mod. Pathol. – 2009. – Vol. 22, N 2. – P. 167–174.
234. Stratton M. R. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise / M. R. Stratton // Science. – 2011. – Vol. 331, N 6024. – P. 1553–1558.
235. Suh-Bergmann E. Complex atypical hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage / E. Suh-Bergmann, Y. Y. Hung, M. A. Armstrong // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114, N 3. – P. 523–529.
236. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? / A. Papadia, D. Gerbaldo, E. Fulcheri [et al.] // Minerva Ginecol. – 2007. – Vol. 59, N 2. – P. 117–124.
237. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device / S. Haimovich, M. A. Checa, G. Mancebo [et al.] // Menopause. – 2008. – Vol. 15, N 5. – P. 1002–1004.
238. Tribble C. L. Atypical endometrial hyperplasia: a tough call / C. L. Tribble // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 401.
239. Weinberg R. A. Cancer: a genetic disorder / R. A. Weinberg. // The Molecular Basis of Cancer / [by J. Mendelsohn et al.]. – 3rd ed. – Philadelphia : Saunders/Elsevier. – 2008. – P. 3–16.

240. Wheeler D. T. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins / D. T. Wheeler, R. E. Bristow, R. J. Kurman // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31, N 7. – P. 988–998.
241. Yasue A. Effects of tamoxifen on the endometrium and its mechanism of carcinogenicity / A. Yasue, K. Hasegawa, Y. Udagawa // *Human Cell.* – 2011. – Vol. 24, N 2. – P. 65–73.