

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение "НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА"**

На правах рукописи

ИВАНОВ ИЛЬЯ АНДРЕЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОЛИПАМИ
ЭНДОМЕТРИЯ НА ОСНОВЕ ИХ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

14.01.01-Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

д.м.н., профессор Чернуха Г.Е.

к.м.н. Асатурова А.В.

Москва 2020

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Современные представления об этиопатогенетических особенностях полипов эндометрия и методах их лечения	
1.1. Терминология и классификация полипов эндометрия	13
1.2. Частота выявления полипов эндометрия	14
1.3. Клинические проявления полипов эндометрия	16
1.4. Этиопатогенетические особенности формирования полипов эндометрия	20
1.5. Диагностика полипов эндометрия	32
1.6. Современные подходы к терапии полипов эндометрия	35
1.7. Частота рецидивирования полипов эндометрия и методы их профилактики	38
Глава 2. Материалы и методы	
2.1. Материалы исследования	44
2.2. Методы исследования	45
Глава 3. Результаты исследования	
3.1. Частота выявления и структура ПЭ в различные возрастные периоды (по данным ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова МЗ РФ)	54
3.2. Клиническая характеристика обследованных больных	59
3.3. Особенности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов	67
3.4. Оценка метилирования гена WIF1	73
3.5. Морфометрическая характеристика полипов эндометрия	76
3.6. Экспрессия ангиогенных факторов в полипах эндометрия	84
3.7. Частота, факторы риска рецидивов полипов эндометрия и возможные пути их профилактики	90
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	104
Выводы	127

Практические рекомендации	129
Список сокращений	130
Список использованной литературы.....	131

Введение

Актуальность темы исследования

Патология эндометрия занимает ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости. Ее наиболее распространенной формой являются полипы эндометрия (ПЭ), которые служат показанием для проведения большинства внутриматочных вмешательств. По данным литературы частота ПЭ колеблется от 7,6 до 34,9% [1-4]. Столь высокую вариабельность можно объяснить неоднозначностью подходов к оценке частоты ПЭ, что создает трудности для понимания масштабности проблемы и оптимизации путей ее решения. Вместе с тем, она представляется крайне важной с клинической точки зрения, ввиду ассоциированности ПЭ с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и бесплодием. Важно отметить, что ПЭ также рассматриваются, как фактор риска развития рака эндометрия (РЭ), частота которого в последние годы не имеет тенденции к снижению. В связи с этим особое внимание уделяется разработке программ канцеропревенции, предусматривающих своевременную диагностику и адекватную терапию фоновых и предраковых заболеваний. Недостаточная информативность методов визуальной диагностики и отсутствие четких данных о клинических индикаторах ПЭ, приводят к высокой частоте расхождения диагнозов и, зачастую, к необоснованным оперативным вмешательствам [1]. Еще одной важной проблемой является высокая частота рецидивов ПЭ, которая, согласно литературным источникам, варьирует от 13,3% до 21,5% [5], а по некоторым данным достигает 43-45,5% [6-7]. Следствием этого являются повторные хирургические вмешательства, повышающие риск формирования внутриматочных синехий, снижающие качество жизни женщин и имеющие неблагоприятные социально-экономические последствия. Высокая частота рецидивов ПЭ, вероятно, связана с тем, что, методы хирургического лечения не приводят к элиминации этиологического фактора [6-7].

Проблемы, ассоциированные с ПЭ, ставят вопрос о совершенствовании тактики ведения пациенток с данным диагнозом, включая возможность проведения вторичной профилактики. Внедрение в клиническую практику новых методов исследования и прогресс в понимании молекулярно-биологических основ регуляции и функционирования эндометрия, сложных взаимодействий между сигнальными путями, регулирующими процессы пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, а также их эпигенетическими модификациями, создают предпосылки для пересмотра существующих и разработки новых методов лечения данного заболевания. Оптимизация тактики ведения больных с ПЭ возможна путем дальнейшего изучения их патогенетических механизмов на новом методологическом уровне, накопления фактического материала, осмысления полученных данных в контексте с клинической симптоматикой и разработки конкретных рекомендаций для ежедневной практической деятельности.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на высокую распространенность ПЭ, их важный вклад в генез АМК, значительную частоту рецидивов, число научных исследований по данной проблеме существенно меньше, чем по другим пролиферативным заболеваниям эндо- и миометрия [1,2,5]. Вопросы этиологии и механизмов формирования ПЭ, которые лежат в основе совершенствования принципов профилактики их возникновения и рецидивирования, зачастую оказываются вне фокуса внимания исследователей.

Известно, что в генезе ПЭ важная роль принадлежит активации пролиферации и ангиогенеза, между тем механизмы, индуцирующие данные процессы остаются предметом дискуссий. Результаты исследований о гормональной зависимости ПЭ достаточно противоречивы, что требует более

глубокого изучения рецепторного фенотипа эндометрия с перспективой применения гормональной терапии [1,2]. Наряду с этим практически отсутствуют сведения о роли сигнальных путей в формировании ПЭ, в частности, Wnt-сигнального каскада, усиливающего пролиферативный, ангиогенный и злокачественный потенциал эндометрия. Нет точных сведений о факторах, опосредующих клиническую манифестацию и риск рецидивов ПЭ, что обуславливает высокую частоту повторных оперативных вмешательств и травматизацию эндометрия. Дальнейшее изучение механизмов формирования ПЭ и факторов риска их рецидивов, может явиться основой для разработки патогенетически обоснованных методов вторичной профилактики, необходимых для оптимизации алгоритма ведения пациенток с данным заболеванием.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с полипами эндометрия на основе изучения их клинико-морфологических и молекулярно-биологических характеристик.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ частоты выявления ПЭ в различные возрастные периоды и определить их долю в структуре внутриматочной патологии.
2. Выявить наиболее значимые факторы риска и особенности клинического течения ПЭ на основе изучения анамнеза, соматического и репродуктивного здоровья женщин.

3. Оценить взаимосвязь клинической манифестации ПЭ с экспрессией ангиогенных факторов (CD34, CD105, VEGF-A) и морфометрическими характеристиками ПЭ.
4. Провести оценку экспрессии различных изоформ эстрогеновых (α и β) и прогестероновых рецепторов (A и B) в ПЭ по сравнению с эндометрием здоровых женщин.
5. Изучить статус метилирования гена WIF1 в ПЭ, как маркера активности Wnt-сигнального пути.
6. Объективизировать подходы к вторичной профилактике ПЭ с учетом их иммуногистохимических и эпигенетических характеристик.

Научная новизна исследования

На основе ретроспективного анализа получены данные о частоте выявления ПЭ в возрастном аспекте и их доли в структуре внутриматочной патологии. Определена частота различных типов АМК при ПЭ и их взаимосвязь с гистологическими и морфологическими особенностями ПЭ. Установлено, что одной из причин возникновения АМК при ПЭ являются структурные нарушения сосудистой стенки их ножки. Определена прямая взаимосвязь морфологических изменений сосудов, ассоциированных с АМК, с избыточной активностью индуктора ангиогенеза VEGF-A и вероятные причины его повышения. Получены также новые данные об усилении экспрессии маркеров активности ангиогенеза (CD105) и сосудистой плотности (CD34) в образцах ПЭ.

Установлена роль дисбаланса различных изоформ рецепторов ($\text{ЭР-}\alpha$, $\text{ЭР-}\beta$, ПР-А , ПР-В), опосредующих разнонаправленное влияние эстрогенов и прогестерона на эндометрий, в генезе ПЭ. Определено, что ПЭ возникают на фоне повышения уровней $\text{ЭР-}\alpha$ и ПР-В , обуславливающих усиление пролиферативной

активности, относительно уровней ЭР- β и ПР-А, определяющих ингибирование пролиферации.

Новым аспектом работы является исследование статуса метилирования гена WIF1 в ПЭ, позволившее почти в 2/3 случаев выявить его аномальное метилирование, ассоциированное с активацией Wnt-сигнального пути, опосредующего индукцию клеточной пролиферации и ангиогенеза.

Определены нарушения, предрасполагающие к возникновению рецидивов ПЭ, в виде гиперметилирования гена WIF1 и избыточной экспрессии маркера активности ангиогенеза CD105. Получены новые данные об эффективности ЛНГ-ВМС, как метода вторичной профилактики ПЭ, установлены некоторые механизмы протективного влияния левоноргестрела на эндометрий, способствующие предотвращению повторного возникновения ПЭ.

Практическая значимость полученных результатов

Установлено, что ПЭ, независимо от возраста, доминируют в структуре патологии эндометрия, их частота примерно в 5 раз выше, чем гиперплазии эндометрия (ГЭ). Уточнены клинические индикаторы ПЭ, к их числу следует относить АМК, возникающие на фоне регулярного ритма менструаций в виде обильных менструальных кровотечений (ОМК), межменструальных кровотечений (ММК) или их сочетания, определена информативность УЗИ органов малого таза, диагностическая значимость которого относительно низкая при ПЭ малого размера.

Установлено, что в течение первого года после гистерорезектоскопии рецидив ПЭ можно ожидать у каждой 6-й пациентки, независимо от возраста, массы тела, паритета, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Выявлено, что повышение экспрессии маркера ангиогенной активности CD105 и наличие аномального метилирования гена WIF1 можно рассматривать в качестве предикторов возникновения рецидива ПЭ. Эти показатели послужили основой для разработки математической модели прогнозирования риска рецидива

ПЭ, ее использование позволяет объективизировать подходы к вторичной профилактике ПЭ.

Установлено, что использование ЛНГ-ВМС обеспечивает эффективную вторичную профилактику формирования ПЭ, независимо от гистологической формы ПЭ и состояния прилежащего эндометрия. На основе полученных данных определена тактика ведения пациенток с ПЭ, направленная на снижение частоты внутриматочных вмешательств.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота выявления полипов эндометрия в структуре внутриматочной патологии составляет 58,0% и прогрессивно увеличивается с возрастом. Полипы эндометрия формируются на фоне дисбаланса стероидных рецепторов в виде снижения экспрессии изоформ, опосредующих антипролиферативный и туморосупрессивный эффект (ЭР- β и ПР-А) на эндометрий, повышения экспрессии изоформы, обуславливающей пролиферативное действие (ПР-В), а также в условиях патологической активации ангиогенеза и гиперметилирования промоторного участка гена WIF1, отражающего активацию Wnt-сигнального пути.
2. Полипы эндометрия в каждом втором случае манифестируются АМК по типу обильных менструальных кровотечений, в каждом третьем по типу межменструальных кровотечений, реже - при их сочетании, что определяется диаметром и числом ПЭ, и не зависит от их гистологического типа. АМК возникают на фоне активации ангиогенеза и структурных нарушений сосудистой ножки в виде увеличения диаметра и истончения стенки сосудов, наиболее выраженных при сопутствующем хроническом эндометрите.
3. Риск рецидивов ПЭ, возникающих через 12 месяцев у каждой 6-ой пациентки, выше на фоне аномального метилирования WIF1 и повышения

экспрессии CD105. Локальное воздействие левоноргестрела, снижающее пролиферацию железистого компонента эндометрия и экспрессию стероидных рецепторов, обеспечивает вторичную профилактику ПЭ, независимо от их гистологической формы и состояния прилежащего эндометрия.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ медицинских ресурсов по теме исследования, по его результатам подготовлен аналитический обзор, определены критерии включения и исключения пациенток в исследование, дизайн исследования. Автор осуществлял сбор материала, участвовал в клинико-лабораторном исследовании, ведении и динамическом наблюдении пациенток, выполнил морфометрическое исследование. Результаты полученных исследований были систематизированы, проанализированы и статистически обработаны. Сформулированы выводы, установлены научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (192), а также результатами статистической обработки данных.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология», полученные результаты соответствуют области исследования по специальности, пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации и результаты работы были представлены и доложены на VI Научно-практической конференции «Добротинские чтения» (Нижний Новгород, 29-30 марта 2018 г), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 3-5 апреля 2018), XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21-24 января 2019), XII Региональном научном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 26-28 июня 2019 г), Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 25-27 сентября 2019), XXXIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2-4 июня 2020).

Диссертационная работа обсуждена на межклинической конференции (09.07.2019) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (02.12.2019, протокол №8).

Внедрение результатов исследования в практику

Рекомендации по ведению пациенток с ПЭ, включая методы их вторичной профилактики, внедрены в практическую деятельность отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы диссертации используются в лекционных материалах на семинарах, симпозиумах, форумах. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 6 - в рецензируемых научных изданиях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 151 странице компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, посвященных описанию материалов и методов исследования, полученным результатам и их обсуждению, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 31 рисунком и 18 таблицами. Библиография содержит 197 источников литературы по теме диссертации, в том числе 21 отечественный и 176 зарубежных авторов.

Глава 1. Современные представления об этиопатогенетических особенностях полипов эндометрия и методах их лечения

1.1. Терминология и классификация полипов эндометрия

Морфологически ПЭ представляют собой доброкачественные очаговые экзофитные образования слизистой тела матки, состоящие из измененных желез и стромы, преимущественно фиброзной, содержащей «клубок» крупных толстостенных кровеносных сосудов [2,8]. Схожие гистологические особенности ПЭ приводятся в руководстве «Blaunstein's Pathology of female's genital tract», которым традиционно пользуются патоморфологи в большинстве стран мира [9]. На протяжении более ста лет ПЭ классифицируют на основе их гистологического строения: уже в начале прошлого века ПЭ подразделяли на аденоматозные, фиброматозные, фибромиоматозные и ангиоматозные. Современная классификация не претерпела принципиальных изменений. Так, в руководстве Кондрикова Н.И. и соавт. (2008), посвященном патологии тела матки, представлена классификация ПЭ, широко используемая в России в настоящее время. Она основана на соотношении и особенностях структуры железистого и стромального компонентов эндометрия. В соответствии с этим ПЭ подразделяет на железистые, железисто-фиброзные, фиброзные, аденоматозные, аденомиоматозные и покрытые функциональным слоем эндометрия. В ряде других руководств представлены иные классификационные системы, также основанные на особенностях гистологической структуры ПЭ. Так, например, одни авторы выделяют кистозные, сосудистые, воспалительные полипы [2], другие - гиперпластические, атрофические, функциональные и псевдополипы [9-10]. Некоторые авторы выделяют также гиперпластический, пролиферативный и индифферентный варианты ПЭ [11].

Ввиду схожести морфологических признаков, дифференциация ПЭ на вышеуказанные категории представляется затруднительной, кроме того, по мнению некоторых авторов, выделение различных форм ПЭ не имеет

существенного клинического значения [12]. Ранее Кондриков Н.И. и соавт. также высказывали подобную точку зрения, что, за исключением аденоматозных ПЭ, которые относятся к предраковой патологии, морфологические особенности не имеют существенного значения, как с позиции клинической манифестации, так и с позиции онконастороженности [8]. В связи с этим были предприняты попытки упрощения имеющихся классификационных систем. В настоящее время общепризнанной считается классификация, представленная в руководстве «Wlaunstein's Pathology of female's genital tract» 2014 года, в которой выделены ПЭ и ПЭ с развитием в них атипической гиперплазии, которые относят к предраковой патологии эндометрия [12]. Следует отметить, что в классификации опухолей тела матки, разработанной ВОЗ в 2014 году, ПЭ отнесены к опухолевидным заболеваниям без подразделения на какие-либо категории. Такое упрощение классификации улучшает воспроизводимость гистологических диагнозов, облегчает диагностику и тактику ведения пациенток.

1.2. Частота выявления полипов эндометрия

По данным литературы частота выявления ПЭ колеблется от 6,0 до 34,9% и имеет тенденцию к увеличению с возрастом [3,13-16]. Столь большая вариабельность может объясняться различными подходами к определению распространенности данного заболевания. Одним из возможных факторов, влияющим на показатели распространённости ПЭ, является различная возрастная структура пациенток, включенных в разные исследования. Так, например, в части из них оценка ПЭ проводилась не зависимо от возраста и менопаузального статуса женщин, в этом случае выборка была представлена женщинами от раннего репродуктивного до постменопаузального периода. Частота выявления ПЭ при этом составляла 8,9% - 14% [14-19]. В большинстве работ частота ПЭ анализировалась только у пациенток репродуктивного возраста, среди которых этот показатель был крайне вариабелен – от 6,0 до 34,9% [3,13,14,16]. Некоторыми

авторами в исследования включались лишь пациентки перименопаузального [15] или пери- и постменопаузального периодов [20]. Частота выявления ПЭ в эти периоды составляла 12,1% и 7,8% соответственно [15,20]. Как видно, представленные выше данные не согласуются с гипотезой о повышении распространенности ПЭ с увеличением возраста [2,21]. Однако, эти данные слишком гетерогенны для достоверного определения зависимости частоты ПЭ от возраста. В связи с чем, некоторыми авторами проводилась оценка повозрастной динамики частоты выявления ПЭ, при этом отмечено возрастание частоты ПЭ от репродуктивного возраста до менопаузы. По данным Dreisler и соавт. в возрасте 20-29 лет она составляет около 1%, после 30 лет отмечается рост до 9,3%, а в постменопаузе до 11,8% [20]. Согласно результатам других исследований, частота ПЭ постепенно увеличивается от 8,4% в репродуктивном периоде до 10,4% в перименопаузальном и до 35,5% в постменопаузе [19].

Другим важным фактором, влияющим на частоту выявления ПЭ является методология включения пациенток в исследование. Существуют публикации о частоте ПЭ среди женщин, госпитализированных в гинекологические стационары по поводу АМК или бесплодия [3,13,14,16,18-21], а есть публикации с результатами скрининга, проведенного на популяции женщин определенного региона, многие из которых не имели клинических проявлений [15,22]. В первой группе исследований частота ПЭ колебалась от 6,0% до 34,9%, а во второй - была существенно ниже и составила 7,8 - 12,1%. [3,13-22]. В ряде работ критерием включения в исследование служило наличие АМК, частота ПЭ при этом составила 8,9% - 14,0%, [17,19]; в другие исследования включались пациентки, предъявляющие жалобы на бесплодие, среди них ПЭ были выявлены в 6,0% - 34,9% [13,16]. Некоторые авторы проводили анализ частоты выявления данного заболевания по обращаемости к гинекологу, не зависимо от клинической манифестации. В этих исследованиях ПЭ определялся в 10,5% - 27,2% [3,18]. Еще одним важным фактором, влияющим на частоту выявления ПЭ является применение различных диагностических методов. При использовании УЗИ доля

ПЭ составляла 7,8% - 12,1% [14,15,22], а при офисной гистероскопии – от 6,0% до 27,2% [3,16]. В ряде исследований оценка частоты ПЭ проводилась по данным гистологических заключений, проведенных после РДВ и резектоскопий. При использовании такой методики частота выявления ПЭ составила 8,9% - 34,9% [17-19]. Помимо этого, стоит отметить, что данные о частоте сочетания ПЭ с другой внутриматочной патологией в литературе практически не представлены. Существуют единичные работы, оценивающие частоту выявления ПЭ одновременно с хроническим эндометритом (ХЭ) и ГЭ [23,24]. Таким образом, неоднозначность подходов к оценке частоты ПЭ не позволяет достоверно судить о распространенности данного заболевания и создает трудности для понимания масштабности проблемы и оптимизации путей ее решения.

1.3. Клинические проявления полипов эндометрия

Одной из наиболее частых жалоб у пациенток с ПЭ являются АМК, которые могут приводить к железодефицитной анемии и снижению качества жизни женщин [25-28]. Для АМК характерно увеличение объема и продолжительности менструаций, или учащение эпизодов кровотечения. Согласно рекомендациям Международной Федерации по гинекологии и акушерству (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO), диагностическими критериями АМК являются менструации, характеризующиеся продолжительностью более 8 дней или интервалом между кровотечениями менее 24 дней, которые оказывают негативное влияние на физическое, эмоциональное и социальное качество жизни женщин. Регулярность, частота и длительность менструального цикла определяются с помощью данных менструального календаря, однако объем кровопотери является показателем субъективным, вследствие чего его увеличение можно выявить по косвенным признакам: снижению уровня сывороточного ферритина, возникновению сгустков крови и необходимости в частой смене гигиенических средств [25,28].

Согласно классификационной системе FIGO (2018), в зависимости от клинических проявлений, АМК подразделяются на различные категории. Они могут манифестироваться обильными и длительными менструациями, что обозначается, как обильные менструальные кровотечения (ОМК), ранее называемые меноррагиями. Другой тип АМК – перименструальные или срединные кровотечения, которые обозначают, как межменструальные кровотечения (ММК), их прежнее название – метроррагии. Помимо этого, в 2011 году экспертной группой FIGO, была создана классификационная система АМК, отражающая различную этиологическую структуру данного состояния. Согласно этой классификации, было выделено 9 категорий, подразделенных на две группы АМК: PALM и COEIN. Четыре категории группы PALM отражают наличие органических изменений и могут быть диагностированы методами визуальной диагностики или морфологически: P – полип, A – аденомиоз, L – лейомиома, M – малигнизация или гиперплазия эндометрия. Другие возможные причины АМК не связаны с органической патологией и включены в группу COEIN: коагулопатия – C, овуляторная дисфункция – O, эндометриальная дисфункция – E, ятрогенное – I, еще не классифицировано – N. Внедрение в практику классификации PALM–COEIN позволило стандартизировать, как терминологию, так и этиологическую структуру АМК. [25,28].

По данным ряда отечественных и зарубежных исследований, доля ПЭ в структуре причин АМК может составлять от 10% до 55% [15,19,29-31]. Однако часто ПЭ остаются бессимптомными и являются случайной находкой [2,21]. В зависимости от исследуемой популяции и методов диагностики, в различных источниках доля ПЭ, манифестирующихся АМК, варьирует от 38% до 81,5% [1,32-35]. Так, в исследовании Wolfman и соавт. указывается, что у женщин в перименопаузальном периоде 81,5% ПЭ манифестируется АМК, а в постменопаузе – 69% [35]. По результатам других исследователей, среди женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, эти показатели существенно

ниже. В репродуктивном возрасте они составляют 38%, а в постменопаузе 46,5% [35,36].

Патогенетические аспекты, обуславливающие наличие или отсутствие симптоматики при ПЭ, до сих пор остаются мало изученными. В литературе имеются противоречивые данные о возможной связи АМК при ПЭ с хроническим воспалением, микроэрозиями, тромбозами, ишемическим некрозом капилляров, а также патологическим ангиогенезом [1,2,24,37,38]. Представляется закономерным, что крупные и множественные ПЭ должны вызывать АМК с большей вероятностью, чем единичные и ПЭ малых размеров, однако большинством авторов подобной корреляции не выявлено [21,37,39].

Высказывалось также предположение, что клиническая манифестация ПЭ может иметь зависимость от морфологической структуры – соотношения железистого и фиброзного компонентов, что нашло отражение в классификации, выделяющей железистые, фиброзные и железисто-фиброзные полипы. Однако, как указывалось выше, в современных классификациях, таких как «Blauenstein's Pathology of female's genital tract» 2011 и ВОЗ 2014 года, такое подразделение было упразднено, что вызывает вопрос о взаимосвязи морфологической структуры и АМК [8,9]. Помимо этого, необходимо учитывать, что ПЭ могут манифестироваться различными формами АМК: ОМК и ММК. В литературе широко представлена информация, о распространенности патологии эндометрия при различных формах АМК, однако данные о типах кровотечений, характерных для ПЭ и причинах их возникновения крайне малочисленны [34,37].

Помимо АМК, ПЭ часто ассоциированы со снижением фертильности. Согласно ряду исследований, доля ПЭ в структуре причин бесплодия может достигать 32-38,5%, при этом проведение полипэктомии способно вдвое повысить вероятность наступления беременности, как при проведении ЭКО, так и в естественном цикле [21,40-42]. Патогенетические особенности ПЭ, приводящие к бесплодию, окончательно не определены, однако в научной литературе описывается ряд теорий. Согласно одной из них считается, что ПЭ могут являться

механическим препятствием для сперматозоидов и имплантации эмбриона, поскольку способны перекрывать внутренний зев цервикального канала, отверстие маточных труб и просвет полости матки [2,40]. Тем не менее, в данной теории существует ряд противоречий. Предполагается, что множественные и крупные ПЭ с большей вероятностью препятствуют оплодотворению яйцеклетки и имплантации эмбриона. Одни авторы заключили, что на наступление беременности влияют лишь ПЭ более 2,0 см, а удаление более мелких – существенного положительного эффекта не оказывает [43]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что при ПЭ частота наступления беременности была в равной степени снижена, не зависимо от диаметра и числа ПЭ [44].

Другой возможной причиной бесплодия при ПЭ может являться их биохимическое воздействие на эндометрий. Учитывая, что в образцах соскобов эндометрия женщин с ПЭ зачастую выявляются морфологические признаки ХЭ, была выдвинута гипотеза о ведущей роли воспаления при ПЭ-ассоциированном бесплодии. В частности, сопутствующий ХЭ может нарушать процессы децидуализации, секреторной трансформации и имплантации [2,10,40]. В доказательство этой теории рядом авторов приводятся сведения о повышении уровней воспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ и гликоделина в прилежащем эндометрии при ПЭ [10]. Установлено, что избыточная активность матриксных металлопротеиназ приводит к нарушению имплантации, цитокины оказывают токсическое влияние на сперматозоиды и эмбрион, а гликоделин нарушает процессы взаимодействия сперматозоида и яйцеклетки, предотвращая оплодотворение [10,40]. Помимо этого, по некоторым сведениям, при ПЭ может наблюдаться снижение экспрессия генов НОХА–10 и 11, являющихся одними из ключевых регуляторов рецептивности эндометрия, необходимой для имплантации [2,41,45]. Таким образом, ПЭ являются значимой клинической проблемой, обуславливающей высокую частоту обращений за медицинской помощью, при

этом механизмы, приводящие к возникновению АМК и снижению фертильности, остаются до конца не изученными.

1.4. Этиопатогенетические особенности формирования полипов эндометрия

Вопросы, касающиеся механизмов формирования ПЭ, являются одними из ключевых, поскольку определяют тактику ведения пациенток, возможности терапии и профилактики. Однако несмотря на длительную историю изучения данного заболевания, многие аспекты их возникновения остаются предметом многочисленных научных дискуссий.

Роль половых стероидов и их рецепторов

В связи с тем, что ПЭ практически не выявляются до наступления менархе, а наиболее часто возникают в перименопаузальном периоде, в течение длительного времени считалось, что в генезе данного заболевания главенствующая роль отводится влиянию половых стероидов. В пользу гипотезы о гормонозависимости ПЭ может служить тот факт, что при проведении адъювантной терапии рака молочной железы селективным модулятором эстрогеновых рецепторов – тамоксифеном, риск возникновения ПЭ повышается в 5-7 раз [46-49]. Установлено, что после двух лет терапии тамоксифеном, ПЭ возникают у 25-36% женщин [21,47,48], а по некоторым данным, этот показатель достигает до 70% в течение 30 мес. [49]. Действие тамоксифена основано на его способности индуцировать конформационные изменения эстрогеновых рецепторов (ЭР), что препятствует их взаимодействию с эстрогенами, вследствие чего происходит ингибирование ключевых факторов роста и пролиферации опухоли [50,51]. Хотя терапевтический эффект тамоксифена на молочные железы связан с антиэстрогенным влиянием, он также оказывает проэстрогенное действие на костную ткань, эпителий влагалища и эндометрий [51,52]. Как полагают, именно

этот эффект связан с повышенной частотой «пролиферативных» поражений эндометрия, включая ПЭ, ГЭ, а также РЭ. [21,53-55]. По мнению ряда авторов, основной механизм формирования ПЭ связан с чрезмерным эстрогенным влиянием на эндометрий, либо вследствие избыточной экспрессии ЭР, либо вследствие недостаточного антагонистического эффекта прогестерона [56-60]. В связи с чем в 2000-х годах было проведено множество исследований, направленных на изучение роли рецепторов к эстрогенам и прогестерону в генезе ПЭ. Однако их результаты существенно варьируют, а методологические различия затрудняют сравнение полученных данных.

В части работ проводился анализ экспрессии рецепторов к половым стероидами в ПЭ и эндометрии женщин репродуктивного возраста. Например, в исследовании Mittal и соавт. были включены 14 соскобов из полости матки, содержащие ПЭ, и эндометрий в различные фазы цикла, [61]. Восемь образцов эндометрия были охарактеризованы, как стадия пролиферации и 6, как стадия секреции. В 5 из 14 случаев уровень экспрессии гормональных рецепторов в ПЭ не различался с таковым в эндометрии соответствующей фазы цикла. В остальных образцах ПЭ авторы обнаружили снижение ЭР и прогестероновых рецепторов (ПР) и предположили, что это приводит к относительной нечувствительности к циклическим гормональным изменениям, вызывающим децидуализацию и отслойку, что может являться причиной возникновения данного заболевания [61]. В другой работе, проводилась сравнительная оценка экспрессии ЭР и ПР в 20 образцах ПЭ, удаленных в пролиферативную и секреторные фазы цикла с экспрессией этих рецепторов в нормальной эндометрии той же фазы цикла. Авторы обнаружили, что в отличие от нормальной эндометрия в ПЭ, удаленных в стадию пролиферации, определяется пониженный уровень ПР в железах и строме, а в фазу секреции - повышенный ЭР в железах [62]. Сходно с работой Mittal, авторами было предположено, что в основе формирования ПЭ лежит нечувствительность эндометрия к гестагенам за счет сниженной экспрессии ПР.

Для исключения влияния циклических изменений гормонального фона на ПЭ и эндометрий, некоторые авторы изучали экспрессию рецепторов в ПЭ у женщин в постменопаузе. Ими была обнаружена более высокая экспрессия ЭР и ПР в железах и строме ПЭ по сравнению с атрофичным эндометрием. Это, по мнению авторов, свидетельствует о повышенной гормоночувствительности слизистой оболочки матки и может являться патогенетической основой ПЭ [58-60]. В отличие от результатов предыдущих исследований, Lopes и соавт. сделали заключение, что экспрессия ЭР и ПР не имеет существенных отличий в ПЭ у женщин в пре- и постменопаузальном периоде и, следовательно, не зависит от гормонального фона. Однако, при этом они установили, что экспрессия ER и PR в железах ПЭ была выше, чем в железах эндометрия, что не позволяет однозначно трактовать полученные ими данные [63].

В ряде работ проводился анализ экспрессии рецепторов в ПЭ, возникших на фоне терапии тамоксифеном. Так, в исследование Schwartz и соавт. были включены ПЭ с атипией и раком у пациенток, получавших терапию тамоксифеном. Авторы сообщили о пониженной экспрессии ЭР в строме и повышении ПР в железах ПЭ у пациенток в постменопаузе, по сравнению с атрофическим эндометрием без гормонотерапии [64]. Leao et al. сравнивали ПЭ, ассоциированные с тамоксифеном, с постменопаузальным эндометрием у женщин без гормонального лечения и, в отличие от работы Schwartz, обнаружили более высокую экспрессию ЭР и ПР в железах и строме ПЭ [65]. Схожие результаты были продемонстрированы и в работе Dibi и соавт. - на фоне тамоксифена наблюдалось повышение экспрессии ЭР и ПР в железах ПЭ, по сравнению с эндометриальными железами [47]. Авторы поддерживают гипотезу о повышении гормоночувствительности, как важном звене в патогенезе ПЭ.

Таким образом, в части работ было установлено, что экспрессия ЭР в ПЭ повышена [47,58,59,60,62,65,66], в то время, как в другой - понижена [61,64]. Также имеются данные, что уровень ПР в ПЭ может быть, как высоким [47,58,60,64,65], так и низким [61,62,66]. Ряд авторов отмечают важную роль повышенной

гормональной чувствительности эндометрия в генезе ПЭ [47,58-60], другие, напротив, полагают, что ведущую роль играет снижение восприимчивости к половым стероидам [61,62,64], а третьи утверждают об отсутствии какой-либо зависимости возникновения ПЭ от гормонов [63]. Стоит отметить также, что частью исследователей изменения экспрессии стероидных рецепторов были обнаружены в железистых клетках, другими - в стромальных или же в обоих компонентах ПЭ.

Различия литературных данных могут быть связаны с несколькими факторами. Во-первых, с включением в исследование женщин репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального возраста, имеющих различный гормональный фон, оказывающий влияние на экспрессию рецепторов к половым стероидам. Известно, что их концентрация колеблется в различные фазы менструального цикла: ЭР достигает максимума в позднюю фолликулярную фазу, а ПР - в перiovуляторную, что не учитывалось в работах Mittal и Lopes [61,63] и не позволяет сравнить полученные результаты с данными о ПЭ пациенток в постменопаузе, или на фоне приема тамоксифена. Во-вторых, в ряде случаев сравнивались ПЭ и прилежащий эндометрий одних и тех же пациенток [59,61,65], в то время, как в одном из исследований - от разных [62]. В-третьих, часть ПЭ была выявлена на фоне приема селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, [47,64,65], а часть без гормонотерапии. В-четвертых, в некоторых работах выборка ПЭ была достаточно мала, ее численность составляла 10-14 человек [61,67].

Помимо этого, указанные различия могут быть обусловлены тем, что авторами проводилась оценка экспрессии гормональных рецепторов без учета их изоформ, которые могут опосредовать разнонаправленные эффекты половых гормонов. Традиционно считается, что эстрогены ответственны за клеточную пролиферацию, а прогестерон обуславливает секреторную трансформацию и атрофию эндометрия [71]. Общие принципы механизма действия этих гормонов, заключающиеся во взаимодействии лигандов, эстрогенов и гестагенов, с их специфическими рецепторами, впервые были описаны еще в 50-60-х годах

прошлого века, однако в дальнейшем эти представления были существенно дополнены и пересмотрены [72]. В течение долгого времени считалось, что существуют только единственные виды ЭР и ПР, пока в 70-х годах не был описан еще один рецептор, обладающий схожей аффинностью к прогестерону, но имеющий другую структуру. Известный ранее ПР был переименован в ПР-А, а новый - назван ПР-В [73]. В 80-х годах, впервые был выявлен новый тип рецептора с высоким аффинитетом к эстрогенам. Старый рецептор получил название ЭР- α , а новый - ЭР- β [72]. Не смотря на различную структуру ЭР- α и ЭР- β , а также ПР-А и ПР-В, пути передачи их сигнала являются схожими и подразделяются на геномный прямой, геномный непрямой и негеномный.

При прямом геномном взаимодействии, наблюдается соединение гормона и его рецептора в цитоплазме клетки, вследствие чего последний подвергается конформационным изменениям, димеризации, транслокации в ядро, где он связывается с чувствительными участками ДНК в промоторном участке таргетных генов, что активирует биосинтез соответствующих активных молекул [71,74]. Половые гормоны способны также влиять на экспрессию генов, которые не содержат чувствительные зоны в промоторе гена, что достигается при непрямом механизме передачи сигнала. В этом случае взаимодействие с ДНК происходит опосредованно через белок-белковое взаимодействие между димером рецептор-гормон и транскрипционными факторами, которые в свою очередь индуцируют или ингибируют процессы репликации ДНК [71,74]. Рецепторы, опосредующие негеномный механизм передачи сигнала, располагаются не в цитоплазме, а на мембране клеток. Стимуляция вызывает мобилизацию внутриклеточного кальция, индукцию аденилатциклазы, митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и активацией различных протеинкиназных каскадов, которые влияют на экспрессию генов через фосфорилирование транскрипционных факторов [71].

В настоящий момент известно, что взаимодействия эстрогенов и прогестерона с их рецепторами могут опосредовать как индуцирующее, так и супрессивное влияние на активность десятков генов, в зависимости от конкретной

изоформы рецептора [56,71,74-81]. Так, например, стимуляция ЭР- α индуцирует ряд транскрипционных факторов (AP-1, SP-1, STAT5), регуляторов клеточного цикла (CEBP β , циклин D1), ростовых сосудистых факторов (VEGF, CD105), сигнальных путей (NF κ B, Wnt-путь), приводящих к усилению процессов пролиферации, ангиогенеза и малигнизации, тогда как взаимодействие эстрогенов с ЭР- β , напротив, может ингибировать указанные факторы и сигнальные каскады [56,71,79-81]. Это подтверждается исследованием Winuthayanon и соавт., в котором на мышах нокаутных по ЭР- α было доказано, что длительное экзогенное воздействие эстрогенов на оставшийся ЭР- β приводило не к пролиферации, а напротив, к усилению апоптоза и атрофии эндометрия [82]. Некоторые авторы отмечают, что потеря супрессивного влияния ЭР- β на ЭР- α является одним из механизмов, приводящим к формированию ГЭ, РЭ, а также рака молочных желез и яичников [79,83].

Прогестерон также оказывает разнонаправленное действие: его связывание с ПР-А вызывает децидуализацию, секреторную трансформацию и индуцирует процесс апоптоза, тогда как ПР-В – усиливает рост эндометрия за счет активации факторов транскрипции, регуляторов клеточного цикла, пролиферации, ангиогенеза (CEBP β , Ki-67, HER2, NF κ B, CYR61, VEGF) [73-78,85,86]. Способность ПР-В к индуцированию пролиферации было продемонстрировано в исследовании Mulac-Jericevic и соавт. на мышах нокаутных по ПР-А. Отмечено, что при экзогенном введении эстрогенов наблюдалась умеренная пролиферация эндометрия, в то время, как введение комбинации эстрогенов и гестагенов приводило к значительно более выраженному его росту. Авторы связывают данный эффект с дополнительной стимуляцией ПР-В, в условиях отсутствия ПР-А-зависимой децидуализации и супрессии остальных рецепторов [73]. Отсутствие протективного, антипролиферативного эффекта ПР-А было выявлено при многих гормонозависимых заболеваниях, включая РЭ, рак молочных желез и ГЭ [61,62,66,75,76,87].

С учетом вышеизложенного, полагают, что эффект половых стероидов на эндометрий зависит от соотношения в нем изоформ рецепторов, обуславливающих пролиферативный и антипролиферативный эффект, даже при воздействии одного и того же лиганда [71,79,84]. Это было продемонстрировано в исследованиях, посвященных изучению физиологических колебаний изоформ в различные фазы менструального цикла. В первую фазу экспрессия ЭР- α значительно выше, чем ЭР- β , что обеспечивает превалирование эффектов α -изоформы, в частности, пролиферацию эндометрия. Одновременно с этим, вследствие повышения уровня эстрогенов в сыворотке крови, на протяжении первой фазы наблюдается постепенное усиление экспрессии обеих изоформ ЭР. В ряде исследований было показано, что стимуляция ЭР- β опосредует супрессивное действие на ЭР- α , путем ингибирования его транскрипционных факторов и ускорением разрушением α -изоформы. [71,79]. Вследствие этого, при увеличении экспрессии ЭР- β , и, следовательно, усилении его стимуляции, происходит постепенное ингибирование ЭР- α , в то время как ЭР- β супрессии не подвергается, что приводит к постепенному превалированию его эффектов, замедлению роста и предотвращению развития гиперпластических процессов эндометрия [88,71,79]. Помимо ЭР, в пролиферативную фазу наблюдается увеличение экспрессии изоформы ПР-В, которая способна вызывать рост эндометрия, вследствие повышения экспрессии транскрипционных факторов, индуцирующих пролиферацию и ускоряющих клеточный цикл [73,86,89]. На протяжении первой фазы цикла, стимуляция ЭР- α приводит к постепенному усилению синтеза ПР-А, что дает начало секреторной трансформации и децидуализации эндометрия в фазу секреции [74]. Взаимодействие прогестерона с изоформой ПР-В также усиливает экспрессию ПР-А, стимуляция которого, помимо децидуализации, приводит к синтезу транскрипционных репрессоров, подавляющих ПР-В, ЭР- α и β , и вызывает апоптоз в эндометрии [78,89]. Таким образом в конце секреторной фазы, уровни всех изоформ оказываются на относительно низком уровне, а после прекращения стимуляции гестагенами, наступления менструации и повышения уровней

эстрогенов в крови, экспрессия ЭР- α , ЭР- β и ПР-В в эндометрии начинает вновь повышаться [79].

В статьях, где изучение экспрессии рецепторов половых стероидов в ПЭ проводилось без учета их изоформ, под ЭР подразумевался ЭР- α , опосредующий индукцию пролиферации, а под ПР - ПР-А, оказывающий супрессивное влияние на эндометрий. При этом, исследования, нацеленные на изучения ЭР- β и ПР-В в ПЭ практически не представлены. В работе Nachisuga и соавт. проводилась оценка экспрессии ЭР- α , ЭР- β , ПР-А и ПР-В в ПЭ без сравнения с контрольной группой. Выборка исследования включала 9 пациенток, принимавших тамоксифен в постменопаузе и 1 - в пременопаузе. Результаты исследования продемонстрировали, что экспрессия железистого ЭР- α , ПР-А и ПР-В во всех образцах является высокой, однако экспрессия ЭР- β была существенно ниже, что позволило авторам предположить, что ЭР- α может быть ключевым рецептором в развитии ПЭ, ассоциированных с тамоксифеном [67]. В другом исследовании изучалась экспрессия мРНК генов рецепторов ЭР- α и ЭР- β в ПЭ и прилежащем эндометрии. Выборка пациентов также была достаточно мала и составила 10 женщин. Авторы не отметили значимой разницы в экспрессии рецепторов между исследуемыми группами, однако средний уровень ЭР- β также был ниже по сравнению с ЭР- α [68].

Учитывая наличие рецепторов к стероидным гормонам в ПЭ, представляется логичным, что прием эстроген-содержащей заместительной гормонотерапии (ЗГТ) может приводить к формированию ПЭ. Однако прямая зависимость до настоящего времени не установлена [21]. Данные множества исследований подтверждают роль экзогенных эстрогенов в развитии ПЭ. В популяционном исследовании, проведенном в Дании, выявлено, что среди женщин, принимавших ЗГТ, ПЭ выявлялись в 25% случаев, что более, чем в 3 раза чаще, чем в популяции [20]. В другой работе, при динамическом наблюдении 238 женщин, принимавших ЗГТ в среднем в течение 23 месяцев, установлено, что ПЭ выявлялись в 16,3%. Однако в данной работе не проводилось исключение патологии эндометрия до старта

терапии, а также отсутствует группа сравнения, что не позволяет достоверно судить о роли ЗГТ в формировании ПЭ [90]. Maia и соавт. указывают, что у 46% женщин, принимавших ЗГТ и обратившихся к гинекологу по поводу АМК, диагностированы ПЭ. Автор делает вывод, что гестагены, входящие в ЗГТ, не способны нивелировать эффект эстрогенов. В то же время, указывается, что в группе женщин, получавших ЗГТ в циклическом режиме частота ПЭ была в 5 раз выше, чем в группе с непрерывным режимом (60% и 12% соответственно) [91]. Схожее заключение делают бельгийские исследователи. Они отмечают, что пациентки, принимавшие ЗГТ в циклическом режиме, имели 1,5 раза большую толщину эндометрия по УЗИ, чем в непрерывном режиме [90]. Это может говорить о том, что непрерывный режим гормонотерапии оказывает более выраженный супрессивный эффект на эндометрий и имеет меньший риск индуцирования роста ПЭ.

В противоположность этому, в ряде работ указывается, что частота выявления ПЭ и утолщения эндометрия у женщин, принимающих ЗГТ, не имеет существенных отличий, или же, напротив, была более низкой, чем у женщин без гормонотерапии [92-94]. Некоторые исследователи отмечают, что гестагены с выраженной антиэстрогенной активностью могут оказывать превентивную роль в формировании ПЭ [94]. Вследствие этого, были предприняты попытки лечения ПЭ с помощью гестагенов, однако, в настоящий момент убедительных данных, доказывающих ее эффективность нет. Ряд авторов полагает, что возможной причиной неэффективности гестагенов служит прогестеронорезистентность, ввиду низкой экспрессии ПР в ПЭ [21,61,62,66].

Имеющиеся сведения демонстрируют, что в настоящий момент вопрос о гормонозависимости ПЭ остается окончательно не решенным. Наличие рецепторов к половым стероидам, как в эндометрии, так и в его сосудах указывает на то, что изменения гормональной чувствительности способны нарушать процессы пролиферации, ангиогенеза и апоптоза, которые, как полагают, участвуют в формировании ПЭ [38,56,95,96]. Принимая во внимание, что разные изоформы

обуславливают, как пролиферативный, так и протективный эффект на эндометрий, необходимо более тщательное изучение особенностей их экспрессии в ПЭ для более полного понимания патогенеза и создания таргетных методов терапии и профилактики данного заболевания.

Роль патологического ангиогенеза

Еще одним важным механизмом, участвующим в формировании ПЭ, может являться патологический ангиогенез. В пользу данной теории может свидетельствовать тот факт, что морфологической основой ПЭ является сосудистая ножка, представляющая собой «клубок» крупных кровеносных сосудов [8,38,96]. Хорошо известна роль патологического ангиогенеза при многих других гинекологических заболеваниях, сопровождающихся повышенной пролиферацией, включая миому, эндометриоз, ГЭ и РЭ [97]. Ангиогенез – это процесс формирования новых кровеносных сосудов из первичной капиллярной сети. Его важными звеньями являются пролиферация и миграция эндотелиальных клеток – внутреннего слоя кровеносных сосудов. Одним из ведущих индукторов этих процессов является сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A), вследствие чего его рассматривают как один из ключевых активаторов ангиогенеза [98,99]. Маркером пролиферирующего эндотелия является белок CD105, который высоко экспрессируется во время роста новых сосудов, например, при опухолевых процессах, и служит ключевым элементом, определяющим состояние покоя или активации клеток эндотелия [100]. Активность ангиогенеза можно косвенно определить по числу сосудов – так называемой микрососудистой плотности. Ее количественная оценка осуществляется с помощью маркера CD34, который выявляется в эндотелии как новообразованных, так и находящихся в состоянии покоя сосудов [101]. Многочисленные исследования выявили повышение уровня VEGF в ПЭ, по сравнению с нормальным эндометрием, что, по мнению авторов, является свидетельством избыточной ангиогенной активности, приводящей к формированию данного заболевания [39,56,96,97]. Однако, конкретные изменения

в сосудах, вызванные чрезмерной индукцией ангиогенеза, их роль в формировании и рецидивировании ПЭ, а также влияние на клиническую манифестацию остаются во многом неясными [56,97].

Wnt-сигнальный путь

Перспективным направлением в исследовании пролиферативных процессов при ПЭ может стать изучение Wnt-сигнального пути. Wnt-путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует множество физиологических и патологических процессов, включая эмбриональное развитие, клеточную дифференцировку, пролиферацию, регенерацию, ангиогенез и малигнизацию [81,102,103]. Ключевым звеном Wnt-пути является β -катенин. Когда путь не активен, β -катенин находится в цитоплазме клетки в небольшом количестве и подвергается постоянному разрушению «деструктивным комплексом». Для активации Wnt-каскада необходимы так называемые Wnt-белки. Вследствие их присоединения к специфическим рецепторам, «деструктивный комплекс» деактивируется, происходит повышение концентрации β -катенина, его перемещение в ядро клетки, где он активирует ряд транскрипционных факторов (с-мус, WISP1, циклин D1), которые вовлечены в процессы пролиферации и клеточного цикла. Вследствие этого, считается, что β -катенин и Wnt-путь могут играть значимую роль в пролиферации и развитии онкопатологии [81,102-104]. Избыточная экспрессия различных компонентов, а, следовательно, и чрезмерная активность самого Wnt-пути была продемонстрирована при неоплазиях толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, печени, легких, кожи, молочных желез и эндометрия [103,105].

Регуляция Wnt-каскада осуществляется посредством ряда антагонистов, наиболее важным из которых считается Wnt Inhibitory factor 1 (WIF1) [103,105,106]. При его связывании с Wnt-белками инициация сигнального каскада Wnt становится невозможна. Однако при многих опухолевых заболеваниях, в том числе при РЭ, ген, кодирующий WIF1, оказывается не активным, что обусловлено его

метилированием [107-110]. Метилирование представляет собой присоединение метильной группы к цитозину динуклеотидов CpG, расположенных в промоторной области гена [111]. Это приводит к прекращению транскрипции ДНК и, так называемому, «молчанию» гена. Метилирование является наиболее распространенным видом эпигенетической модификации, при которой происходит регуляция экспрессии генов без изменений самого генома. Считается, что избыточное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и гипометилирование проонкогенов способно приводить к индукции пролиферации и малигнизации [111,112]. Рядом авторов было отмечено, что экспрессия гена WIF1 значительно снижена при различных видах злокачественной патологии, включая РЭ, причем выключение гена обусловлено его метилированием [110,113]. В нескольких исследованиях установлено, что чрезмерная активация Wnt-пути может наблюдаться при различных формах РЭ [81,106], однако в доступной литературе было обнаружено лишь одна работа, в которой проводилась оценка метилирования гена WIF1 при РЭ [110]. При этом, вопрос о роли Wnt пути и метилирования WIF1 в доброкачественных гиперпролиферативных процессах, остается малоизученным.

Произведенные в последние годы открытия в области молекулярно-биологических основ злокачественной патологии эндометрия позволяют по-новому взглянуть на механизмы формирования гиперпластических заболеваний, включая ПЭ. Wnt-сигнальный каскад является важнейшим регулятором клеточного цикла, дифференцировки, пролиферации и ангиогенеза, нарушения которых, как полагают, являются основой формирования ПЭ. [81,102,103]. Определение эпигенетических модификаций, в частности, метилирования гена WIF1 и, следовательно, роли Wnt-пути в генезе ПЭ может быть перспективным направлением, с позиции создания новых точек приложения для таргетной терапии и профилактики.

1.5. Диагностика полипов эндометрия

Наиболее распространенным методом диагностики ПЭ в настоящее время является трансвагинальное УЗИ, на котором они визуализируются, как гиперэхогенные образования с четкими контурами или же, как неспецифическое утолщение слизистой оболочки матки. Тем не менее подобные УЗ-признаки в той или иной степени могут относиться и к другой патологии эндометрия, например, к субмукозной миоме матки или гиперплазии эндометрия [40]. Кроме того, диагностическая точность во многом определяется опытом и профессионализмом врача УЗ-диагностики, разрешающей способностью аппарата УЗИ, а также фазой менструального цикла, в которое проводится исследование [1,40,114]. Вследствие вышеуказанных факторов, согласно данным литературы, чувствительность данного метода может варьировать в широких пределах от 19% до 96%, а специфичность - от 53% до 100% [40,114]. Другими возможными причинами, влияющими на диагностическую точность УЗИ в данных исследованиях, могут служить различия в выборках пациенток. Так, в части работ проводилось разделение по возрастным категориям на пременопаузу и постменопаузу [115], в других включались пациентки только репродуктивного [116], или постменопаузального возраста [117], в третьих – исследование проводилось независимо от возраста женщин [104,117-120]. В некоторых работах были обследованы пациентки, предъявляющие жалобы на АМК [114,117,1118], в других исследованиях – на бесплодие или привычное невынашивание беременности [116], в третьих – бессимптомные, у которых ПЭ был диагностирован в рамках планового обследования [114], или же вне зависимости от наличия и отсутствия клинической симптоматики [120]. Для более полного понимания клинической значимости чувствительности и специфичности, рассчитываются также следующие показатели: прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – вероятность того, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз; прогностическая ценность отрицательного результата

(ПЦОР) – вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания. В отношении диагностики ПЭ ПЦПР составляет – 75-100%, а ПЦОР – 87-97%, что является относительно высокими показателями [40,114,115].

Более точным методом диагностики ПЭ считается соногистерография (СГГ) – метод, при котором с целью контрастирования трансцервикально вводится физиологический раствор, позволяющий дилатировать полость матки, определить локализацию и лучше дифференцировать ПЭ, в том числе и малых размеров. Как заключают многие исследователи, СГГ имеет более высокую точность в верификации ПЭ, по сравнению с обычным УЗИ. По данным литературы, чувствительность СГГ составляет 58-100%, специфичность 35-100%, ПЦПР 70-100%, ПЦОР 83-100% [1,40]. Несмотря на преимущества, стоит отметить, что данный метод не нашел достаточного распространения в нашей стране, что связано, по-видимому с инвазивностью манипуляции и слабой оснащённостью медицинских учреждений [121].

На сегодняшний день, наиболее точным методом диагностики является гистероскопия. Она позволяет произвести визуальную оценку полости матки, а также одномоментную биопсию эндометрия, что, по мнению некоторых исследователей, позволяет рассматривать ее в качестве «золотого стандарта» в диагностике внутриматочной патологии [1,2,40]. Недостатком метода является его инвазивность и большая доля осложнений, по сравнению с УЗИ, включая перфорацию матки и газовую эмболию. Множество проведенных исследований продемонстрировали высокую степень диагностической точности гистероскопии с биопсией эндометрия, которая, по некоторым данным, может достигать 100% [1,2,40]. Эффективность диагностической гистероскопии под медикаментозной седацией хорошо известна, однако данные о чувствительности офисной гистероскопии варьируют от 50% до 98%, что может быть обусловлено необходимостью использования инструментария меньшего диаметра, и, как следствие, более низкое качество изображения и возможностей визуализации [122-125]. Это может иметь большое значение с позиции онконастороженности,

учитывая общепринятое представление о высокой диагностической точности метода [122]. Данные об основных показателях диагностики ПЭ, при использовании различных способов визуализации, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Диагностическая точность УЗИ, СГГ и ГС при ПЭ.

Автор	Выборка (n)	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
УЗИ					
Fadl S. et al. [114]	144	83,3%	63,0%	69,2%	79,1%
Namazov A. et al. [115]	пременопауза – 395 постменопауза – 299	-	-	пременопауза – 53% постменопауза – 71%	-
Shiva M. et al. [116]	789	54,0%	80,0%	19,0%	95,0%
Bingol B. et al. [117]	137	55,7%	80,6%	58,7%	68,6%
Wanderley M. et al. [118]	191	71,4%	60,3%	62,5%	69,5%
Vathanan V. et al. [119]	76	60,5%	97,1%	95,8%	68,8%
Vitner D. et al. [120]	128	44,8%	81,8%	48,1%	79,7%
СГГ					
Fadl S. et al. [114]	144	88,9%	85,2%	85,7%	88,5%
Bingol B. et al. [117]	137	96,1%	95,3%	95,3%	95,7%
Vathanan V. et al. [119]	76	95%	97,4%	97,4%	94,4%
Anioł M. et al. [125]	60	75%	100%	75%	72%
ГС					
Bingol B. et al. [117]	137	98,0%	96,5%	94,4%	98,8%
Wanderley M. et al. [118]	191	84,4%	100%	100%	87,5%
Vitner D. et al. [120]	128	65,5%	89,6%	70,4%	87,3%
Bar-On S. et al. [122]	433	92,8%	70,0%	87,1%	81,6%

Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что диагностическая точность, принятых в настоящее время методов выявления ПЭ, существенно

варьирует в различных исследованиях. Особое клиническое значение приобретает точность УЗИ, как первой линии диагностики патологии эндометрия, на основании которой определяется дальнейшая тактика ведения и необходимость хирургического вмешательства. Стоит отметить, что литературные данные указывают, как на возможную гипердиагностику (специфичность 19,0-48,1%), так и гиподиагностику (чувствительность 44,8-54,0%) ПЭ [116,120]. При этом причины, снижающие точность данного метода окончательно не установлены. В этой связи представляется актуальным определение факторов, влияющих на показатели эффективности эхографической диагностики.

1.6. Современные подходы к терапии полипов эндометрия

Несмотря на устоявшееся представление о том, что золотым стандартом терапии ПЭ является гистероскопия с полипэктомией, в последние годы появляется все больше данных о возможности применения выжидательной тактики в отношении данного заболевания [2,40]. Необходимость оперативного удаления ПЭ обусловлена несколькими факторами: ассоциированностью с АМК, препятствием к наступлению беременности и вероятностью малигнизации [11]. Принимая во внимание, что подавляющее большинство ПЭ в репродуктивном возрасте являются доброкачественными (риск малигнизации 0,5-3,4%), согласно рекомендациям Норвежского сообщества Акушеров и гинекологов (2015г) у пациенток данной возрастной группы без клинической манифестации допустимо проводить лишь динамическое наблюдение [2,21,40,115,126]. В обзоре Annap и соавт. 2012 года сообщается о возможности применения выжидательной тактики у пациенток в перименопаузе с ПЭ размерами до 1,0 см, что связано с крайне редким выявлением признаков атипии при ПЭ менее 10мм [127]. Схожим образом, согласно заключению специалистов из клиники Мейо, удалять ПЭ рекомендуется лишь при их диаметре более 1,5 см или при наличии клинической симптоматики [128]. В рекомендациях канадского общества акушеров и гинекологов 2018 года по

ведению женщин с бессимптомным утолщением эндометрия в постменопаузе указывается, что не всем пациенткам с ПЭ, диагностированным по УЗИ в этом возрасте, требуется оперативное лечение. При отсутствии симптоматики, решение о полипэктомии принимается в индивидуальном порядке, в зависимости от наличия факторов риска малигнизации, включающих размер ПЭ, анамнез, коморбидность, наличие ожирение и др [35]. Еще одним доводом в пользу отсроченного оперативного вмешательства могут служить сведения, что приблизительно 25% ПЭ способны самостоятельно регрессировать. Большая вероятность этого отмечается при ПЭ малого размера – до 10 мм [14,15,21,129]. Однако стоит принимать во внимание, что указанные выше данные могут быть связаны с недостаточной диагностической точностью УЗИ, как метода выявления ПЭ, и определенной долей ложноположительных тестов в начале исследования и ложноотрицательных в конце [21].

Согласно международным рекомендациям, в настоящее время убедительных данных о возможности медикаментозной терапии ПЭ недостаточно, однако в последнее время стало появляться больше исследований об успешном применении гестагенов при данном заболевании [2,21,40,126]. В работе Venturella и соавт, 61 пациентке репродуктивного возраста с ПЭ производилось подкожное введение 25 мг прогестерона по 7 дней во 2 фазу цикла в течение 3 месяцев. По окончании терапии оказалось, что при контрольном УЗИ 47,5% ПЭ регрессировали, тогда как в группе женщин, не принимавших гестагены, регресс наблюдался только в 12,5% [130]. Авторы сообщают, что результаты являются предварительными, в связи с чем планируется продолжение данного исследования на большей выборке женщин.

Chowdary и соавторы провели пилотное исследование по оценке эффективности ЛНГ-ВМС в качестве нового метода терапии. В исследование было включено 39 женщин с ПЭ, диагностированными при помощи офисной гистероскопии. Пациентки были разделены на 2 группы: в первой, женщинам без предварительного удаления ПЭ, вводилась ВМС с левоноргестрелом, а во второй проводилось динамическое наблюдение. При повторной гистероскопии через 3 месяца было установлено, что без терапии ПЭ сохранился у 80% женщин, а при

использовании Мирены – лишь у 37%. Авторы предполагают, что в будущем данный метод позволит снизить число проводимых гистероскопий [131].

Тем не менее сведений, подтверждающих эффективность новых способов гестагенотерапии, и, позволяющих рекомендовать их в качестве альтернативы оперативному лечению, недостаточно, в связи с чем, в настоящее время, полипэктомия – рассматривается, как основное направление ведения пациенток с ПЭ. Раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) – кюретраж полости матки и цервикального канала без зрительного контроля все еще имеет достаточно широкое распространение, что в большей степени обусловлено низкой оснащенностью медицинских учреждений. Согласно статистике, при РДВ вероятность радикального удаления ПЭ составляет не более 8-50%, а в случае дополнительного использования щипцов - 41% [5,21,40], однако эти цифры слишком низки, чтобы считать данный метод приемлемым способом терапии. Кроме того, такой подход может быть ассоциирован с большой долей осложнений, включая травматизацию базального слоя эндометрия и перфорацию матки, вследствие чего «слепое» РДВ не должно использоваться в современной практике [1,40].

Дальнейшее развитие технологий позволило прицельно удалять ПЭ под визуальным контролем - гистероскопией, применение которой снижает вероятность фрагментации ПЭ, частоту осложнений, а также повышает эффективность удаления сосудистой ножки. Для полипэктомии применяются механические и электрические приборы. Использование механических, к числу которых относятся микроножницы и щипцы, показано при ПЭ менее 1 см. Кроме того, механическое удаление ПЭ возможно в условиях офисной гистероскопии, без анестезиологического пособия [1,40]. При более крупных ПЭ рекомендуется применение резектоскопии – удаление ПЭ с помощью электропетли. Ее эффективность одинаково высока (достигает 100%), не зависимо от числа и размеров ПЭ, возраста и менопаузального статуса женщин, как в отношении радикального удаления образования, так и терапии АМК [21,40]. В настоящее время гистерорезектоскопия, считается оптимальным методом удаления ПЭ,

учитывая соотношение эффективности, безопасности, относительной технической легкости выполнения и экономических затрат. Ввиду вышеуказанных преимуществ, она рассматривается, как золотой стандарт для лечения данного заболевания [1,40].

Относительно новой методикой является применение внутриматочных морцелляторов. Считается, что эффективность данного метода сопоставима с резектоскопией, однако он менее трудозатратен, требует меньших навыков и позволяет сократить длительность операции. Кроме того, отсутствие термовоздействия на эндометрий снижает вероятность его травматизации, что представляется важным, при терапии крупных полипов на широком основании. Согласно некоторым исследованиям, по сравнению с резектоскопией, морцелляция ПЭ имеет более низкую частоту осложнения в виде тонкого эндометрия и ассоциированного с ним бесплодия [1,2,132].

1.7. Частота рецидивирования полипов эндометрия и методы их профилактики

Считается, что выбор хирургического метода и квалификация хирурга влияют не только на эффективность лечения, но и на вероятность рецидивирования ПЭ, поскольку в большинстве случаев рецидив ассоциирован с неполным удалением сосудистой ножки. В связи с чем, для получения максимального эффекта от хирургического лечения, при ПЭ в постменопаузе зачастую дополнительно проводят аблацию эндометрия [5,34]. С другой стороны, остается неясным образуется ли новый ПЭ на месте проведенной полипэктомии, что могло бы говорить о недостаточном разрушении зоны основания ПЭ, или же он возникает в прилежащем эндометрии, что свидетельствует о необходимости воздействия на большую площадь слизистой оболочки матки [5,133]. Несмотря на совершенствование хирургических методов лечения, частота рецидивов ПЭ остается достаточно высокой, в среднем 13-21%, а по сводным литературным данным этот показатель может колебаться в пределах от 3,9 до 59,9% [5,34,134-

136]. Столь существенная вариабельность объясняется различиями выборок пациенток, хирургических методов, а также длительностью наблюдения. Результаты исследований частоты выявления рецидивов ПЭ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота выявления рецидивов полипов эндометрия.

Автор	Выборка (n)	Методика удаления ПЭ	Время наблюдения	Частота рецидивов
Preutthipan S. et al. [137]	110	Гистероскопия, полипэктомия (щипцы, микроножницы, электропетля)	9 лет	15%
	130	Резектоскопия		0%
Henriquez D. et al. [134]	78	Резектоскопия	48 мес	59,9%
Gao W. et al. [138]	76 пациенток, принимающих тамоксифен	Гистероскопия, полипэктомия +абляция эндометрия	3 года	5,3%
AlHilli M. et al. [135]	139	Морцелляция	1-5 лет	15,1%
	172	Резектоскопия		20,9%
Paradisi R. et al. [5]	282	Резектоскопия	26.3 ±19.7 мес	13,3%
Yang J. et al. [136]	168	Резектоскопия	18 мес	43%
Kanthi J. et al. [34]	256	Гистероскопия, полипэктомия	37.5±28.1 мес	3,9%
Nappi L. et al. [139]	219	Лазерная система dual wavelengths laser system (DWLS)	12 мес	0%

Так, например, Preutthipan и соавт, сообщают, что в течение 9 лет наблюдения после РДВ рецидивы ПЭ были выявлены у 15% женщин [137]. Согласно другому исследованию аналогичный метод полипэктомии приводил к рецидиву в 3,9% за трехлетний период наблюдения [34]. Как полагают, кюретраж эндометрия в

большинстве случаев не обеспечивает разрушения участка, из которого исходит ПЭ, что приводит к высокой частоте рецидивов, тогда как коагуляция этого участка при помощи резектоскопа приводит к абляции патологической зоны эндометрия [1,2,137,140]. Однако, сообщается, что частота рецидивов после резектоскопии также может быть крайне вариабельной. В работе Preutthiran в течение 9 лет после резектоскопии не было выявлено ни одного случая рецидива, зато в исследовании Henriquez этот же показатель составил 59,9% всего за 2 года [134,137]. В других исследованиях частота рецидивирования также крайне вариабельна и составила за 1,5 года наблюдения - 43%, за двухлетний период - 13,3%, за 5 лет - 20,9% [34,135,136].

В исследовании Gao и соавт. проводилась оценка рецидивирования ПЭ у пациенток, принимающих тамоксифен, которым была проведена резектоскопия с последующей абляцией эндометрия. За длительный период наблюдения, в среднем около 6 лет, рецидивы наблюдались в 5,3% случаев. Однако, эти результаты трудно сравнимы с другими исследованиями, поскольку прием тамоксифена повышает вероятность возникновения ПЭ [138]. В доступной литературе нами было обнаружено одно исследование, оценивающее частоту рецидивов ПЭ после их морцелляции, которая составила суммарно 15,1% за период от 1 до 5 лет. Однако, авторы подчеркивают, что этот показатель ниже, чем при резектоскопии – 20,9% [135]. В еще одном исследовании частота рецидива ПЭ оценивалась после полипэктомии с использованием лазерной системы, которая в течение 1 года составила 0% [139]. Однако данных об эффективности данного метода, в качестве вторичной профилактики ПЭ недостаточно.

Таким образом, можно сказать, что использование резектоскопии с коагуляцией сосудистой ножки не является 100% эффективным методом лечения ПЭ. Кроме того, из доступных литературных источников достаточно трудно сделать заключение о зависимости частоты рецидивирования от методов хирургического вмешательства и об истинном масштабе проблемы. Вероятно, используемые в настоящий момент методики хирургического лечения не приводят

к элиминации этиологического фактора [34]. С этой позиции представляется актуальной проблема поиска новых, патогенетически обоснованных методов вторичной профилактики ПЭ.

На данный момент в литературе недостаточно данных о возможности профилактики возникновения и рецидивирования ПЭ. Сведения о методах, нацеленных на предотвращение развития ПЭ, ограничиваются использованием внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) у женщин, получающих тамоксифен. Как упоминалось выше, тамоксифен, используемый в качестве терапии РМЖ в 5-7 раз повышает риск развития ПЭ, а также ГЭ и РЭ [21,46], вследствие чего возникла необходимость в применении дополнительной терапии, направленной на предотвращение развития пролиферативных заболеваний эндометрия. В ряде исследований, включая 3 РКИ, было убедительно доказано, что у женщин, принимавших тамоксифен по поводу РМЖ, использование ЛНГ-ВМС вызывает децидуализацию и атрофию эндометрия и снижает риск формирования ПЭ (ОР 0,28 95% ДИ 0,15 – 0,55) [141]. В Кохрановском обзоре 2015 года также сообщается о снижении вероятности возникновения ПЭ на фоне терапии тамоксифеном, при применении ЛНГ-ВМС в течение 12 и более месяцев (ОР 0,22 95% ДИ 0,08 – 0,64) [142].

ЛНГ является синтетическим производным 19-нортестостерона, имеющим широкий спектр применения: экстренная и плановая контрацепция, терапия АМК, дисменореи, ГЭ, атипичская ГЭ (АГЭ) и РЭ, а также использование в составе МГТ. Местное применение ЛНГ осуществляется посредством введения внутриматочной системы Мирены, которая представляет собой пластиковый контейнер, содержащий 52 мг ЛНГ, выделяющий в полость матки по 20 мкг действующего вещества в сутки. Таким образом, при местном воздействии достигается концентрация гестагенов в эндометрии, превышающая таковую при пероральном приеме, приблизительно в 1000 раз [131]. Сведений о возможности применения других гестагенов для профилактики ПЭ недостаточно, хотя широко известна эффективность гестагенов в лечении ГЭ, АГЭ и РЭ. Согласно многочисленным исследованиям, она приводит к регрессу гистологических признаков

гиперпластических и атипических нарушений [143,144]. Однако, системный прием гестагенов оказывает менее выраженное супрессивное действие в отличие от местного применения в виде внутриматочной системы, а наиболее эффективным режимом приема является пролонгированный, что достигается введением ЛНГ-ВМС [144,145]. Воздействие ЛНГ на эндометрий приводит к атрофии желез, и децидуализации стромы, формируя пласты крупных полигональных псевдодецидуальных клеток [131,146-148].

Механизм действия ЛНГ, предотвращающий развитие ПЭ у пациенток, принимающих тамоксифен, остаются до конца неясными, но, считается, что за счет высокой концентрации действующего вещества в эндометрии снижается клеточная пролиферация и усиливается апоптоз, что приводит к атрофии железистого эпителия и децидуальной реакции стромы [131,144,146,149-151]. Это может быть причиной предотвращения возникновения ПЭ у пациенток, принимающих тамоксифен. В частности, в одном из исследований методом ИГХ в эндометрии пациенток, применявших ЛНГ-ВМС, было выявлено снижение основного маркера пролиферации Ki-67 и антиапоптотического белка bcl-2 [131].

Поскольку повышение частоты выявления ПЭ у женщин, принимающих тамоксифен, связывают с его эстрогенным влиянием на эндометрий [50], можно предположить, что механизмом, предотвращающим развитие данного заболевания у пациенток с ЛНГ-ВМС является супрессия ЭР. Информации о влиянии ЛНГ на экспрессию стероидных рецепторов при ПЭ в доступной литературе обнаружено не было, однако имеются сведения, касающиеся их экспрессии при терапии ГЭ. Так, согласно ряду исследований, под влиянием местного применения ЛНГ, наблюдается выраженное подавление ЭР и ПР в эндометрии [144,152,153]. В единственной доступной работе, оценивающей экспрессию различных изоформ стероидных рецепторов при терапии ЛНГ-ВМС, сообщается о подавлении экспрессии ЭР-β, ПР-А и ПР-Б. При этом уровень ЭР-α, напротив, оказался более высоким. Авторы пришли к выводу, что подавление пролиферации эндометрия в таком случае обусловлено неисследованными сигнальными путями, не связанными

с индукцией ПР [149]. Однако, вопрос о возможности профилактики ПЭ, не связанных с приемом тамоксифена, остается открытым, поскольку в доступной литературе, таких исследований найдено не было. Тем не менее, приведенные данные о снижении частоты тамоксифен-ассоциированных ПЭ при использовании ЛНГ-ВМС, позволяют предположить, что данный метод может оказаться перспективным в качестве вторичной профилактики данного заболевания.

Глава 2. Материалы и Методы

В основу работы положены результаты клинико-лабораторного обследования 192 женщин, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова МЗ РФ» с 2017 по 2019 гг. Основную группу составили 132 с ПЭ (средний возраст $35,5 \pm 7,0$; ИМТ $23,5 \pm 4,3$). Критериями включения для основной группы явились возраст от 18 до 50 лет и наличие гистологически подтвержденного ПЭ. Критериями исключения послужили другие заболевания, которые могли являться причиной АМК (миома с центрипетальным или субмукозным ростом узла, аденомиоз II-III ст, коагулопатии), тяжелая экстрагенитальная и онкопатология, а также прием гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, аГнРГ) в течение 3 месяцев, предшествовавших включению в исследование.

Группу контроля составили 60 женщин - без патологии эндометрия (средний возраст $36,1 \pm 6,0$; ИМТ $23,5 \pm 4,7$). Критериями включения для группы контроля были возраст от 18 до 50 лет, наличие гистологического заключения «эндометрий стадии пролиферации» (СтП). Критериями исключения являлось наличие патологии эндометрия, АМК, тяжелая экстрагенитальная и онкопатология, прием гормональных препаратов в течение 3 месяцев, предшествовавших включению в исследование.

Пациенткам основной группы в течение 12 месяцев после полипэктомии проводилось динамическое наблюдение с УЗ-мониторингом 1 раз в 6 месяцев. В качестве вторичной профилактики, 27 женщинам с ПЭ, выявленными на фоне ГЭ, а также нуждающимся в контрацепции, была введена ЛНГ-ВМС (Мирена) (средний возраст $34,9 \pm 7,0$ лет). Для оценки состояния слизистой оболочки матки после 12 месяцев терапии, пациенткам была произведена аспирационная биопсия эндометрия при помощи аспирационных кюреток Пайпель де Корнье без

предварительного извлечения ЛНГ-ВМС. Образцы эндометрия после проведенной терапии были направлены на морфологические и молекулярно-эпигенетические исследования. В случае рецидива ПЭ, пациентки направлялись на повторную ГС, полипэктомию. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова МЗ РФ». Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования, с целью определения частоты встречаемости ПЭ в структуре внутриматочной патологии, был проведен ретроспективный анализ 4059 гистологических заключений соскобов и биоптатов ткани эндометрия, произведенных в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова МЗ РФ» в 2016г.

Методы исследования

1. Общеклиническое исследование
2. Ультразвуковое исследование органов малого таза
3. Эндоскопическое исследование (гистерорезектоскопия)
4. Гистологическое исследование
5. Метод компьютерной морфометрии (оценка структурных особенностей компонентов ПЭ).
6. Иммуногистохимический метод (оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов ЭР- α , ЭР- β , ПР-А, ПР-В; маркеров ангиогенеза CD34, CD105, VEGF-А).
7. Метод бисульфитного секвенирования (определение статуса метилирования гена WIF1).

Общеклиническое обследование

На начальном этапе проводилось стандартное клиническое обследование, включающее оценку жалоб пациенток, возраста наступления менархе, характер менструального цикла, паритета, данных об использовании методов контрацепции,

перенесенных гинекологических и соматических заболеваниях, ИППП, оперативных вмешательств. Особое внимание уделялось изучению характера нарушений менструального цикла в течение жизни и/или динамике в процессе заболевания. Проводилось вычисление индекса массы тела (ИМТ) – вес(кг)/рост(м)^2 . ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ свидетельствует о нормальной массе тела, от 25 кг/м^2 до 30 кг/м^2 - избыточная масса тела, от 30 кг/м^2 до $34,99 \text{ кг/м}^2$ - ожирение I степени, от 35 кг/м^2 до $39,99 \text{ кг/м}^2$ - ожирение II степени, $>40 \text{ кг/м}^2$ - ожирение III степени. Общеклиническое обследование включало также бимануальное гинекологическое исследование, при котором оценивалось развитие наружных половых органов, состояние шейки матки, величина и положение матки и состояние придатков, наличие или отсутствие спаечного процесса в малом тазу, а также болезненность при осмотре.

Ультразвуковое исследование органов малого таза

Всем пациенткам проводилась трансвагинальная эхография органов малого таза. Исследование проводилось на 5-7 д.м.ц., в ряде случаев на фоне АМК. Эхография органов малого таза осуществлялась с помощью продольных и поперечных сечений аппаратами сложного сканирования «Brulle Kierre» (Siemens, Германия) с использованием трансвагинального датчика с частотой 7,5 МГц. В процессе исследования определялось расположение матки, ее размеры, оценивалась структура миометрия, наличие миоматозных узлов, их размер, расположение, наличие эхо-признаков аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Особое внимание обращалось на состояние эндометрия - срединного маточного эхо (М-ЭХО), оценивалась его эхогенность, структура, измерялась величина переднезаднего размера. При подозрении на ПЭ определялись их размеры и количество. При исследовании яичников, помимо их размеров, обращали внимание на количество фолликулов и наличие патологических образований. Эхография производилась до оперативного вмешательства, а также через 6 и 12 мес. после него на 5-7 д.м.ц. Исследование

проводилось в лаборатории функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель проф. А.И. Гус).

Эндоскопическое исследование (гистерорезектоскопия)

Состояние полости и слизистой оболочки матки оценивалось с помощью жидкостной гистерорезектоскопии, производившейся с применением жесткого 7 миллиметрового гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия). В качестве среды для расширения полости матки использовали изотонический раствор хлорида натрия. Для инстилляции жидкости с целью регуляции скорости потока и давления использовали аппарат NAMEUO ENDOMAT, «Karl Storz». Во время гистерорезектоскопии оценивались размеры и форма полости матки, наличие деформаций. Особое внимание обращалось на состояние эндометрия: цвет, толщину, складчатость, наличие полиповидных образований, внутриматочных синехий, эндометриоидных ходов. Удаление полипов эндометрия производилось методом резектоскопии. Для морфологической оценки состояния прилежащего эндометрия и эндоцервикса под визуальным контролем проводилось отдельное диагностическое выскабливание эндометрия и эндоцервикса. Оперативное вмешательство производилось на 7-10 д.м.ц. одними и теми же хирургами.

Вакуум-аспирация эндометрия

С целью контроля за состоянием эндометрия после 12 мес ЛНГ-ВМС, проводилась контрольная пайпель-биопсия эндометрия с использованием атравматических аспирационных кюреток Пайпель де Корнье (Франция) без предварительного извлечения ЛНГ-ВМС.

Гистологическое исследование

Гистологическое исследование проводили в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., профессор А.И. Щеголев). Использовали оборудование:

микроскоп с высокой разрешающей способностью марки OLIMPUS и цифровой фотоаппарат марки OLIMPUS 501. Морфологическую оценку проводили по стандартной методике. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и стандартного протокола гистологической проводки материал заливали в парафин. Далее серийные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводили на световом микроскопе при увеличении от х50 до х400.

Морфометрическое исследование

Морфометрический анализ проводился в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином при 100-кратном увеличении. В наиболее репрезентативных образцах ПЭ были выбраны 2 поля зрения “сосудистой ножки”, состоящей из артерий и артериол, для измерения следующих параметров: количество сосудов, толщина сосудистой стенки, площадь сосудистого компонента, площадь эндометриальных желез, площадь стромы и соотношение площади желез к площади стромы. С помощью компьютерной программы “Axio Vision 4.0” (Karl Zeiss, Германия) измеряемые показатели были представлены в микрометрах и квадратных микрометрах.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование образцов ПЭ, прилежащего эндометрия и неизмененного эндометрия СтП проводили в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» при помощи набора Tissue-Tek Quick-Ray (Unitma, Корея), который позволяет изготавливать парафиновые блоки с большим количеством образцов тканей (тканевые матрицы). Тканевая матрица (ТМА, tissue microarray) – это парафиновый

блок, в котором упорядоченно расположены фрагменты тканей, вырезанные из заранее определенных участков других парафиновых блоков. Парафиновые столбики с образцами ткани, извлеченные с помощью ручки-перфоратора, помещали в готовые парафиновые матрицы, затем заливали парафином и отправляли на микротомию. Полученный после микротомии срез помещали на предметное стекло и подвергали дальнейшей окраске.

ИГХ-реакции проводились на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, расположенных на стеклах, покрытых L-полизином. Демаскировка антигенов для ИГХ проводилась в ретривере с использованием цитратного буфера (рН 6,0) и при мощности 600 Вт.

- **Оценка экспрессии рецепторов половых стероидов**

В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к ЭР- α (клон ab75635, RTU, Abcam), ЭР- β (клон ab3576, RTU, Abcam), ПР-А (клон 1E2, RTU, Ventana) и ПР-В (клон C1A2, 1:100, Cell Signaling). Препараты готовили по стандартному протоколу с использованием иммуногистостейнера Ventana Ultra. Для правильной постановки иммуногистохимических реакций ставили положительные и отрицательные контроли. В качестве отрицательных контролей брали образцы исследуемых срезов, которые подвергались стандартной процедуре иммуногистохимической реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. Экспрессию стероидных рецепторов оценивали по методу гистологического счета H-Score по формуле $S=1a+2b+3c$, где a – % слабо окрашенных ядер, b – % умеренно окрашенных ядер, c – % сильно окрашенных ядер. При этом интенсивность коричневой окраски от бледно-окрашенных ядер до интенсивно окрашенных ядер оценивалась по рекомендации McClelland и соавт. Положительная ИГХ реакция окрашивания ЭР- α , ЭР- β и ПР-А, ПР-В в образцах ПЭ и эндометрии проявлялась в виде коричневого окрашивания ядер железистых и эпителиальных клеток.

- **Оценка экспрессии маркеров ангиогенеза**

Готовые гистологические срезы окрашены гематоксилином и эозином, а также подвергнуты иммуногистохимическому исследованию с использованием биомаркеров VEGF-A (клон ab39250, разведение 1:100 Abcam), CD105 (клон EP274, разведение 1:100, Epitomics) и CD34 (клон QBend10, RTU Ventana) по стандартной методике на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Benchmark Ultra (Roche). Положительная ИГХ реакция окрашивания CD34, CD105, VEGF-A в образцах ПЭ проявлялась в виде коричневого окрашивания. Оценивался процент капилляров с позитивно окрашенными эндотелиоцитами и процент позитивно окрашенных клеток стромы ПЭ по отношению к общему их числу.

Бисульфитное секвенирование гена WIF1

Нативные образцы ПЭ и эндометрия СтП были отмыты от крови в физиологическом растворе и заморожены при температуре - 20С. Проводилась оценка аномального метилирования гена WIF1 методом бисульфитного секвенирования в центре коллективного пользования “ГЕНОМ” на базе Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН (заведующий – д.б.н., профессор, член-корр. РАН В.И. Киселев). Для выявления уровня метилирования гена WIF1 были отобраны образцы ПЭ и СтП. Полученные образцы гомогенизировали в гомогенизаторе FastPrep®-24 (MP Biomedicals, США) с добавлением матрикса D. Из полученных образцов выделяли ДНК с использованием и по протоколу набора ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System (Promega, США). Концентрацию ДНК определяли флуориметрически с использованием стандартного набора Qubitds DNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Life Technologies, США). *Бисульфитная конверсия:* 150 нг, полученной ДНК, подвергали бисульфитной конверсии (переводу не метилированных остатков цитозина в тимин при сохранении метилированных остатков цитозина в

неизменном виде) с использованием набора innu CONVERT Bisulfite Basic Kit (Analytik Jena, Германия). Концентрацию конвертированной ДНК определяли фотометрически в планшете μ -drop (BMG Labtech, Германия) с использованием мультidetектора CLARIO star (BMG Labtech, Германия). *Проведение ПЦР*: 20 нг бисульфит-конвертированной ДНК отбирали для последующей «тачдаун» ПЦР-амплификации с использованием полимеразной смеси GoTaq® Hot Start Green Master Mix (Promega, США) и праймеров, позволяющих амплифицировать участок промотора гена WIF1 от 554 – до 140 нуклеотидов до старт кодона, содержащих, помимо комплементарной последовательности, универсальную последовательность M13 на 5'- конце: *WIF1-M13F* 5'-
gttttcccagtcacgacGAGTGATGTTTTAGGGGTTT -3' *WIF1-M13R* 5'-
ggaacagctatgacctgCCTAAATACCAAAAAACCTAC -3' Наличие и размер (длину) ПЦР – продуктов определяли посредством электрофореза в 2,5% агарозном геле с маркерами молекулярного веса 100 bp Molecular Ruler (Bio – Rad, США). Полученные ПЦР – продукты выделяли из геля с использованием набора innu PREP DOUBL Epure Ki (Analytik Jena, Германия). *Секвенирование* проводилось по стандартному протоколу с использованием прямых праймеров и набора реактивов ABI PRISM® BigDye™ Terminator v. 3.1. 45 Анализ продуктов реакции проводили на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3730 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием универсальных праймеров M13: *M13F* 5'-
GTTTTCCCAGTCACGAC -3' *M13R* 5'-*GGAAACAGCTATGA*

Статистический метод

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica» v.10.0.

Критерий χ^2 применяется для сравнения групп по качественным признакам. Он основан на сравнении наблюдаемого распределения признаков в группах и ожидаемого (вычисленного на основании предположения, что распределение

признака одинаковое в группах). Значение критерия рассчитывается следующим образом:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E},$$

где O – наблюдаемое значение признака в группе, а E – ожидаемое в той же группе.

Для количественных данных описательные статистики представлены в виде медианы (Me) и квантилей 25 ($Q1$) и 75 процентиля ($Q3$). Для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический U -критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Он подходит для сравнения малых выборок и не требует нормальности распределения данных. Критерий основан на ранжировании данных сравниваемых выборок (меньшему значению признака приписывается меньший ранг) и сравнении сумм рангов для выборок. Значение критерия вычисляется по формуле:

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где T_x – большая из ранговых сумм, а n_x – выборка соответствующая большей ранговой сумме.

Критическим значением для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p\text{-value} = 0,05$. При оценке статистической значимости различий экспрессии различных изоформ рецепторов при ПЭ, СтП и ЛНГ-ВМС проводилось попарное сравнение указанных групп методом Манна-Уитни. При описании возраста включенных в исследование пациенток, данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для качественных признаков данные представлены в виде абсолютного числа и доли в процентах ($n(\%)$). Для оценки корреляций использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмана (R). При $R < 0,3$ сила связи определялась, как слабая, при R от 0,3 до 0,6 – умеренная, при $R \geq 0,7$ – высокая. Статистически значимыми считались различия

данных при $p < 0,05$. Для оценки вероятности рецидивирования ПЭ был использован метод регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия). С помощью данного метода регрессии можно выявить зависимость бинарного признака от независимых переменных, имеющих любой вид шкалы. Бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных. Вероятность события определялась по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} * 100 \quad (1), \text{ где}$$

p – вероятность принадлежности к одной из анализируемых групп классификации

z – регрессионная функция, имеющая вид:

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + a \quad (2);$$

При получении $p > 0,5$ пациента относили в группу неблагоприятного прогноза, при $p < 0,5$ – к безрецидивному прогнозу.

Выбор наиболее информативных параметров рецидивирования и значения регрессионных коэффициентов были получены путем многофакторного анализа. Критерием качества полученной модели считали получение значимой модели в целом и входящих в нее независимых факторов и получение высокой чувствительности и специфичности модели после проведения кросс-проверки. Также качество предложенной модели по рассчитанным показателям оценивалось с помощью ROC-анализа, при этом производился расчет AUC (англ. Area Under the Curve - площадь под кривой).

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Частота выявления и структура ПЭ в различные возрастные периоды (по данным ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова МЗ РФ)

Проведен ретроспективный анализ результатов 4059 гистологических исследований соскобов ($n=3956$) и биоптатов ($n=103$) эндометрия. Материалом исследования послужили архивные данные патологоанатомического отделения ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России за 2016 год. В соответствии с целью исследования при наличии сочетанной патологии эндометрия, в качестве основного диагноза учитывались ПЭ, при их отсутствии - ГЭ.

Данные о структуре морфологического состояния эндометрия представлены на рисунке 1А. Как видно, наиболее распространенной формой внутриматочной патологии являлись ПЭ, их частота составила 27,4% ($n=1113$). В 6 (0,5%) образцах ПЭ были обнаружены признаки атипии, в одном случае (0,09%) выявлена аденокарцинома эндометрия. В остальных образцах ПЭ были доброкачественными и охарактеризованы патологами, как железисто-фиброзные ($n=938$; 84,3%), железистые ($n=108$; 9,7%) или фиброзные ($n=67$; 6,0%). В 2,7 раза реже, чем ПЭ, был диагностирован хронический эндометрит (ХЭ) – 422 (10,4%) случая, еще реже выявлялась ГЭ – 233 (5,8%). Частота атипической ГЭ (АГЭ) составила 0,3%, РЭ – 0,7%. В 93 случаях был установлен диагноз атрофия эндометрия, что составило 2,3% от общего числа гистероскопий. Еще у 18 (0,4%) пациенток диагностированы синехии полости матки. Обращает внимание, что больше, чем в половине случаев (52,7%) патологических изменений не выявлено, эндометрий соответствовал фазе пролиферации или секреции. С учетом этого, в структуре внутриматочной патологии доля ПЭ достигла 58,0%, ХЭ - 22,0%, а ГЭ - 12,1% (рис. 1Б).

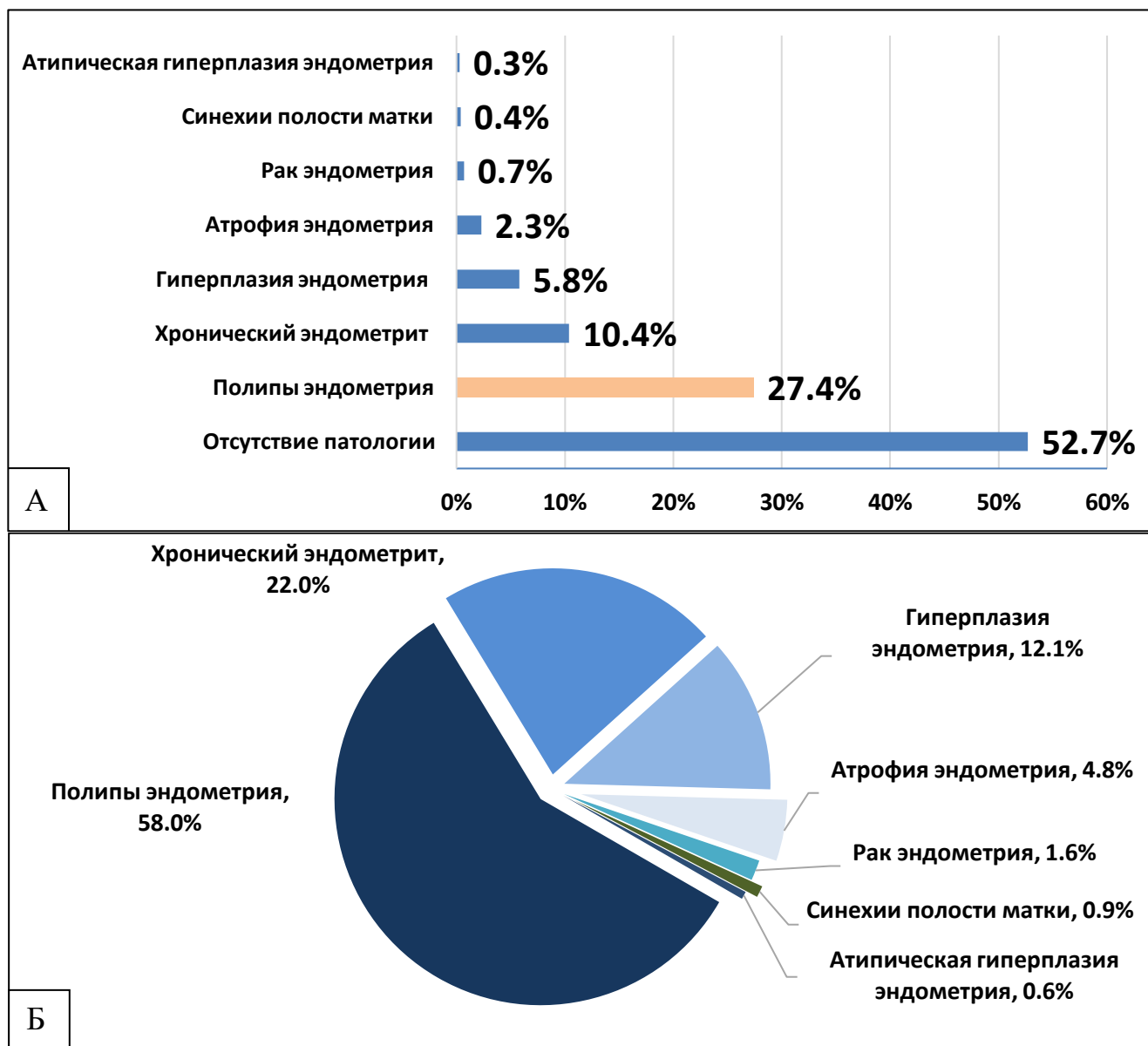


Рисунок 1. А. Структура морфологического состояния эндометрия. Б. Структура патологии эндометрия.

В 76,5% случаев (851/1113) ПЭ выявлялись на фоне эндометрия стадии пролиферации или секреции без признаков сопутствующей патологии, в то время как 262 образца (23,5%) - в сочетании с другими патологическими состояниями слизистой оболочки матки. Наиболее распространенной сопутствующей патологией был ХЭ, выявленный у каждой пятой пациентки – 19,77%. В 3,41% случаев ПЭ сочетались с ГЭ без атипии и в 0,36% - с АГЭ (рис. 2).

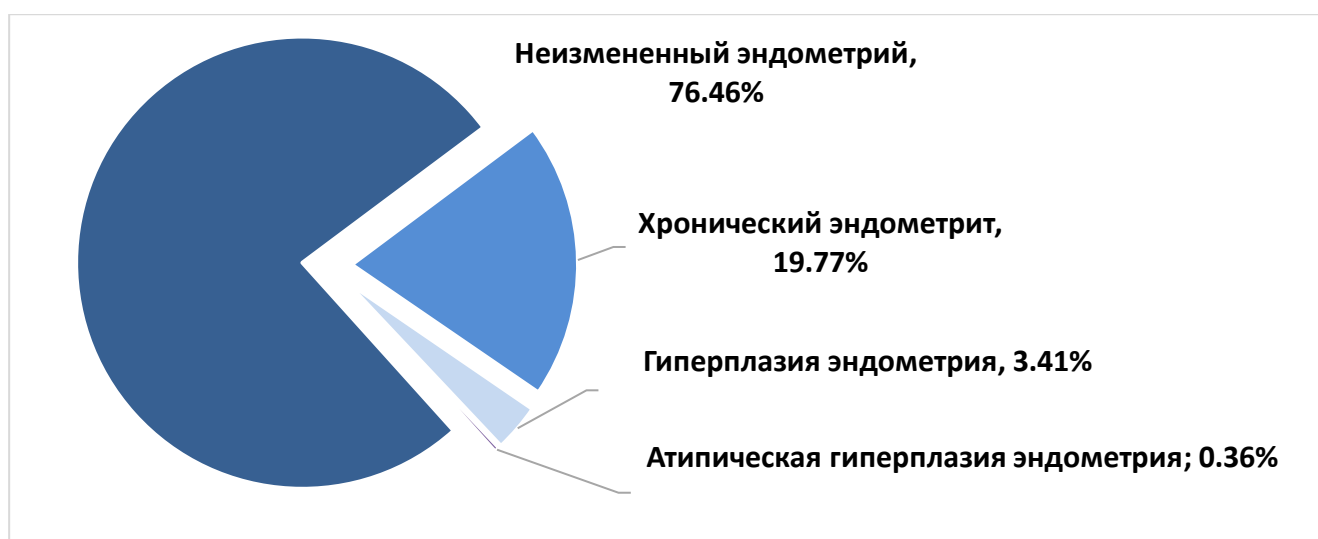


Рисунок 2. Структура морфологического состояния эндометрия при ПЭ.

Помимо анализа гистологических заключений образцов эндометрия была проведена оценка соскобов эндоцервикса. Ввиду того, что результаты пайпель-биопсии эндометрия не позволяют судить о состоянии слизистой цервикального канала, в анализ были включены 3956 образцов ткани, полученных при отдельном диагностическом выскабливании. Патологические изменения эндоцервикса были выявлены в 482 (12,2%) образцах. Половину из них – 240 (6,1%) – составил хронический цервицит, а половину – полипы цервикального канала – 237 (6,0%). Редко, в 5 (0,13%) образцах, выявлялся рак шейки матки. Патология эндоцервикса среди пациенток с ПЭ была отмечена относительно редко: в 5,5% наблюдалось их сочетание с полипами цервикального канала и в 4,0% с хроническим цервицитом.

Далее была проведена оценка распространенности внутриматочной патологии в возрастном аспекте. В связи с этим, все пациентки были разделены на 5 групп – моложе 25 лет (n= 198), 26-35 лет (n= 1797), 36-45 лет (n= 1612), 46-55 лет (n= 290) и старше 56 лет (n= 162). Частота выявления основных видов патологии эндометрия в различные возрастные периоды представлена на рисунке 3.

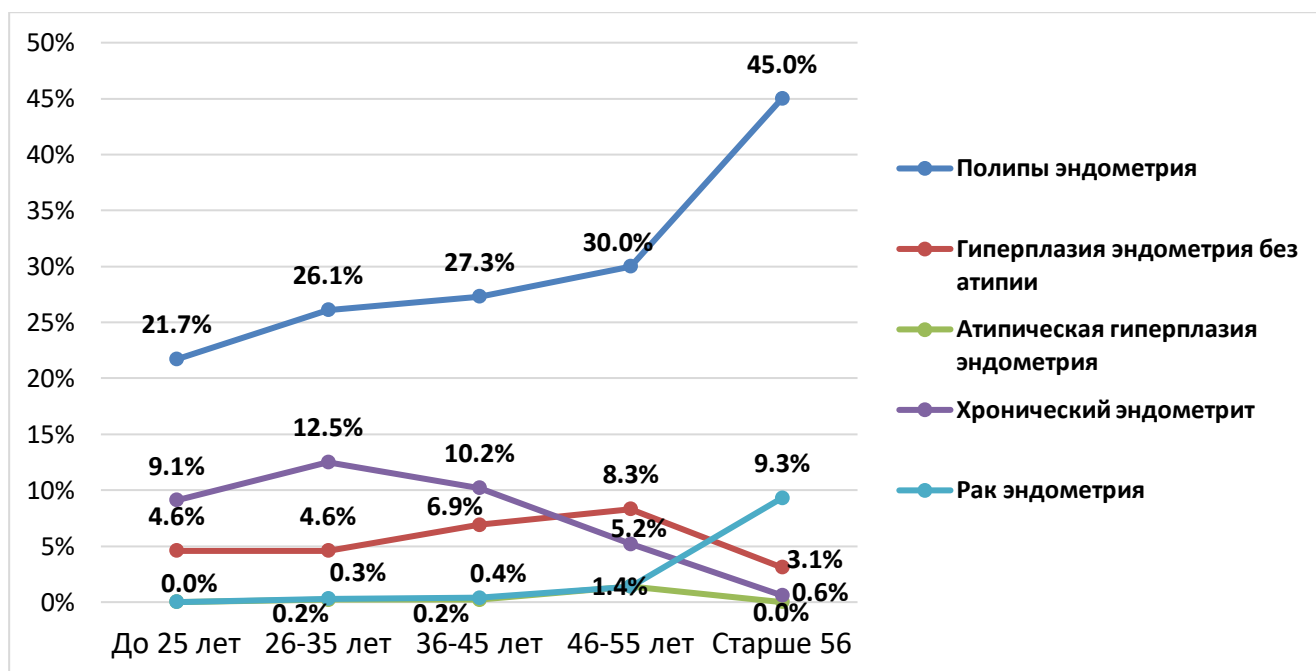


Рисунок 3. Частота выявления основных видов патологии эндометрия в различные возрастные периоды.

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что во всех возрастных группах наиболее распространенной формой патологии эндометрия являются ПЭ. Среди женщин моложе 25 лет частота ПЭ составила 21,7%, тогда как ХЭ встречался в 9,1%, что 2,4 раза реже. Частота выявления ГЭ составила 4,6%, что в 4,7 раза реже, чем ПЭ. Синехии полости матки, относящиеся к достаточно редкой патологии, в этой группе диагностированы в 1% случаев. В этом возрасте не было выявлено ни одного случая АГЭ и РЭ. Таким образом, кумулятивная частота внутриматочной патологии в этой группе составила 36,4%, среди которой доля ПЭ составила 59,7%.

В возрастной группе 26-35 лет наблюдалась тенденция к росту частоты ПЭ с 21,7% до 26,1%, а также ХЭ с 9,1 до 12,5%. В единичных случаях (0,5%) выявлялись внутриматочные синехии. Частота ГЭ без атипии осталась на прежнем уровне. Обращает внимание, что в этой возрастной группе в 4-х случаях (0,2%) была диагностирована АГЭ, в одном из них – в ПЭ, в 5 случаях (0,3%) был выявлен РЭ.

Среди пациенток в возрасте от 36 до 45 лет существенных изменений в частоте анализируемых показателей не отмечено. Частота ПЭ была в 2,6 раза выше,

чем ХЭ и в 4,2 раза выше, чем ГЭ. Кумулятивная частота патологии эндометрия в возрастных группах 26-35 и 36-45 лет повысилась до 44,4% и 45,6% соответственно. Доля ПЭ составила 58,7% и 60% соответственно.

В перименопаузальном периоде (46-55 лет) отмечено увеличение частоты выявления ПЭ по сравнению с возрастной группой до 25 лет ($p < 0,001$). ПЭ были диагностированы в каждом третьем произведенном соскобе эндометрия и составили 57,9% от всей выявленной патологии. По сравнению с женщинами до 35 лет отмечалось почти двукратное увеличение частота ГЭ без атипии, достигнув значений 8,3%. В 7 раз повысилась частота АГЭ в 3,7 раза частота РЭ. При сравнении с возрастной группой 36-45 лет также отмечен существенный рост частоты РЭ – с 0,4% до 1,4% (более чем в 3,5 раза) и АГЭ - с 0,2% до 1,4% (в 7 раз). Частота ХЭ, напротив, снизилась в 2 раза, внутриматочных синехий выявлено не было. В 6,5% случаев эндометрий был охарактеризован, как атрофичный. Кумулятивная частота патологии эндометрия в этой возрастной группе составила 52,8%, доля ПЭ - 56,8%.

В постменопаузе общая частота патологии эндометрия существенно не изменилась (58%), однако, доля ПЭ достигла 77,7%. ПЭ были выявлены почти в каждом 2-м соскобе эндометрия (45%). В 2-х случаях в них была обнаружена АГЭ, в одном - аденокарцинома. Частота ГЭ без атипии снизилась с 8,3% до 3,1%, ХЭ практически не выявлялся (0,6%). Частота РЭ в постменопаузе увеличилась до 9,3%. Это в 6,6 раз выше по сравнению с возрастной группой 46-55 лет.

Заключение:

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что ПЭ занимают ведущее место в структуре внутриматочной патологии, являются основным показанием для проведения отдельных диагностических выскабливаний, приводящих к травматизации эндометрия и снижению качества жизни женщин. Это подтверждает актуальность проблемы, и целесообразность

дальнейшего изучения патогенетических механизмов возникновения ПЭ с целью разработки предикторов рецидивирования и принципов вторичной профилактики.

3.2. Клиническая характеристика обследованных больных

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 192 пациенток. В том числе 132 - с гистологически верифицированными ПЭ и 60 - без признаков патологии эндометрия. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что возраст, время наступления менархе, паритет, ИМТ, частота ожирения в исследуемой и контрольной группах были приблизительно равными (табл. 3).

Таблица 3. Клиническая характеристика обследованных пациенток.

	ПЭ; n=132	СтП; n=60	p
Возраст, лет	35,5±7,0	36,1±6,0	0,33
Возраст менархе, лет	13,0±1,3	13,1±1,2	0,98
Число беременностей	1,3±1,6	1,3±1,4	0,90
Число родов	0,7±0,9	0,7±0,8	0,69
Число абортов	0,2±0,6	0,3±0,9	0,92
Число неразвивающихся беременностей	0,3±0,8	0,4±0,7	0,13
Наличие ПЭ в анамнезе	45 (34,1%)	6 (10,0%)	<0,001
Наличие ГЭ в анамнезе	5 (3,78%)	0 (0,0%)	0,34
Наличие ХЭ в анамнезе	22 (16,6%)	8 (13,3%)	0,55
Число внутриматочных вмешательств	0,9±1,3	0,8±1,2	0,75
ИМТ, кг/м ²	23,5±4,3	23,5±4,7	0,55
Ожирение	12 (9,1%)	5 (8,3%)	0,95
Эндометриоз	58 (43,9%)	18 (30,0%)	0,004
Миома матки	34 (25,7%)	19 (31,6%)	0,08
Артериальная гипертензия	10 (7,5%)	3 (5,0%)	0,49
Эутиреоидный узловой зоб	11 (8,3%)	3 (5,0%)	0,60

В подавляющем большинстве случаев, ПЭ были охарактеризованы как доброкачественные железисто-фиброзные (n=108; 83,1%), значительно реже, как железистые (n=15; 11,5%) или фиброзные (n=7; 5,4%) (рис.4). В 2-х (1,5%) гистологических заключениях определялись ПЭ с признаками атипии. Как видно из данных, представленных на диаграмме, в большинстве случаев ПЭ выявлялись на фоне неизмененного эндометрия СтП (91/130) – 70,0%, в каждом четвертом случае (32/130) сочетались с ХЭ, и редко (7/130) с ГЭ.

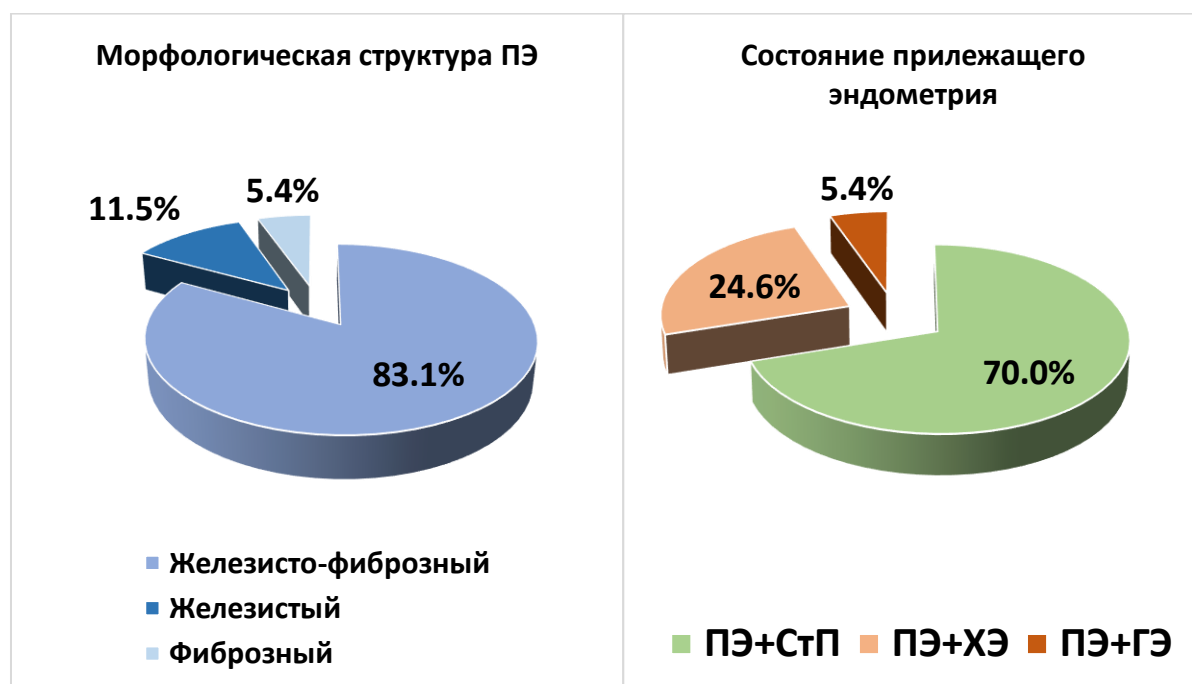


Рисунок 4. Морфологическая структура ПЭ и состояние прилежащего эндометрия при ПЭ.

Железисто-фиброзные ПЭ встречались с равной частотой, как на фоне неизмененного эндометрия (83,5%), так и на фоне сопутствующего ХЭ (81,3%) и ГЭ (85,7%). Сходное соотношение СтП, ХЭ и ГЭ наблюдалось при железистых и фиброзных ПЭ (табл. 4). Указанные данные свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между морфологией ПЭ и состоянием эндометрия.

Таблица 4. Морфологическая структура ПЭ в зависимости от состояния прилежащего эндометрия.

	ПЭ+СтП		ПЭ+ХЭ		ПЭ+ГЭ	
Железисто-фиброзные	76	83,5%	26	81,3%	6	85,7%
Железистые	11	12,1%	4	12,5%	0	0%
Фиброзные	4	4,4%	2	6,3%	1	14,3%

Анализ клинической манифестации ПЭ показал, что во всех случаях ПЭ, выявленных на фоне ГЭ, а также при ПЭ с признаками атипии наблюдалось ОМК в сочетании с олигоменореей. В связи тем, что АМК в указанных случаях могли быть симптомами как ГЭ, так и ПЭ, из дальнейшего анализа клинической манифестации они были исключены. Таким образом, при оценке частоты АМК при ПЭ, были проанализированы клиничко-анамнестические данные 123 пациенток. Среди них 56,9% (n=70) женщин предъявляли жалобы на АМК, соответственно 43,1% ПЭ не имели клинической манифестации (рис.5). ОМК отмечали 34 пациентки, что составило практически половину (48,6%) всех случаев АМК при ПЭ, ММК – имели место у каждой третьей пациентки – 24 (34,3%), их сочетание наблюдалось у 12 женщин (17,1%).

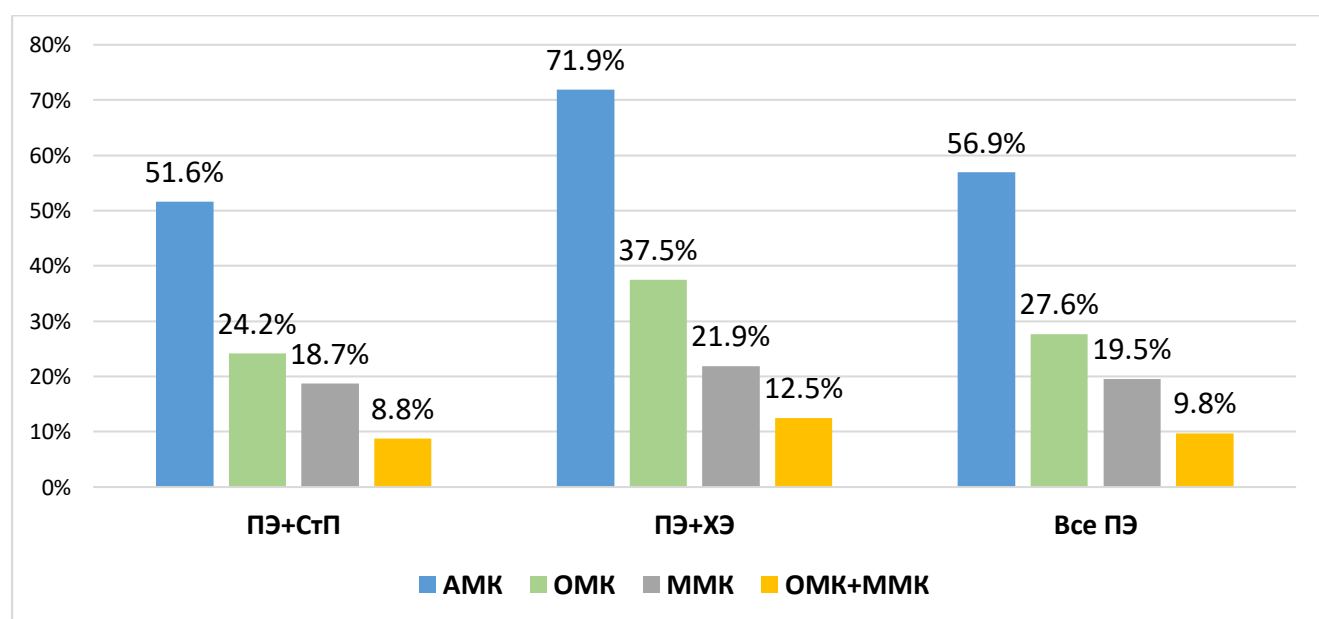


Рисунок 5. Частота и структура различных типов АМК при ПЭ с учетом морфологического состояния прилежащего эндометрия.

Частота и характер АМК при различных морфологических типах ПЭ были схожими (рис. 6). Наиболее распространенным типом кровотечений являлся ОМК, как при железистом, фиброзном или железисто-фиброзном ПЭ.

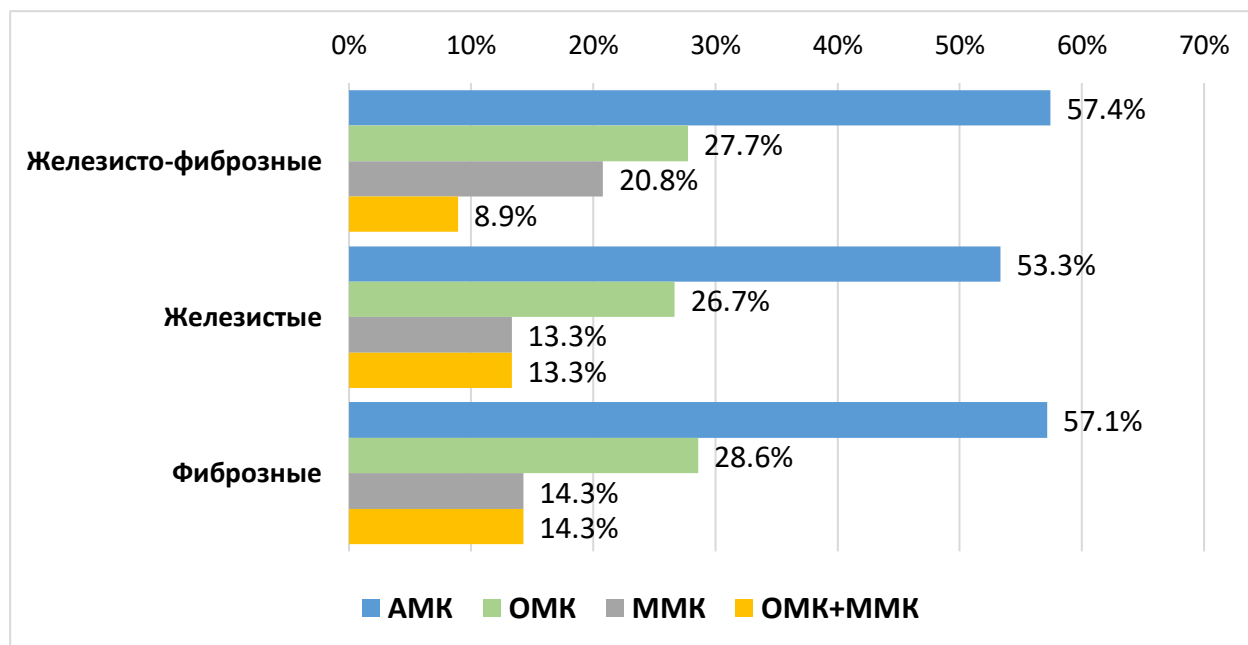


Рисунок 6. Ассоциированность различных типов АМК с морфологическим состоянием ПЭ.

С целью выявления возможной взаимосвязи клинической манифестации ПЭ с их диаметром, все образцы были условно разделены на 3 категории: ПЭ малых – менее 0,6 см, средних – 0,6-1,0 см и больших размеров – более 1,0 см. Доля ПЭ малых размеров составила 32,5%, средних – 47,0%, крупных – 20,5%. Не было выявлено зависимости диаметра ПЭ от состояния прилежащего эндометрия, возраста, ИМТ, паритета, числа внутриматочных вмешательств в анамнезе, сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Как видно из рисунка 7А, частота АМК при ПЭ разного диаметра существенно не различалась. Однако с увеличением размеров ПЭ наблюдался рост доли ОМК с 11,8% при малых до 33,3% при больших ПЭ: (ОР=2,9; 95% ДИ [1,02; 8,27]; $p=0,04$). Одновременно с этим частота ММК снижалась с 29,4% при малых ПЭ до 11,1% при крупных (ОР=3,3; 95% ДИ [1,10; 10,14]; $p=0,03$), в то время как ОМК+ММК во всех группах была приблизительно равна.

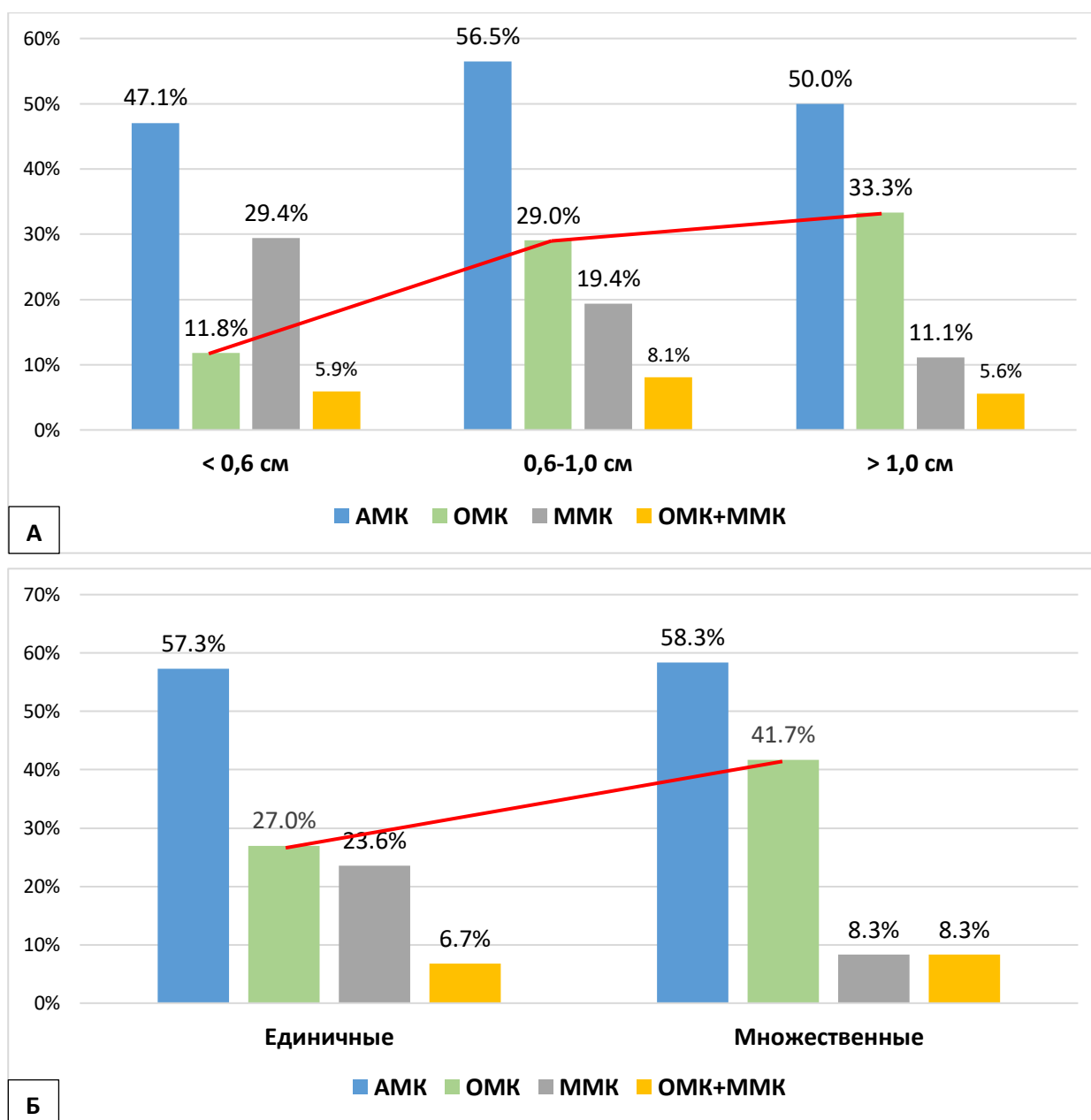


Рисунок 7. А. Частота выявления различных типов АМК в зависимости от размеров ПЭ. Б. Частота выявления различных типов АМК в зависимости от числа ПЭ.

Как оказалось, 88,1% пациенток имели единичные ПЭ и 11,9% – множественные. Частота выявления АМК была приблизительно равной – 57,3% и 58,3% соответственно (рис. 7Б). ОМК при множественных ПЭ отмечались в 1,5 раза чаще, а ММК в 2,8 раз реже, чем при единичных ПЭ, хотя, статистически значимых различий выявить не удалось ($p=0,32$). Учитывая низкую частоту выявления множественных ПЭ, не было выявлено зависимости их числа от

клинико-anamнестических данных, состояния прилежащего эндометрия и гистологической структуры ПЭ.

Далее был проведен анализ частоты выявления различных типов АМК в возрастном аспекте. Аналогично проведенному ретроспективному исследованию, все пациентки были разделены на 4 группы – моложе 25 лет (n=10), 26-35 лет (n=57), 36-45 лет (n=37) и старше 46 лет (n=19). Частота выявления АМК и их различных подтипов в различные возрастные периоды представлена на рисунке 8.

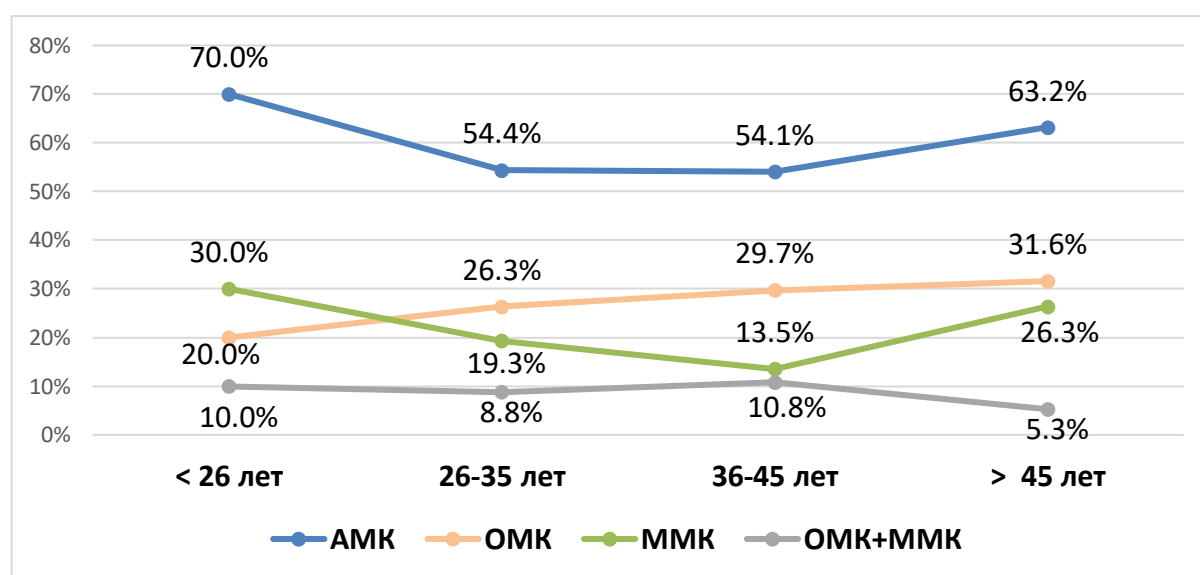


Рисунок 8. Частота выявления АМК в различные возрастные периоды.

Как видно из представленного графика, частота АМК была наиболее высокой среди женщин до 26 лет – 70% и старше 46 лет – 63,2%. Отмечалась некоторая тенденция к увеличению частоты ОМК с возрастом в то время, как частота ММК, напротив, динамически снижалась до 36-45 лет. Частота выявления сочетания указанных типов АМК оставалось на приблизительно равном уровне.

Учитывая, что УЗИ является первой линией диагностики ПЭ, был проведен анализ диагностической точности данного метода, результаты которого представлены на рисунке 9. Среди 192 пациенток, включенных в исследование, у 110 по УЗИ был диагностирован ПЭ, морфологический диагноз подтвердился лишь у 83 (ПЦПР - 75,5%). В остальных случаях диагноз оказался неверным: в 15 (13,6%) образцах – признаков патологии эндометрия установлено не было, в 7 (6,3%)

выявлен ХЭ и в 5 (4,5%) – ГЭ. Одновременно с этим было установлено, что в 49 (37,1%) случаях ПЭ не были выявлены при УЗИ и явились находкой патоморфологов.

Среди 132 гистологически верифицированных ПЭ УЗ-диагноз ПЭ был установлен менее, чем у 2\3 женщин – 83 случая (чувствительность 62,9%). В остальных случаях по УЗИ было подозрение на неопределенную патологию эндометрия (n=23; 17,4%), на ГЭ (n=15; 11,4%) и на ХЭ (n=9; 6,8%). В двух случаях (1,5%) признаков патологии эндометрии по УЗИ не выявлено.

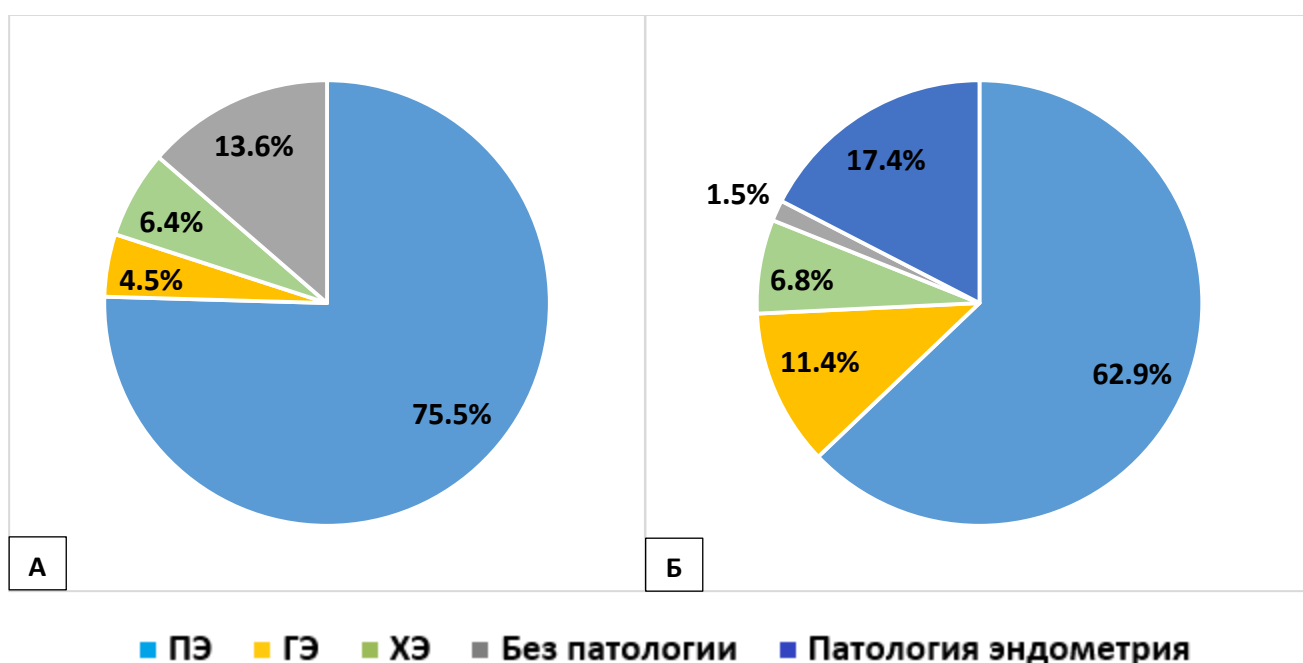


Рисунок 9. А. Морфологические диагнозы, выявляемые при УЗ-признаках ПЭ. Б. УЗ-диагнозы, при морфологически верифицированном ПЭ.

Результаты оценки диагностической значимости УЗИ в отношении ПЭ представлены в таблице 5. Установлено, что УЗИ обладает недостаточно высокой чувствительностью – 62,9% и специфичностью – 76,1% в отношении выявления ПЭ. Для определения факторов, влияющих на эффективность эхографической диагностики ПЭ был произведен анализ чувствительности, специфичности, ПЦПР и ПЦОР в зависимости от диаметра ПЭ и наличия клинической симптоматики. Как оказалось, наибольшие трудности в диагностике отмечены при размерах ПЭ менее

0,6 см – лишь в половине случаев (52,9%) они были диагностированы по УЗИ. При ПЭ малых размеров наблюдалась также и низкая специфичность - 41,7%. Таким образом, при подозрении на ПЭ менее 0,6 см, вероятность его наличия составила лишь 56,3%. В отношении ПЭ средних размеров отмечена более высокая чувствительность (80%), но низкая специфичность – лишь 32,0%. ПЦПР при этом составила 75,4%. Наиболее высокие параметры диагностической точности наблюдались при ПЭ более 1,0 см. Чувствительность превысила 86,4%, а ПЦПР 90,5%. Анализ полученных данных показал, что наличие АМК несколько снижает диагностическую ценность УЗИ: по сравнению с бессимптомными ПЭ, при АМК чувствительность УЗИ была на 6,4%, а специфичность на 9,4% ниже, однако статистически значимых различий установлено не было ($p=0,47$).

Таблица 5. Диагностическая значимость УЗИ при диагностике ПЭ.

	Чувствительность	Специфичность	ПЦПР	ПЦОР
Все ПЭ	62,9%	76,1%	75,5%	63,7%
<0,6 см	52,9%	41,7%	56,3%	38,5%
0,6-1,0 см	80,0%	32,0%	75,4%	38,1%
>1,0 см	86,4%	50,0%	90,5%	40,0%
АМК+	60,3%	72,1%	73,4%	58,7%
АМК-	66,7%	81,5%	78,3%	71,0%

Заключение

Представленные результаты позволяют сделать заключение, что в 56,9% случаев ПЭ манифестируются АМК, в каждом втором - по типу ОМК, в каждом третьем - по типу ММК. Каждый четвертый ПЭ выявляется на фоне сопутствующего ХЭ, частота АМК при этом значимо выше, чем при ПЭ на фоне неизмененного эндометрия СтП. Диаметр, число и гистологическая структура ПЭ не оказывают влияния на частоту возникновения АМК. Тип АМК может зависеть от размера и числа ПЭ: больший диаметр и множественные ПЭ чаще приводят к АМК по типу ОМК. Морфологическая структура ПЭ не оказывает влияния на клиническую манифестацию и не зависит от состояния прилежащего эндометрия.

Наличие эндометриоза повышает вероятность формирования ПЭ в 1,35 раз, а проведенная полипэктомия в анамнезе – в 1,43 раза. УЗИ обладает недостаточно высокими показателями диагностической точности в отношении ПЭ малых размеров, в связи с чем представляется целесообразным проведение повторного исследования или применение более точных методов диагностики очаговой внутриматочной патологии, например, гистеросонографии.

3.3. Особенности экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов

Для оценки роли различных изоформ стероидных рецепторов в формировании ПЭ методом ИГХ был произведен анализ экспрессии ЭР- α (пролиферативный эффект), ЭР- β (антипролиферативный эффект), ПР-А (антипролиферативный эффект), ПР-В (пролиферативный эффект) в 20 ПЭ и 20 образцах неизменённого эндометрия СтП. Уровни экспрессии оценивались, как в железах, так и в строме. Результаты проведенного исследования показали, что в ПЭ и СтП ЭР и ПР были выявлены во всех изученных образцах, как в железах, так и в строме. Гистологическое строение ПЭ и эндометрия СтП и представлено на рисунке 10.

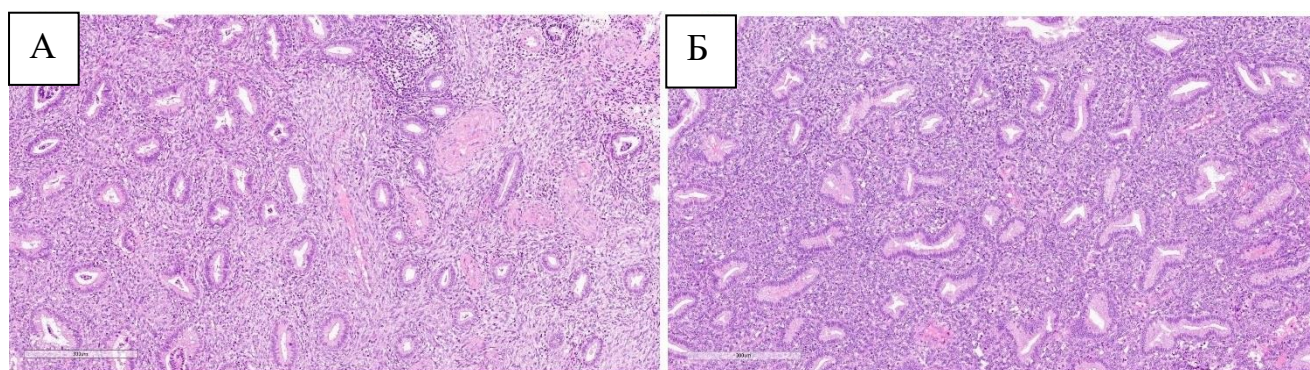


Рисунок 10. А. Гистологическое строение ПЭ. Б. Гистологическое строение эндометрия СтП. x 100, окраска г/э.

Изоформы эстрогеновых рецепторов

При сравнении степени выраженности экспрессии ЭР- α между железами и стромой установлено, что уровни были практически равными, как в ПЭ, так и в СтП (табл. 6). По шкале H-score экспрессия ЭР- α составила 270 баллов в железах ПЭ и СтП, в строме – 240 баллов в образцах ПЭ ($p=0,08$) и 250 в СтП ($p=0,21$). В отличие от α -рецепторов, уровень ЭР- β был значимо выше в железах, по сравнению со стромой и составил 180 против 160 баллов в ПЭ ($p=0,02$) и 200 против 180 баллов в группе СтП ($p=0,003$).

Таблица 6. Экспрессия изоформ ЭР и ПР в образцах ПЭ и неизмененного эндометрия СтП. Данные представлены в виде Me (Q1;Q3).

	ПЭ	СтП	р
ЭР-α			
Железы	270 (230;270)	270 (220;270)	$p=0,51$
Строма	240 (220;270)	250 (220;253)	$p=0,75$
ЭР-β			
Железы	180 (130;200)	200 (180;240)	$p=0,01$
Строма	160 (100;180)	180 (160;200)	$p=0,04$
ПР-А			
Железы	220 (200; 240)	230 (220; 260)	$p=0,123$
Строма	200 (180; 220)	220 (200; 260)	$p=0,007$
ПР-В			
Железы	290 (290; 290)	260 (240; 290)	$p=0,054$
Строма	280 (260; 280)	230 (220; 260)	$p=0,003$

Уровень α -изоформы, опосредующий пролиферативное влияние на эндометрий, не имел статистически значимых различий между полипами и эндометрием СтП ни в железах ($p=0,51$), ни в строме ($p=0,75$). При этом экспрессия ЭР- β , обуславливающего антипролиферативное действие, в железах ПЭ оказалась ниже, чем в железах неизмененного эндометрия – 180 и 200 баллов соответственно ($p=0,01$). Схожая закономерность отмечалась и в стромальном компоненте исследуемых образцов: 160 баллов в ПЭ и 180 – в СтП ($p=0,04$) (рис.11-12).

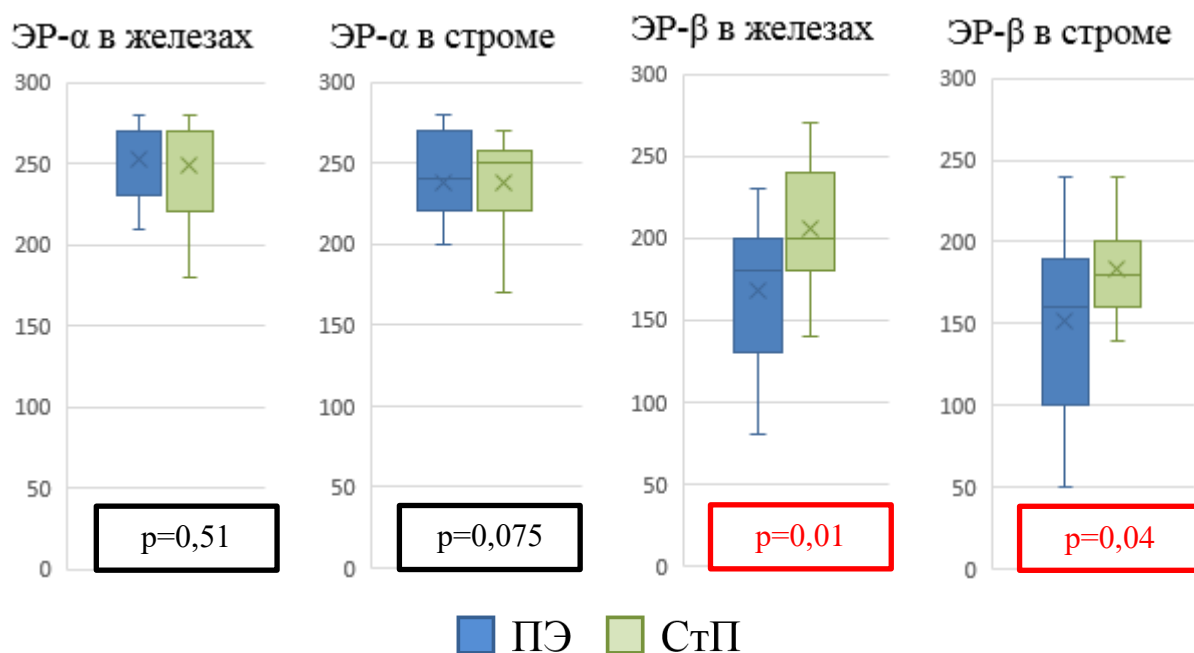


Рисунок 11. Экспрессия изоформ ЭР в образцах ПЭ и СтП.

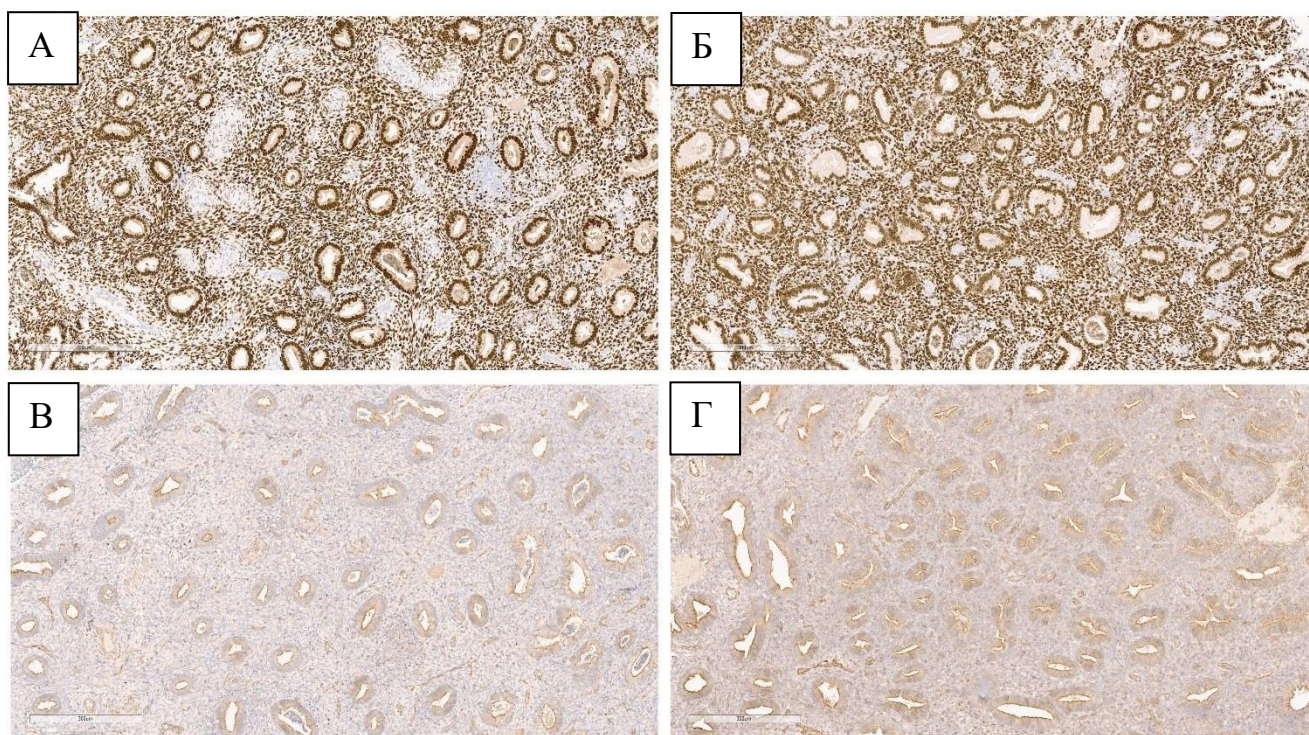


Рисунок 12. А. Экспрессия ЭР-α в образцах ПЭ. Б. Экспрессия ЭР-α в образцах СтП. В. Экспрессия ЭР-β в образцах ПЭ. Г. Экспрессия ЭР-β в образцах СтП, х 100.

Изоформы прогестероновых рецепторов

Результаты ИГХ-анализа показали, что экспрессия ПР-А в железах ПЭ значительно выше, чем в строме ($p=0,02$), но не отличалась от таковой в железистом и стромальном компонентах эндометрия СтП ($p=0,28$). Схожая закономерность наблюдалась в отношении ПР-В: 290 баллов в железах против 280 баллов в строме ПЭ ($p=0,003$) и 260 баллов в железах против 230 баллов в строме СтП ($p=0,006$) (табл. 6).

Как видно на рисунках 13-14, экспрессия ПР-А, индукция которого обуславливает антипролиферативный эффект, в железах ПЭ была сходна со СтП и составила 220 и 230 баллов соответственно ($p=0,123$).

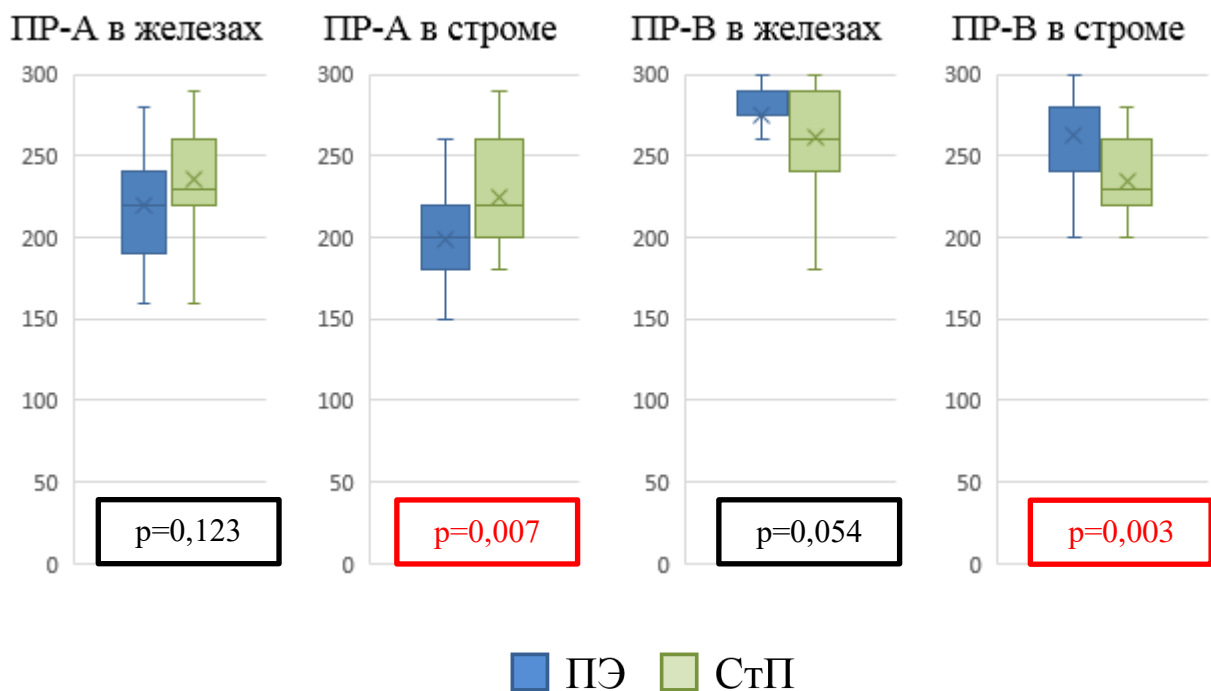


Рисунок 13. Экспрессия изоформ ПР в образцах ПЭ и СтП.

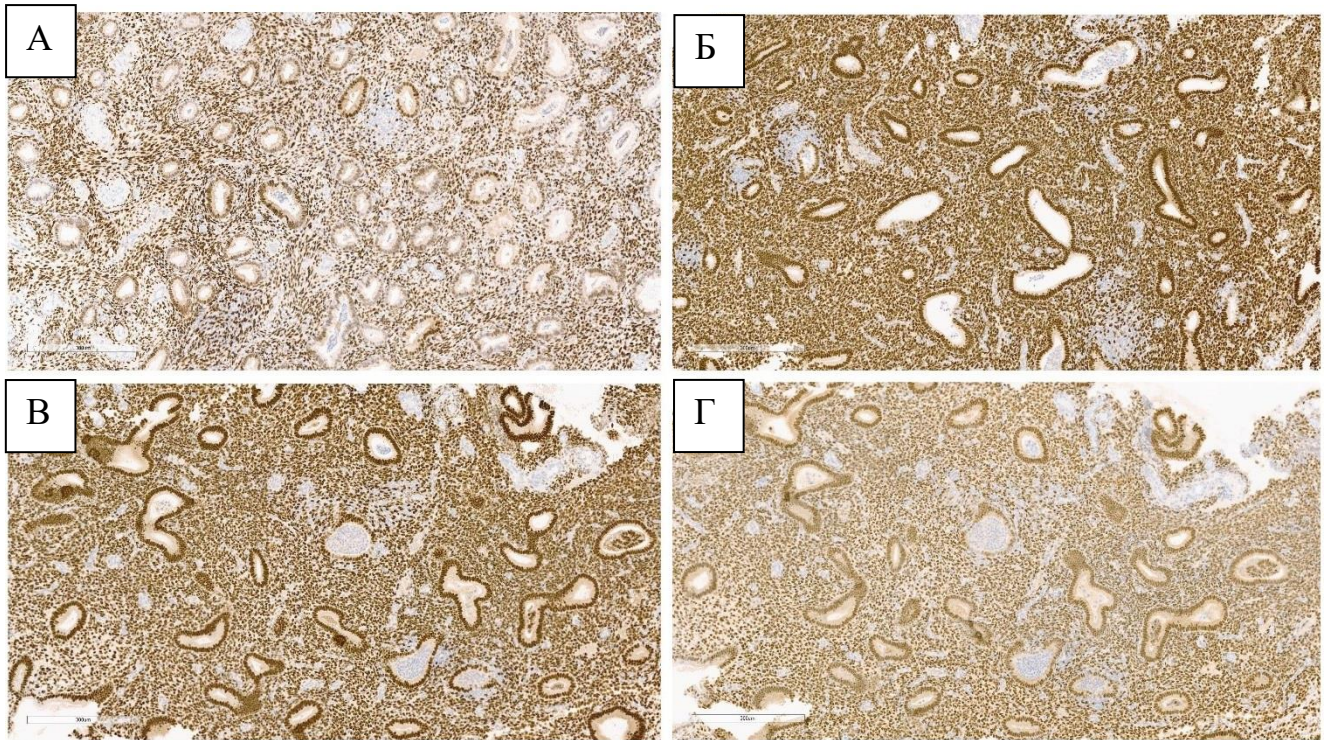


Рисунок 14. А. Экспрессия ПР-А в образцах ПЭ. Б. Экспрессия ПР-А в образцах СтП. В. Экспрессия ПР-В в образцах ПЭ. Г. Экспрессия ПР-В в образцах СтП, х 100.

При этом в стромальном компоненте ПЭ его уровень был существенно ниже, чем в строме СтП – 200 и 220 баллов, что имело статистически значимое различие ($p=0,007$). Хотя, экспрессия В-рецептора, опосредующего усиление пролиферации, в железах ПЭ была выше, чем в железах неизмененного эндометрия – 290 и 260 соответственно, указанные различия имели недостаточную достоверность ($p=0,054$). При этом уровень В-изоформы в стромальном компоненте ПЭ был статистически значимо более высоким по сравнению со СтП - 280 и 230 ($p=0,003$).

Анализ соотношения экспрессии различных изоформ стероидных рецепторов

Для более полного понимания значения выявленных различий экспрессии рецепторов половых стероидов была произведена сравнительная оценка соотношения экспрессии изоформ, обуславливающих пролиферативный эффект к антипролиферативным - ЭР- α /ЭР- β , а также ПР-В/ ПР-А в каждом образце ПЭ и СтП. На рисунке 15 видно, что соотношение экспрессии ЭР- α /ЭР- β в железах ПЭ

составило в среднем 1,4, что значимо выше, чем в железах СтП 1,2 ($p=0,006$). В стромальном компоненте этот показатель также был несколько выше в ПЭ по сравнению с неизменным эндометрием - 1,6 и 1,3, однако статистически значимых различий обнаружено не было ($p=0,053$). Соотношение ПР-В/ПР-А также оказалось выше в ПЭ по сравнению со СтП, как в железистом, так и в стромальном компонентах исследованных образцов. В железах этот показатель составил 1,2 и 1,1 ($p=0,04$), а в строме 1,4 и 1,1 ($p<0,001$) соответственно.

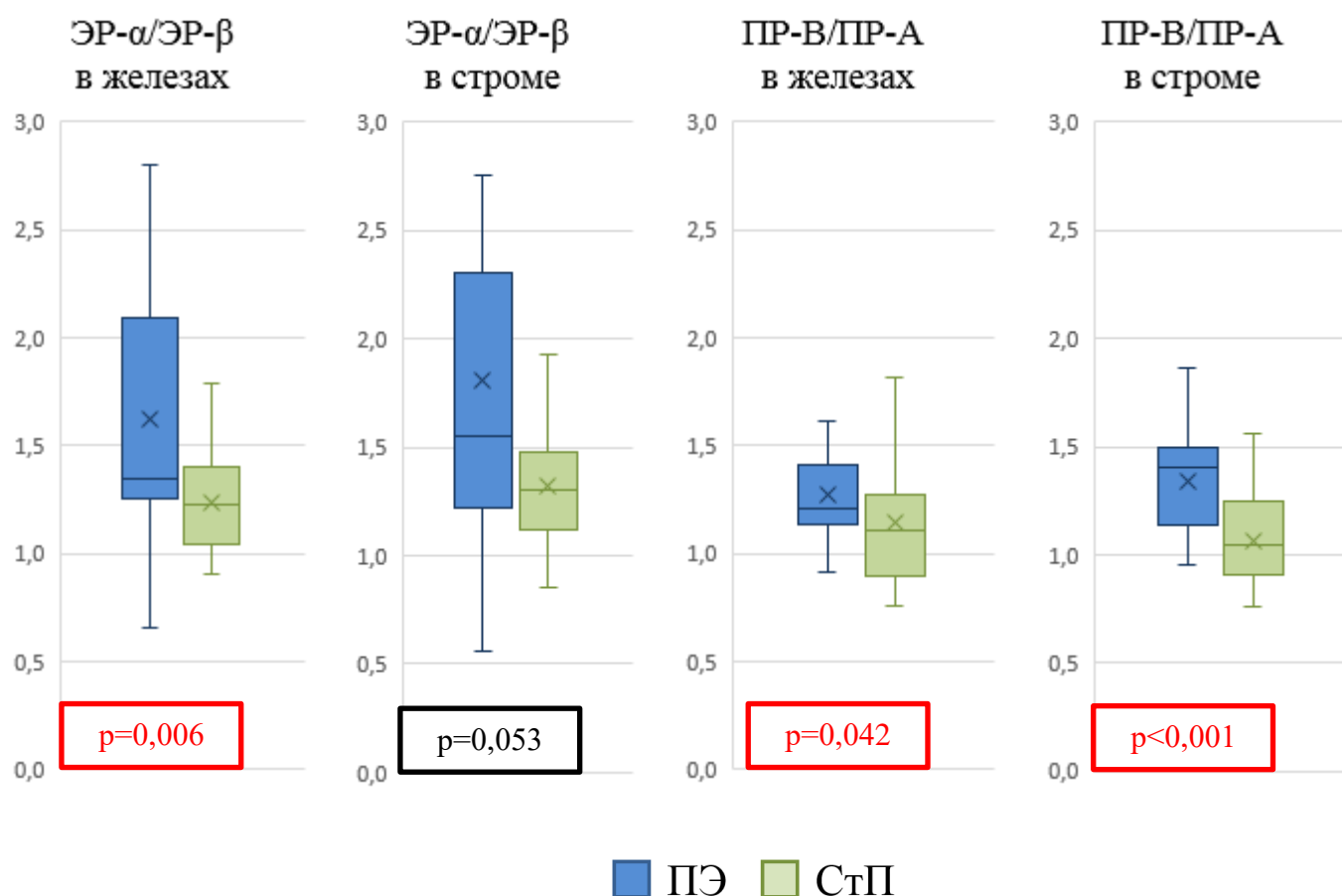


Рисунок 15. Соотношение экспрессии различных изоформ стероидных рецепторов в ПЭ и СтП.

Заключение

Дисбаланс уровней изоформ ЭР и ПР в сторону превалирования экспрессии рецепторов, опосредующих пролиферативный эффект, над

антипролиферативными, может способствовать активации клеточной пролиферации, ангиогенеза и, как следствие, формированию ПЭ.

3.4. Оценка метилирования гена WIF1

Для оценки статуса метилирования промоторного участка гена WIF1 и его возможной роли в генезе ПЭ, образцы ДНК, выделенные из 60 образцов ПЭ и 20 – эндометрия СтП были подвергнуты бисульфитной конверсии. Среди исследованных ПЭ 18 были выявлены на фоне эндометрия СтП, 6 – на фоне ГЭ и 36 – на фоне эндометрия с признаками ХЭ.

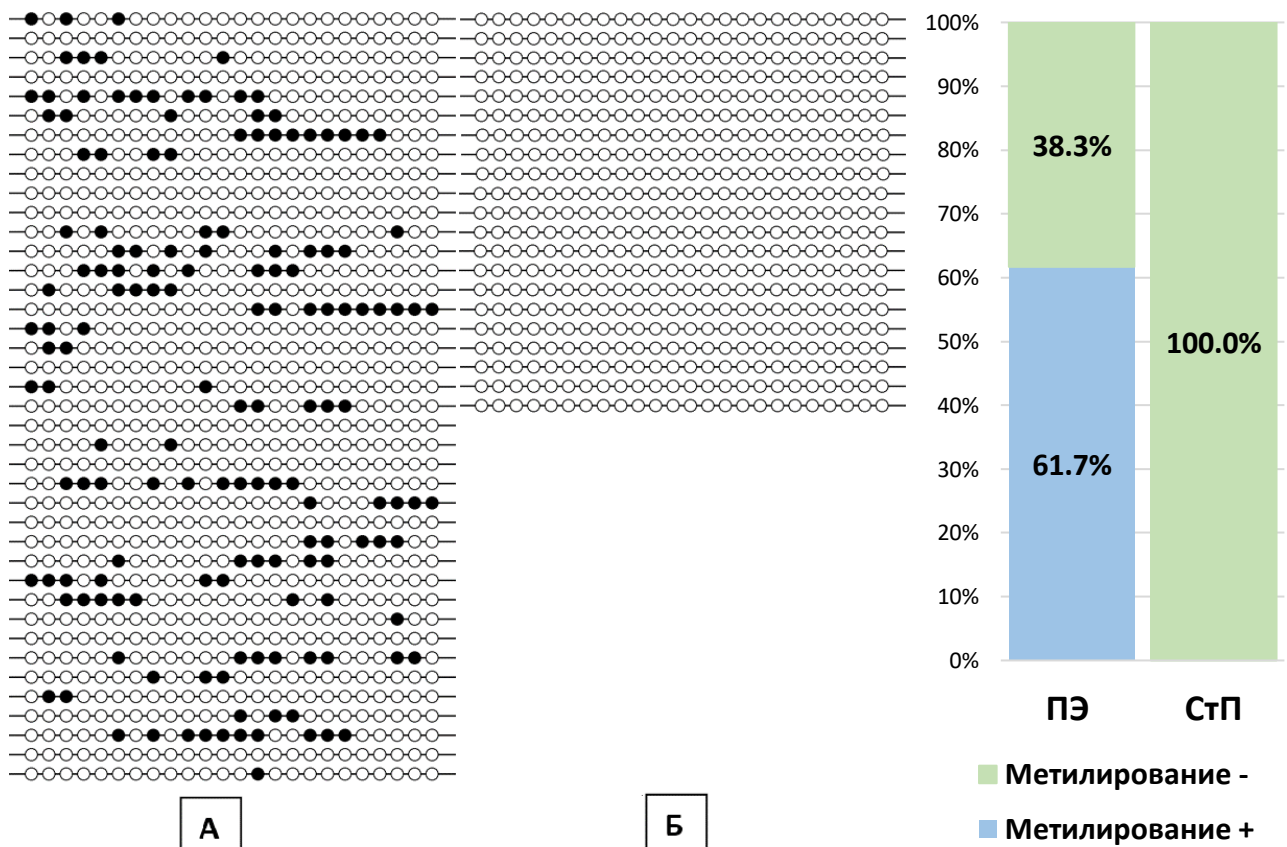


Рисунок 16. Метилирование гена WIF1 в образцах полипов эндометрия и нормального эндометрия стадии пролиферации. А- полип эндометрия, Б- эндометрий стадии пролиферации.

Как видно из рисунка 16, метилирование гена WIF1 наблюдалось в 37 из 60 образцах ПЭ (61,7%), при этом в эндометрии стадии пролиферации

эпигенетических изменений не было выявлено ни в одном образце. Таким образом, в группе ПЭ частота выявления метилирования WIF1 был значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Отмечено, что при наличии сопутствующего ХЭ в образцах ПЭ наблюдалась некоторая тенденция к повышению доли метилированных образцов по сравнению с ПЭ, выявленными на фоне эндометрия СтП - 72,2% и 55,6% соответственно, однако статистически значимых различий при этом не отмечено ($p = 0,45$). Схожая ситуация наблюдалась и при оценке группы ПЭ+ГЭ. Частота выявления метилирования составила 66,7%, что не имело существенных отличий от образцов ПЭ+СтП ($p = 0,69$) (рис. 17).

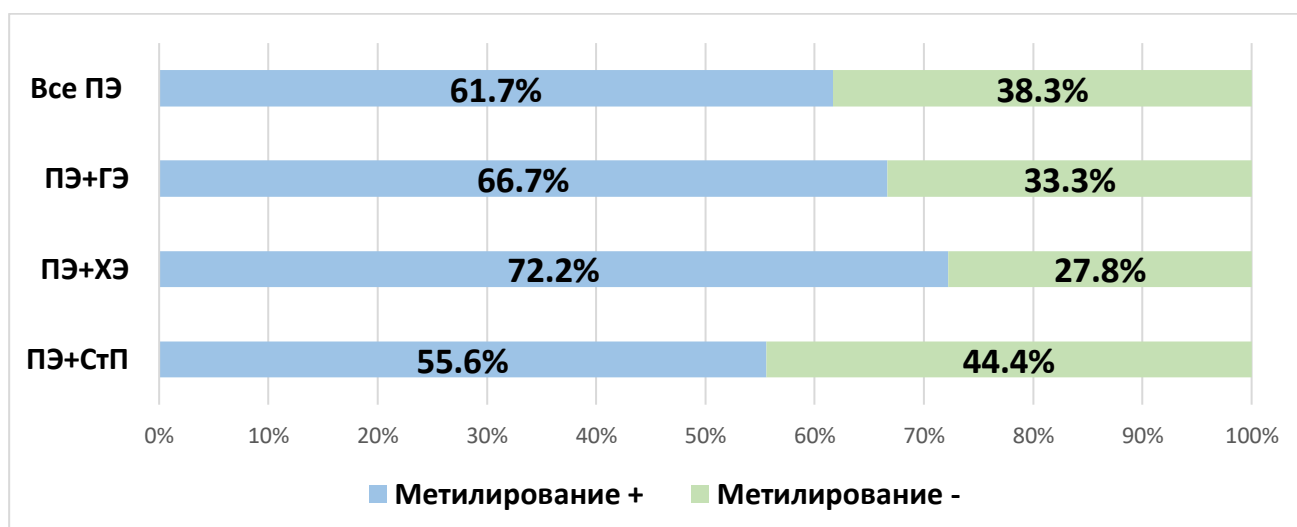


Рисунок 17. Зависимость частоты метилирования от состояния прилежащего эндометрия.

Для выявления возможных факторов, предрасполагающих к эпигенетическому выключению WIF1, был проведен сравнительный анализ клинично-анамнестических данных при выявленном метилировании гена и его отсутствии. Как оказалось, возраст, время наступления менархе, паритет, ИМТ, наличие сопутствующих гинекологической и соматической патологии, наличие ПЭ, ГЭ и ХЭ в анамнезе, число внутриматочных вмешательств, включавшее гистероскопии с отдельными диагностическими выскабливаниями,

инструментальное удаление плодного яйца при абортах и неразвивающихся беременностях, не имели существенных различий между исследуемыми группами (табл. 7).

Таблица 7. Сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных пациенток с метилированием и без метилирования гена WIF.

	Метилирование есть	Метилирования нет	p
Возраст	34,4±6,3	36,0±6,8	0,18
ИМТ	23,7±5,0	22,4±3,0	0,33
АМК	20 (46,5%)	23 (62,2%)	0,96
Бесплодие	9 (20,9%)	12 (32,4%)	0,72
Возраст менархе	13,2±1,1	1,4±1,3	0,72
Число беременностей	1,1±1,4	0,8±0,8	0,21
Число родов	0,6±0,8	0,4±0,7	0,28
Число аборт	0,2±0,5	0,2±0,5	0,24
Неразвивающиеся беременности	0,3±0,6	0,1±0,3	0,88
Наличие ПЭ в анамнезе	12 (32,4%)	7 (30,4%)	0,54
Наличие ГЭ в анамнезе	2 (4,7%)	0 (0,0%)	0,12
Наличие ХЭ в анамнезе	5 (13,5%)	2 (8,7%)	0,56
Общее число внутриматочных вмешательств	0,91±0,98	0,42±0,71	0,60
М-ЭХО	0,7±0,3	0,7±0,4	0,83
Диаметр ПЭ	0,8±0,3	0,8±0,3	0,81
Миома	9 (20,9%)	12 (32,4%)	0,72
Эндометриоз	10 (23,3%)	9 (24,3%)	0,52
Артериальная гипертензия	4 (9,3%)	1 (2,7%)	0,12

В каждом образце ПЭ оценивалась степень метилирования WIF1, которое определялось по числу измененных сайтов (от 1 до 24). Число метилированных

сайтов варьировало от 1 до 13, в среднем 4 (3;5). При разделении ПЭ на подгруппы в зависимости от состояния прилежащего эндометрия, было установлено, что среднее число метилированных сайтов в ПЭ на фоне СтП составило 5 (2,8;5,3), на фоне ХЭ - 3 (2,0;5,0) и на фоне ГЭ - 4 (3,8; 4,0), что не имело существенных различий.

Заключение:

Таким образом можно сделать вывод, что формирование полипов эндометрия происходит на фоне аномального метилирования гена WIF1, что ассоциировано с активацией Wnt-сигнального пути, индуцирующего процессы пролиферации и ангиогенеза. Наличие метилирования у пациенток с ПЭ не связано с состоянием прилежащего эндометрия и клинико-анамнестическими данными пациенток.

3.5. Морфометрическая характеристика полипов эндометрия

С целью анализа структурных особенностей ПЭ и их взаимосвязи с клиническими и молекулярно-биологическими характеристиками проведена морфометрия 30 образцов ПЭ, из которых 15 сопровождалась АМК и 15 не имели клинической симптоматики (табл. 8).

Таблица 8. Морфометрические характеристики ПЭ при АМК и бессимптомном течении. Данные представлены в виде Me (Q1;Q3).

	АМК + (n=15)	АМК - (n=15)	p
Кол-во сосудов	10,0 (9,0;12,5)	9,0 (7,0;11,5)	p=0,25
Диаметр сосуда, мкм	70,7 (62,0;82,4)	60,3 (57,0;64,2)	p=0,03
Толщина стенки, мкм	18,7 (14,7;21,6)	24,8 (21,0;27,2)	p=0,02
Площадь сосудистого компонента, мкм²	111 166 (42175;218253)	54 999 (27592,77;202045,6)	p=0,32
Площадь железистого компонента, мкм²	255 841 (224706,1;319011,2)	298 215 (189627;336680)	p=0,91

Продолжение таблицы 8.

Площадь стромального компонента, мкм ²	2 017 157 (1398247;2372941)	2 218 679 (2019522;2334819)	p=0,36
Соотношение площади желез к строме	0,15 (0,11;0,20)	0,15 (0,10;0,16)	p=0,36

При сравнении указанных групп было установлено, что количество микрососудов, площадь железистого и стромального компонентов эндометрия существенно не различались. Средняя площадь сосудистого компонента при АМК была несколько больше и составила 111 166 мкм² против 54 999 мкм² без АМК, хотя статистически достоверных отличий при этом не выявлено (p=0,32). На микрофотографиях, представленных рисунке 18, видно, что при АМК отмечались застойные явления в микрососудах и, как следствие, их расширение, что нашло отражение в увеличении диаметра их просвета. Этот показатель составил 70,7 мкм при АМК и 60,3 мкм в группе без АМК (p=0,03) (рис. 19А).

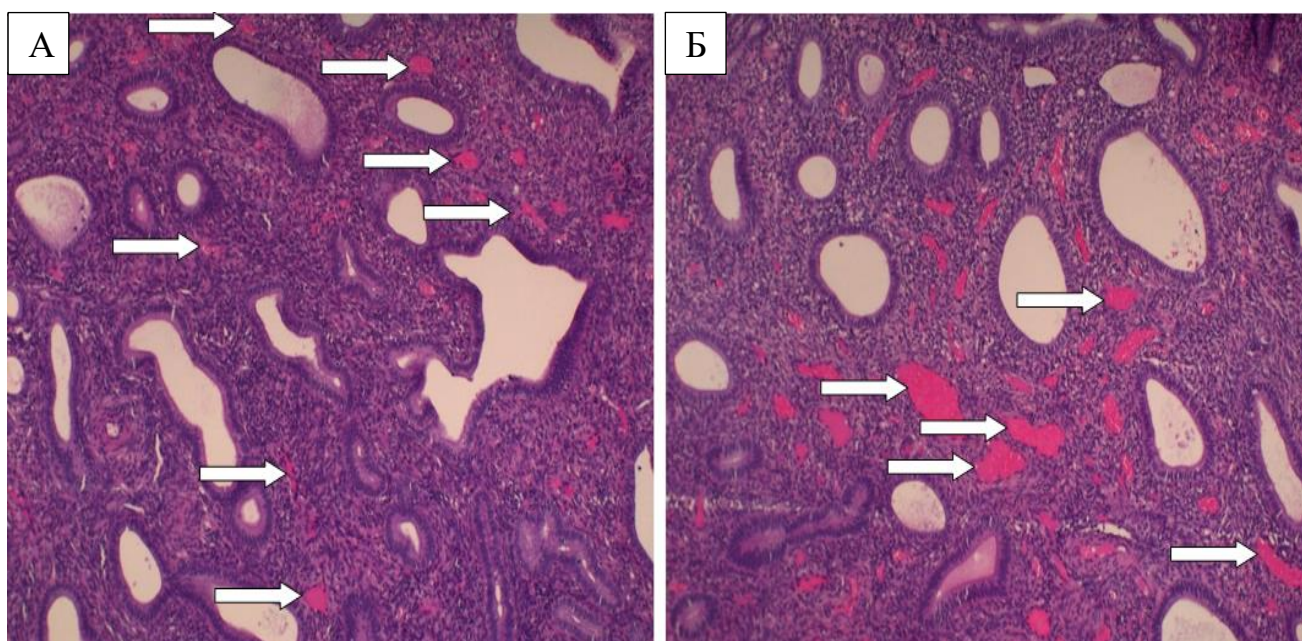


Рисунок 18. Морфометрическая характеристика структуры ПЭ. Стрелками указаны кровеносные микрососуды. А: ПЭ без клинической симптоматики. Б: ПЭ, манифестирующий АМК, x 100, окраска г/э

Для установления более точной связи диаметра сосудистого просвета с АМК, сосуды были условно подразделены на малые (менее 40 мкм), средние (40-80 мкм) и большие (более 80 мкм) (рис. 19Б). Как оказалось, при увеличении диаметра сосудов, доля манифестных ПЭ увеличивалась, а бессимптомных снижалась. Так, например, при наличии сосудов менее 40 мкм частота ПЭ, проявлявшихся АМК была в 2,5 раза ниже, чем бессимптомных, а при наличии сосудов более 80 мкм, напротив - в 2,3 раза выше ($p=0,046$).

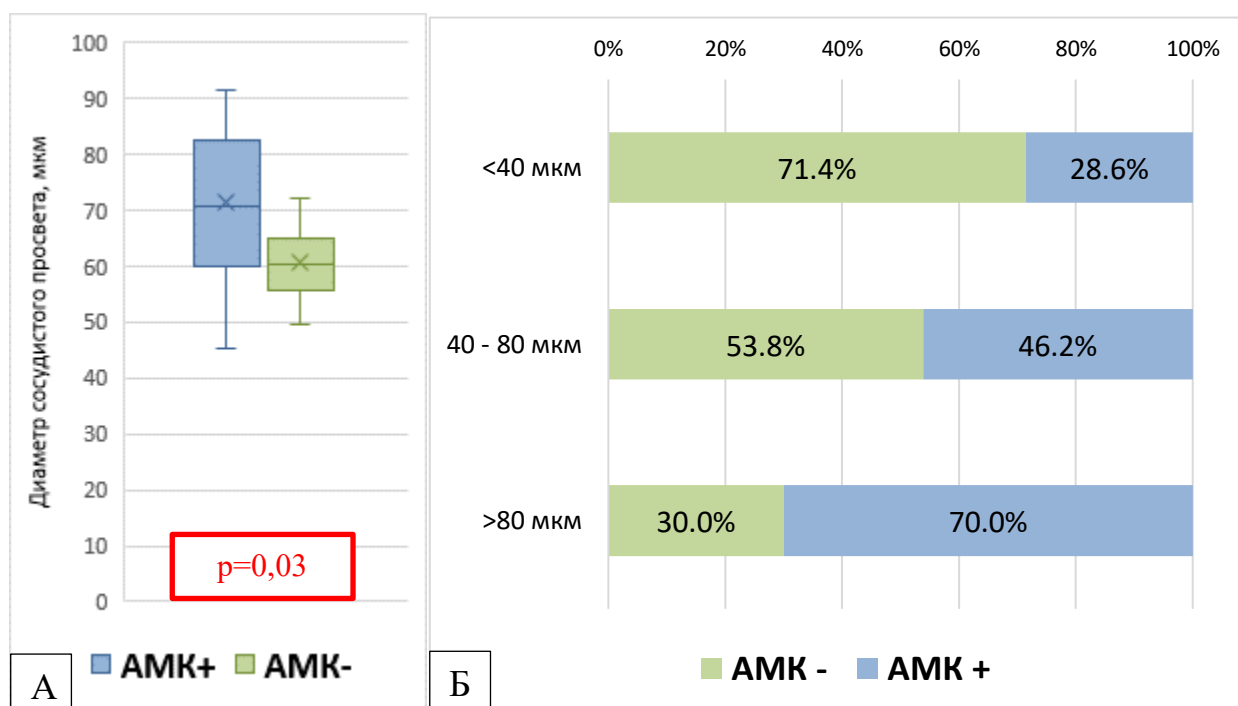


Рисунок 19. А. Диаметр сосудистого просвета в ПЭ при АМК и без АМК, мкм.
Б. Частота выявления АМК при различном диаметре сосудов.

Помимо различий в диаметре сосудистого просвета, были выявлены изменения и в толщине сосудистой стенки. Среди пациенток с АМК она составила 18,7 мкм, что значительно меньше, чем в группе без АМК – 24,8 мкм ($p=0,02$). При подразделении образцов на сосуды с тонкими (менее 20 мкм), средними (20-30 мкм) и толстыми стенками (более 30 мкм), установлено, что в первой группе доля АМК втрое превышала долю бессимптомных, тогда как в последней, напротив, была в 3,5 раза меньше ($p=0,03$) (рис.20).

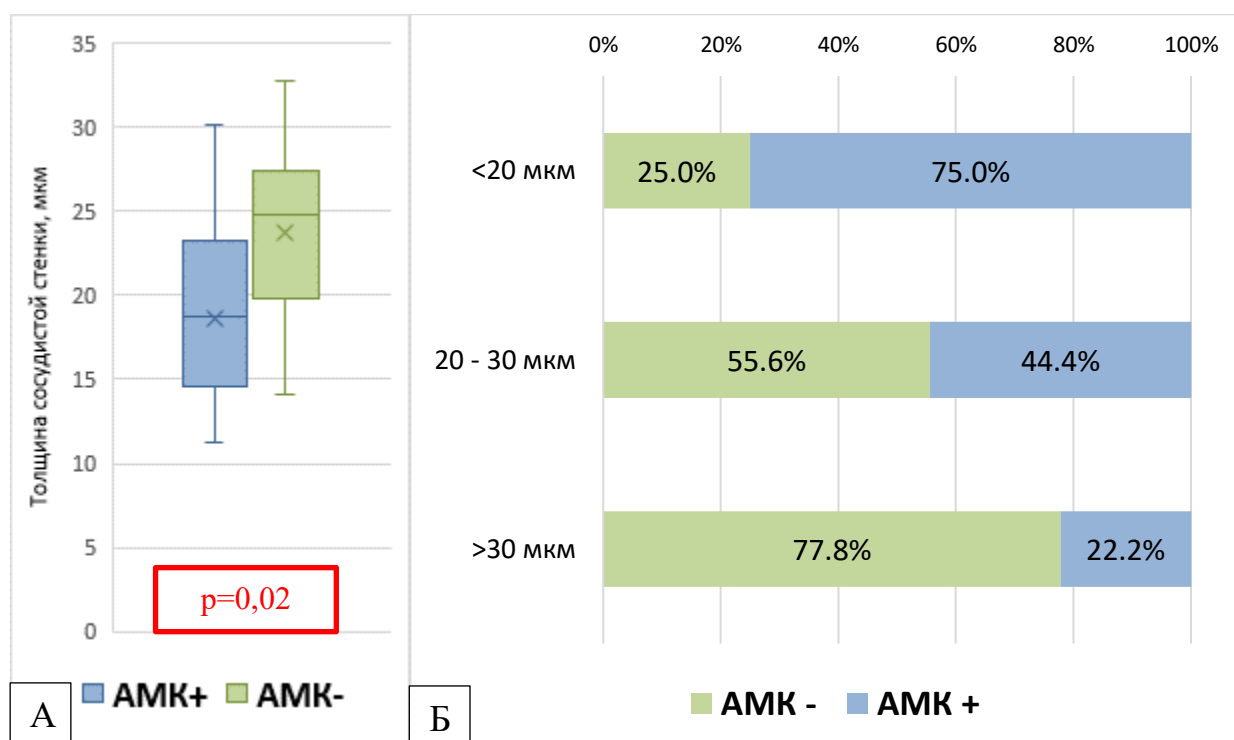


Рисунок 20. А. Толщина сосудистой стенки в ПЭ при АМК и без АМК, мкм.

Б. Частота АМК при различной толщине сосудистой стенки.

Далее было проведено сравнение морфологической структуры ПЭ при различных типах АМК. Как видно из таблицы 9, при ОМК наблюдалось некоторое увеличение среднего количества сосудов, площади сосудистого компонента и соотношения желез к строме по сравнению с ММК. Однако при проведении статистического анализа оказалось, что указанные морфологические характеристики не имели существенных различий.

Таблица 9. Морфометрические характеристики ПЭ при ОМК и ММК.

Данные представлены в виде $Me (Q1; Q3)$.

	ОМК (n=8)	ММК (n=7)	p
Кол-во сосудов	12,5 (9,5;13,5)	8,0 (7,0;9,5)	p=0,11
Диаметр сосуда, мкм	71,0 (68,4;87,8)	70,2 (53,4;80,6)	p=0,27
Толщина стенки, мкм	16,1 (14,2;20,0)	19,8 (16,7;21,6)	p=0,56

Продолжение таблицы 9.

Площадь сосудистого компонента, мкм ²	66 621 (40329;300076)	25 390 (18069;84892)	p=0,12
Площадь железистого компонента, мкм ²	300 163 (248147;325910)	233 843 (214257;288350)	p=0,33
Площадь стромального компонента, мкм ²	1 784 628 (1501262;2177898)	2 164 212 (1585020;2372941)	p=0,86
Соотношение площади желез к строме	0,18 (0,14;0,22)	0,11 (0,10;0,15)	p=0,18

Морфологические особенности ПЭ оценивались также с учетом состояния прилежащего эндометрия. В связи с этим все образцы были подразделены на подгруппы: ПЭ на фоне неизмененного эндометрия СтП (ПЭ+СтП, n=15) и ПЭ на фоне сопутствующего ХЭ (ПЭ+ХЭ, n=15). АМК наблюдались у 7 пациенток первой группы и у 8 – второй, соответственно клиническая симптоматика не отмечалась у 8 женщин со СтП и 7 с ХЭ. Проведенная компьютерная морфометрия показала, что наличие сопутствующего ХЭ в прилежащем эндометрии было ассоциировано с истончением сосудистой стенки и увеличением диаметра сосудов (табл. 10; рис. 21).

Таблица 10. Морфометрические характеристики ПЭ, выявленных на фоне ХЭ и эндометрия СтП. Данные представлены в виде Me (Q1;Q3).

	ПЭ+СтП (n=15)	ПЭ+ХЭ (n=15)	p
Кол-во сосудов	9,0 (7,5;13,5)	12,0 (10,0;13,5)	p=0,29
Диаметр сосуда, мкм	57,4 (48,5;61,2)	75,6 (67,7;78,6)	p=0,01
Толщина стенки, мкм	25,4 (21,5;27,1)	19,7 (16,9;24,5)	p=0,03
Площадь сосудистого компонента, мкм ²	67 541 (25613;344641)	65 700 (39660;131306)	p=0,87
Площадь железистого компонента, мкм ²	272 883 (202196;378214)	288 667 (223890;314914)	p=0,62
Площадь стромального компонента, мкм ²	2 218 679 (1615046;2376456)	2 132 981 (1936300;2288533)	p=0,65
Соотношение площади желез к строме	0,15 (0,18;0,15)	0,15 (0,11;0,16)	p=0,77

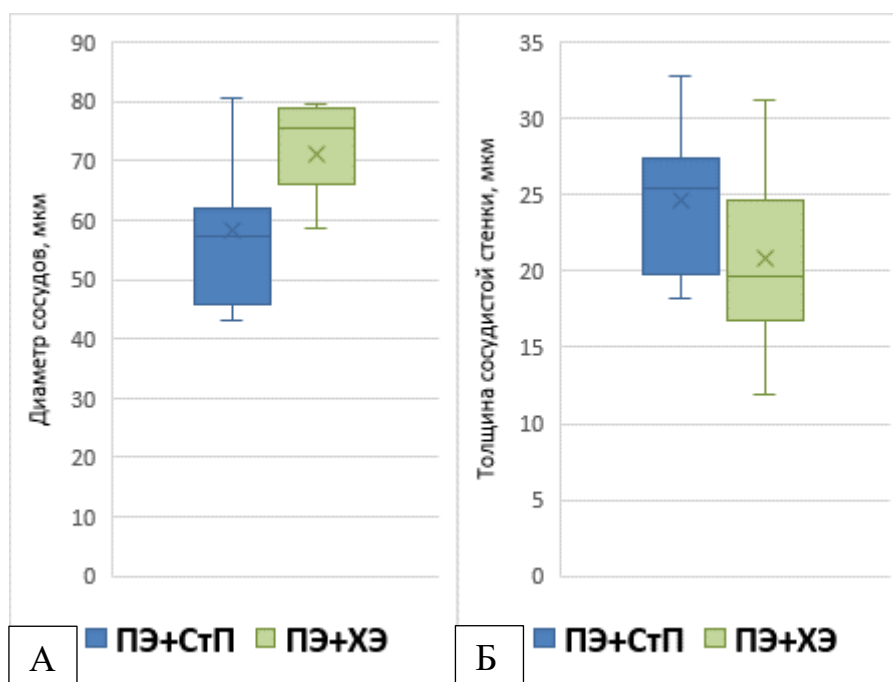


Рисунок 21. А. Диаметр сосудистой стенки при ПЭ на фоне ХЭ и эндометрия СтП. Б. Толщина сосудистой стенки при ПЭ на фоне ХЭ и эндометрия СтП.

При сопутствующем ХЭ диаметр сосудов в ПЭ составил 75,6 мкм, а при отсутствии воспаления в окружающей эндометрии – 57,4 мкм ($p=0,01$). Толщина сосудистой стенки на фоне воспалительных изменений составила 19,7 мкм против 25,4 мкм в группе ПЭ+СтП ($p=0,03$). Другие морфометрические показатели, включая количество сосудов, площадь различных компонентов эндометрия и их соотношение не имели значимой взаимосвязи с наличием ХЭ. Для более точного понимания взаимосвязи морфологических изменений сосудов, наличия АМК и состояния прилежащего эндометрия, было проведено подразделение исследуемых образцов на 4 группы: ПЭ на фоне ХЭ с АМК, ПЭ на фоне ХЭ без АМК, а также ПЭ на фоне СтП с АМК и ПЭ на фоне СтП без АМК (табл. 11).

Таблица 11. Морфометрические характеристики ПЭ с АМК и без АМК, выявленных на фоне ХЭ и эндометрия СтП. Данные представлены в виде Ме (Q1;Q3).

	N	Диаметр сосуда, мкм	Толщина стенки, мкм
ПЭ+СтП АМК+	7	64,2 (55,2;70,5)	19,8 (17,2;23,4)
ПЭ+СтП АМК-	8	53,7 (51,1;60,8)	25,8 (21,6;29,9)
ПЭ+ХЭ АМК+	8	80,8 (70,9;87,8)	15,7 (12,8;19,1)
ПЭ+ХЭ АМК-	7	68,8 (63,5;72,4)	24,1 (17,8;25,0)

Анализ морфометрических характеристик ПЭ в указанных группах показал, что, независимо от состояния прилежащего эндометрия, при АМК наблюдается тенденция к истончению стенок и увеличению диаметра микрососудов, однако при наличии сопутствующего ХЭ эти изменения оказались более выражены, чем при эндометрии СтП. Аналогичная тенденция к более тонким стенкам и более крупным сосудам наблюдалась при сопутствующем ХЭ, независимо от наличия АМК. Так, при сравнении клинически манифестных образцов, в группе ПЭ+ХЭ средний диаметр сосудов оказался в 1,3 раза больше, чем в группе ПЭ+СтП ($p=0,042$). Схожая закономерность наблюдалась и среди бессимптомных образцов ($p=0,048$). Сосудистая стенка в ПЭ при наличии ХЭ имела тенденцию к снижению толщины, как при наличии АМК, так и при их отсутствии, однако статистически значимых различий при этом не отмечено.

Таким образом, наибольший диаметр сосудов и наименьшая толщина сосудистой стенки были выявлены в группе манифестных ПЭ, при сопутствующем ХЭ, а наименьший просвет сосудов и наибольшая толщина - в образцах ПЭ на фоне СтП без АМК.

С целью оценки зависимости морфометрических характеристик ПЭ от их диаметра, исследуемые образцы были условно подразделены на ПЭ малых (до 0,5 см), средних (0,6-1,0 см) и больших размеров (1,1 см и более). Существенных различий в количестве, диаметре сосудов, а также в толщине сосудистой стенки, площади железистого и стромального компонентов и соотношении желез к строме

в указанных группах не выявлено. Однако, при этом наблюдалось постепенное увеличение площади сосудистого компонента от 34 545 мкм² при ПЭ малых размеров, до 60 349 мкм² при средних и 289 305 мкм² при больших (табл. 12). Таким образом площадь сосудов в крупных ПЭ оказалась в 8,4 раз больше, чем в малых (p=0,026).

Таблица 12. Морфометрические параметры при различном размере ПЭ.

	0,5 см и менее	0,6-1,0 см	1,1 см и более
Кол-во сосудов	7 (4;13,5)	10 (6,5;13)	10 (7;15)
Диаметр сосуда, мкм	46,15 (42,51;65,29)	46,21 (33,76;87,38)	86,39 (49,53;87,39)
Толщина сосудистой стенки, мкм	18,47 (17,02;29,64)	19,79 (17,27;25,90)	19,38 (16,65;26,39)
Площадь сосудистого компонента, мкм²	34 545(22775;91034)	60 349 (38361;120447)	28 9305 (111165;332385)
Площадь железистого компонента, мкм²	215 569 (213440;309810)	280 775 (237617;316755)	298 214 (165317;352153)
Площадь стромального компонента, мкм²	2 132 980 (1967788;2312230)	2 235 434 (2058599;2375925)	2 015 648 (1192217;2344760)
Соотношение площади желез к строме	0,11 (0,10;0,16)	0,14 (0,11;0,15)	0,16 (0,08;0,21)

Согласно гистологическому заключению, 16 ПЭ, отобранных на морфометрическое исследование, были охарактеризованы как железисто-фиброзные, 8 – как железистые и 6 – как фиброзные. По данным морфометрии, соотношение площади желез к площади стромы варьировало от 0,1 до 0,3 и не имело значимых отличий между этими группами (p=0,46) (рис. 22). Таким образом, площадь желез, площадь стромы и их соотношение не коррелировали с наличием АМК, сопутствующей патологией эндометрия и диаметром ПЭ.

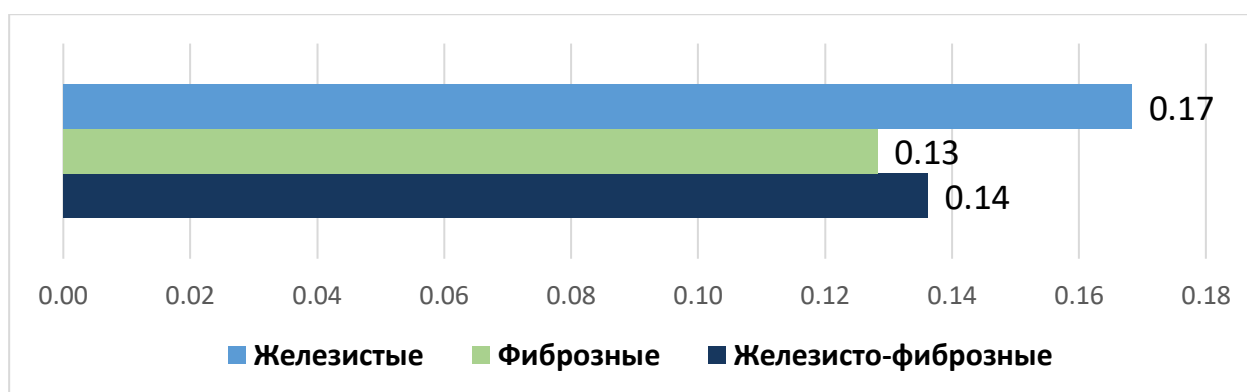


Рисунок 22. Соотношение железистого и стромального компонентов в железистых, фиброзных и железисто-фиброзных ПЭ

Заключение

Результаты проведенного морфометрического исследования позволяют сделать заключение, что одним из возможных механизмов возникновения АМК при ПЭ могут быть структурные изменения сосудистой ножки ПЭ, характеризующиеся расширением просвета и истончением стенки сосудов, что повышает вероятность их разрыва. Наличие сопутствующего ХЭ может усугублять указанные морфологические изменения сосудов, что нашло отражение в повышении вероятности возникновения АМК при ПЭ в 2,4 раза. Метод компьютерной морфометрии не выявил существенных различий в структурных особенностях сосудов, железисто-стромальном соотношении и частоте АМК между различными гистологическими типами ПЭ. В связи с этим, с клинической точки зрения, подразделение ПЭ на железистые, фиброзные и железисто-фиброзные представляется недостаточно обоснованным.

3.6. Экспрессия ангиогенных факторов в полипах эндометрия

Для оценки возможной роли факторов ангиогенеза в формировании ПЭ был проведен ИГХ-анализ экспрессии маркера CD34 (отражает микрососудистую

плотность), CD105 (показатель активности ангиогенеза), VEGF-A (индуктор ангиогенеза) в 25 образцах ПЭ, 25 образцах прилежащего эндометрия тех же пациенток и 15 – неизмененного эндометрия СтП.

Как видно на рисунке 23, уровни экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A в ПЭ оказались 2-4 раза выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Схожая закономерность обнаружена при сравнении указанных маркеров в ПЭ и прилежащем эндометрии ($p < 0,001$). Уровни CD34 и CD105 оказались низкими, как в прилежащем, так и в неизмененном эндометрии, однако экспрессия VEGF-A в образцах прилежащего эндометрия была вдвое выше по сравнению с контрольной группой – 20(10;20) и 10(0;10) соответственно ($p = 0,01$).

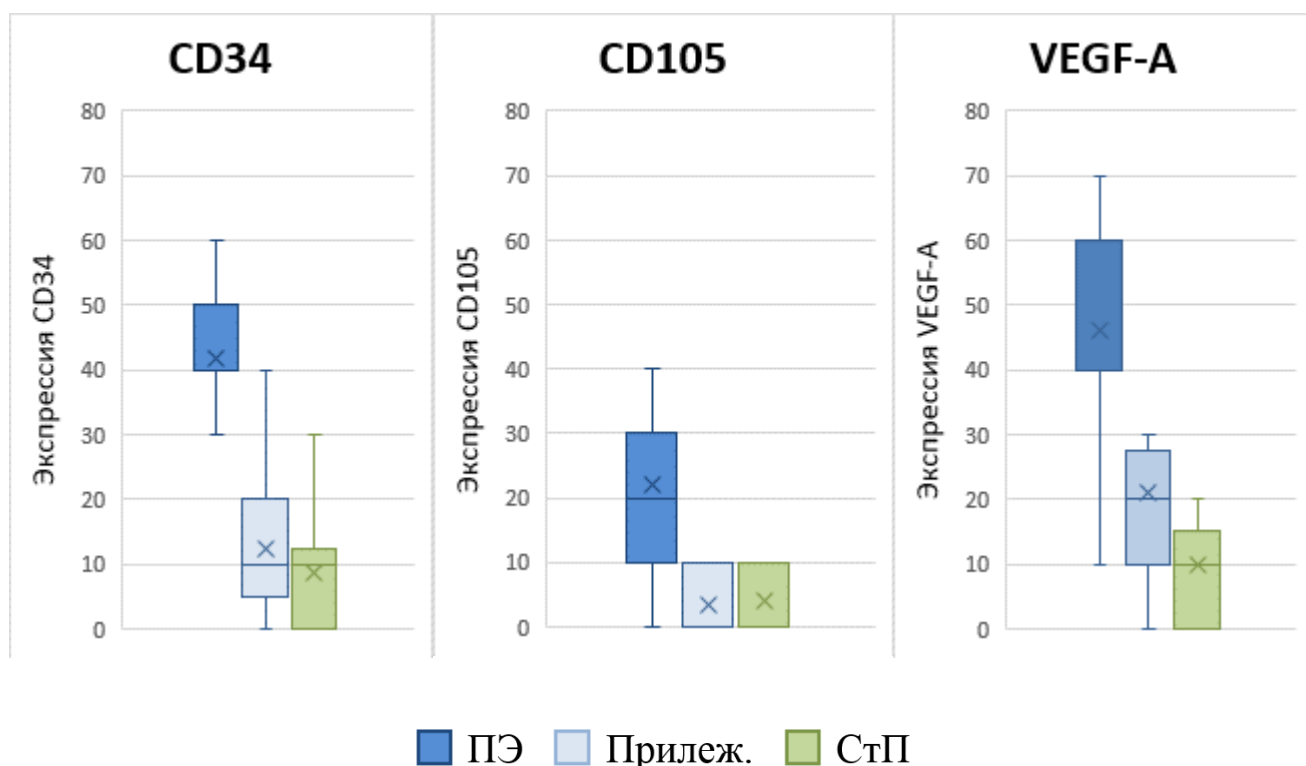


Рисунок 23. Экспрессия маркеров ангиогенеза в ПЭ, прилежащем эндометрии (Прилеж.) и эндометрии СтП.

Экспрессия маркеров ангиогенеза в ПЭ оценивалась также с учетом морфологического состояния прилежащего эндометрия. Из 25 исследованных ПЭ 12 были выявлены на фоне хронического эндометрита (ПЭ+ХЭ), остальные 13 – на фоне неизмененного эндометрия стадии пролиферации (ПЭ+СтП). Анализ

экспрессии маркеров ангиогенеза в указанных группах показал, что при наличии ХЭ наблюдается тенденция к повышению уровней CD34 и CD105, однако значимых различий при этом не установлено ($p=0,07$ и $p=0,19$) (табл. 13). Экспрессия VEGF-A на фоне сопутствующего воспаления была существенно выше, чем в ПЭ на фоне СтП и составила 55% против 40% ($p=0,01$).

Таблица 13. Маркеры ангиогенеза при ПЭ, выявленных на фоне эндометрия СтП и на фоне ХЭ.

	ПЭ+СтП	ПЭ+ХЭ	p
CD34	40 (30;50)	50 (40;52,5)	$p=0,07$
CD105	20 (10;30)	30 (17,5;40)	$p=0,19$
VEGF-A	40 (37,5;40)	55 (50;60)	$p=0,01$

Для изучения ассоциированности экспрессии маркеров ангиогенеза со структурными особенностями сосудистой ножки ПЭ был проведен корреляционный анализ морфометрического и ИГХ исследований. Как видно на рисунке 24, количество сосудов в ПЭ имело прямую корреляцию с экспрессией CD34 ($R=0,55$; $p=0,005$) и CD105 ($R=0,53$; $p=0,008$), но не зависело от экспрессии VEGF-A. В отличие от числа сосудов, их диаметр имел слабую связь с уровнями экспрессии CD34 ($R=0,25$; $p=0,25$) и CD105 ($R=0,17$; $p=0,47$). При этом он находился в прямой зависимости от выраженности экспрессии VEGF-A ($R=0,49$; $p=0,01$). Установлено, что чем выше экспрессия VEGF-A, тем меньше была толщина стенки сосуда ($R=0,63$; $p<0,001$). С экспрессией CD34 ($R=0,29$; $p=0,29$) и CD105 ($R=0,28$; $p=0,18$) этот морфометрический показатель также имел обратную зависимость, тесноту связи была недостаточно сильна.

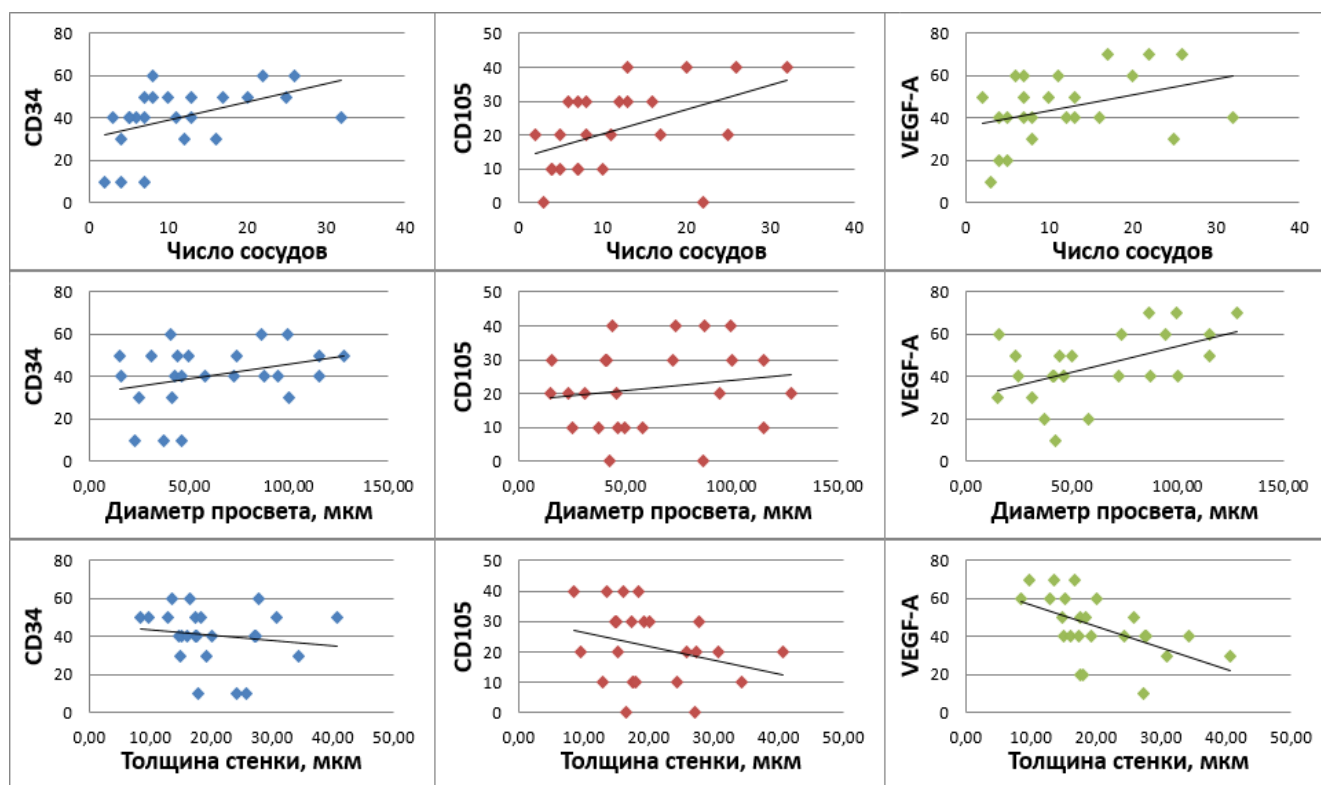


Рисунок 24. Зависимость экспрессии маркеров ангиогенеза от морфометрических показателей сосудов полипов эндометрия

При проведении корреляционного анализа, не было установлено взаимосвязи между маркерами ангиогенеза, площадью сосудистого компонента, площадью желез, площадью стромы, а также соотношением железистого и стромального компонентов (табл. 14).

Таблица 14. Корреляция экспрессии маркеров ангиогенеза и морфометрических показателей ПЭ.

		Площадь сосудистого компонента	Площадь желез	Площадь стромы	Соотношение желез к строме
CD34	R	0,05	0,41	0,07	0,26
	p	p=0,81	p=0,05	p=0,74	p=0,28
CD105	R	0,03	0,25	0,28	0,26
	p	p=0,90	p=0,26	p=0,20	p=0,24
VEGF-A	R	0,06	0,20	0,28	0,39
	p	p=0,80	p=0,36	p=0,19	p=0,09

Для выявления возможных факторов, предрасполагающих к повышению экспрессии маркеров ангиогенеза, был проведен сравнительный анализ уровней CD34, CD105, VEGF-A и клинико-анамнестических данных пациенток. Установлено, что при бессимптомных ПЭ экспрессия VEGF-A в 1,5 раза ниже, чем в образцах ПЭ, проявлявшихся АМК – 40(40;50) и 60(40;60) соответственно ($p=0,03$) (рис.25).

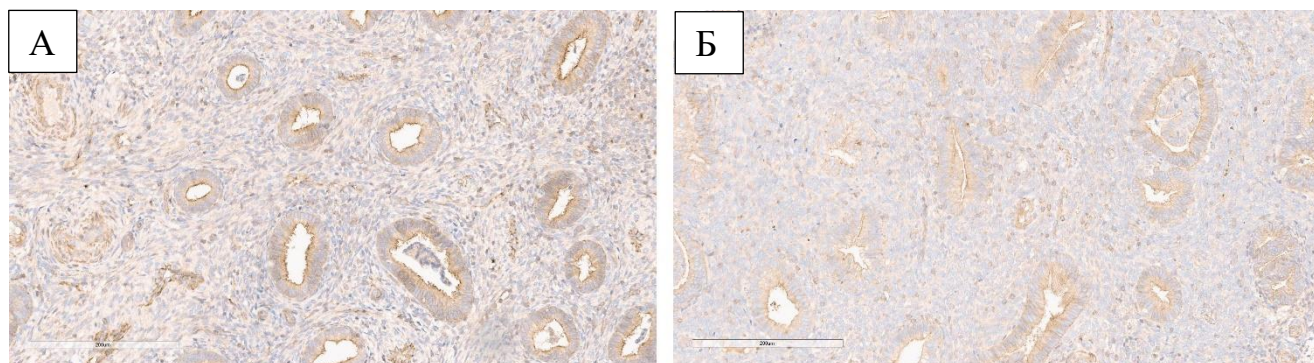


Рисунок 25. Экспрессия VEGF-A в образцах бессимптомных и клинически манифестных полипов эндометрия. А. Полип эндометрия при АМК. Б. Полип эндометрия при отсутствии АМК, x 100.

Уровни CD34 и CD105 значимых отличий между указанными группами не имели. Также не было выявлено зависимости между определенным типом АМК (ОМК или ММК) и экспрессией какого-либо из изученных маркеров. Помимо различий в клинической манифестации, обнаружено, что в образцах впервые выявленных ПЭ экспрессия CD105 составляла 15(10;20), что вдвое ниже, чем в ПЭ женщин, перенесших полипэктомию в анамнезе - 30 (30;35), ($p=0,02$). При этом значимых различий уровней CD34 и VEGF-A в указанных группах выявлено не было. Число рецидивов ПЭ у исследуемых пациенток варьировало от 0 до 3. Корреляционный анализ указанных данных продемонстрировал, что число ПЭ в анамнезе находилось в прямой зависимости от уровня CD105 ($R=0,46$; $p=0,02$). При этом корреляция этого показателя с CD34 и VEGF-A имела недостаточную силу связи: $R=0,16$; $p=0,44$ и $R=0,26$; $p=0,21$ соответственно (рис.26). Другие клинико-анамнестические данные, включая возраст, время наступления менархе, паритет,

ИМТ, число внутриматочных вмешательств, диаметр ПЭ, толщины М-ЭХО, наличие сопутствующей гинекологической и соматической патологии, существенно не влияли на уровни экспрессии ни одного из исследуемых маркеров. Анализ экспрессии ангиогенных факторов в образцах ПЭ с отмеченным метилированием WIF1 показал, что средний уровень CD105 составил 30 (22,5; 37,5), что втрое выше, чем в образцах без эпигенетических нарушений - 10 (2,5; 20), $p=0,03$. Остальные маркеры ангиогенеза статистически значимых различий не имели.

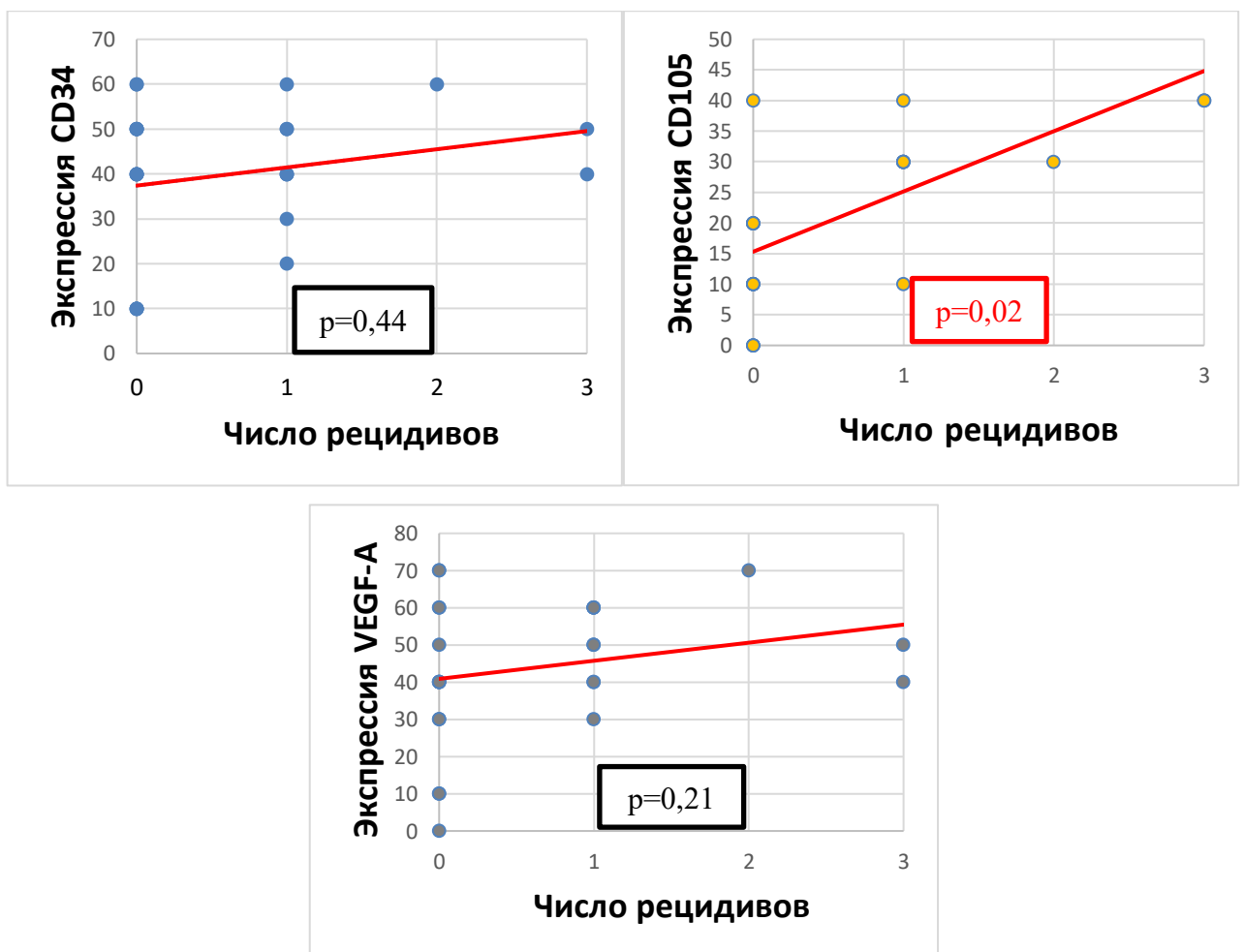


Рисунок 26. Корреляция экспрессии маркеров ангиогенеза и числа рецидивов ПЭ в анамнезе.

Заключение

Высокая экспрессия CD34, CD105 и VEGF-A может свидетельствовать о повышенной активности ангиогенеза в ПЭ, и являться одним из патогенетических звеньев данного заболевания. Выявленные методом компьютерной морфометрии структурные нарушения сосудов в ПЭ, в виде увеличения их диаметра и истончение сосудистых стенок, предрасполагающие к возникновению АМК, могут быть обусловлена избыточным воздействием VEGF-A, при этом, повышение его уровня ассоциировано с наличием сопутствующего ХЭ в эндометрии. Повышение маркера CD105 при рецидивах ПЭ, вероятно, отражает роль активации ангиогенеза не только в формировании, но и в рецидивировании данного заболевания. Повышение уровня CD105 при метилировании гена WIF1 может свидетельствовать об индуцирующем влиянии Wnt-каскада на ангиогенез.

3.7. Частота, факторы риска рецидивов полипов эндометрия и возможные пути их профилактики

С целью уточнения частоты и факторов риска возникновения рецидивов ПЭ, а также для определения возможности применения ЛНГ-ВМС в качестве метода вторичной профилактики, было проведено динамическое 12-ти месячное наблюдение за 132 женщинами после проведения гистерорезектоскопии с удалением ПЭ. В связи с выявлением ПЭ с атипией 2 пациенткам была произведена экстирпация матки и они были исключены из дальнейшего исследования. В качестве вторичной профилактики, после получения гистологического заключения 27 женщинам с ПЭ нуждающимся в контрацепции, в том числе 7 с наличием сопутствующей ГЭ, была введена ЛНГ-ВМС (Мирена). Эти пациентки были включены в основную группу, 103 пациентки, не получавшие гормонотерапию, составили группу контроля. В обеих группах проводилось динамическая оценка состояния эндометрия с помощью УЗ-контроля 1 раз в 6 месяцев в течение 12 месяцев (рис. 27).

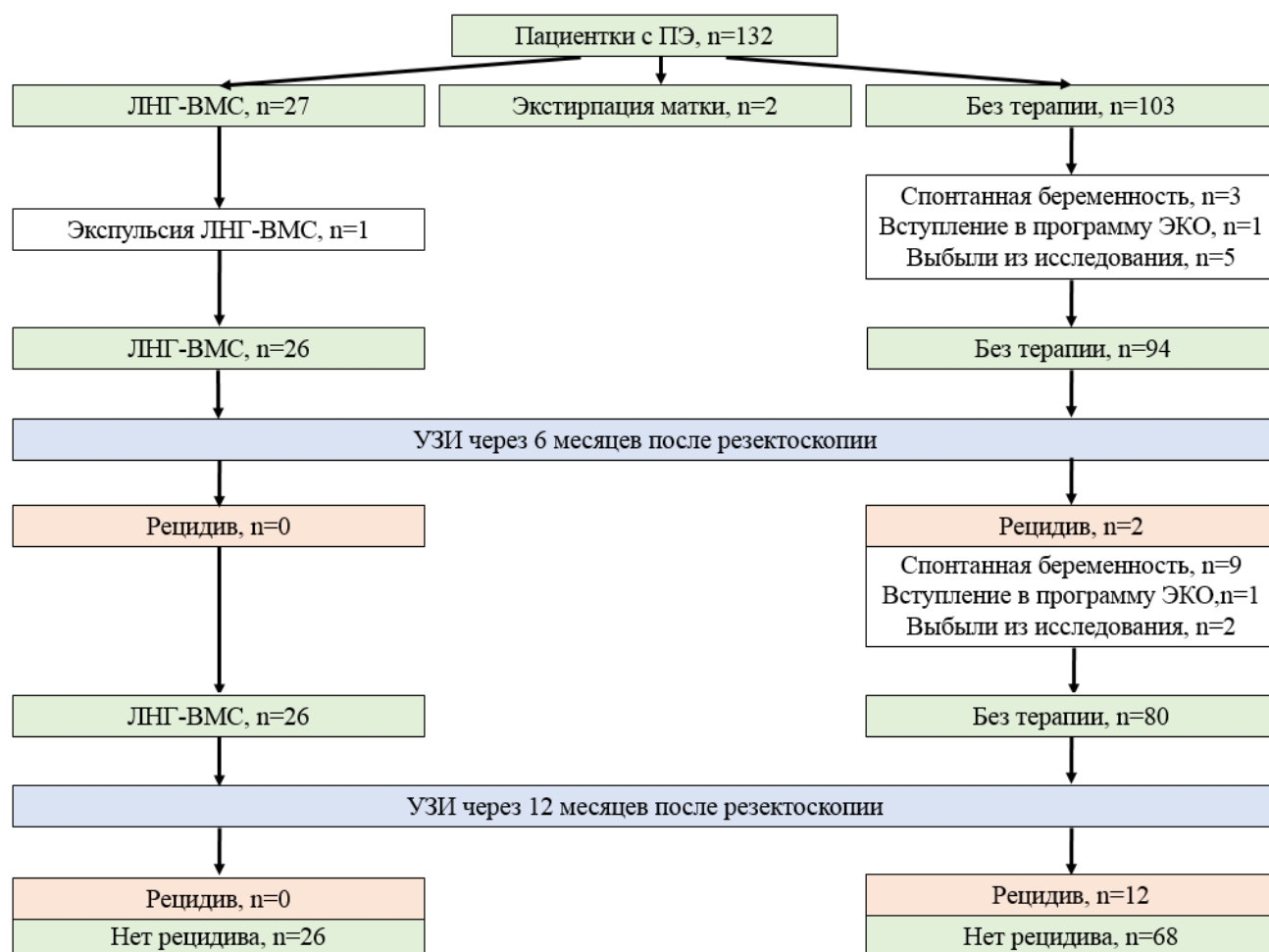


Рисунок 27. Результаты 12-месячного динамического наблюдения после полипэктомии.

В течение первых 6 месяцев в группе женщин, не получавших гормонотерапию, у троих наступила спонтанная беременность, что составило 9,4% от числа пациенток, предъявлявших жалобы на бесплодие. Одна пациентка вступила в программу ЭКО, 5 выбыли из исследования по неустановленным причинам. Через 2 месяца был зафиксирован один случай экспульсии ЛНГ-ВМС. С учетом приведенных данных, контрольное УЗИ через 6 месяцев после полипэктомии было проведено 26 пациенткам основной группы и 94 - контрольной.

У 2-х (2,1%) пациенток контрольной группы были обнаружены эхографические признаки ПЭ, при этом одна из них предъявляла жалобы на рецидив ОМК. Среди остальных пациенток этой группы АМК не отмечалось. В

группе ЛНГ-ВМС 8 (30,76%) пациенток предъявляли жалобы на периодические скудные кровяные выделения из половых путей в течение первых 6 месяцев после введения. Рецидивов ПЭ по данным УЗИ обнаружено не было, показатель М-ЭХО варьировал от 0,2-0,5 см.

В течение последующих 6 месяцев 9 пациенток группы контроля сообщили о наступившей беременности. Таким образом, общее число беременностей в течение 1 года составило 12 (37,5%). Еще одна женщина – обратилась к репродуктологам для проведения ЭКО и 2 – выбыли из исследования по неустановленным причинам.

С учетом этого, через 12 месяцев после полипэктомии, УЗИ было проведено 80 женщинам, не получавшим терапию и 26 с ЛНГ-ВМС. В группе контроля выявлено еще 12 рецидивов ПЭ (15%), из них в 5 (6,1%) случаях пациентки отмечали обильные менструации, в 3-х (3,7%) – предъявляли жалобы на ациклические кровянистые выделения. В основной группе на фоне ЛНГ-ВМС у 3 (11,5%) пациенток сохранялись периодические скудные кровяные выделения из половых путей. По данным УЗИ признаков внутриматочной патологии выявлено не было, показатель М-ЭХО составил 0,2-0,4 см. Таким образом, общее число рецидивов в течение 12 месяцев наблюдения среди женщин, не получавших гормонотерапию, составило 14 (17,1%), на фоне ЛНГ-ВМС рецидивов не было.

С целью анализа возможных причин рецидивов ПЭ, была проведена сравнительная оценка клиничко-анамнестических данных в группе с ЛНГ-ВМС и без терапии (табл. 15). Как видно, не установлено межгрупповых различий по возрасту, ИМТ, клинической манифестации, гинекологическому анамнезу, наличию сопутствующих заболеваний. В основной группе подавляющее большинство ПЭ были описаны, как железисто-фиброзные – 20 (76,9%), редко, как железистые 5 (19,2%) и фиброзные 1 (3,9%). У 10 (38,5%) женщин ПЭ были выявлены на фоне СтП, у 9 (34,6%) – на фоне ХЭ и у 7 (26,9%) – на фоне ГЭ. Среди женщин не получавших терапию, 71 (86,6%) имели железисто-фиброзные ПЭ, 6

(7,3%) железистые и 5 (6,1%) – фиброзные. 67 (81,7%) ПЭ выявлены на фоне неизмененного эндометрия СтП, 15 (18,2%) – на фоне ХЭ. Не выявлено также различий по диаметру и числу ранее удаленных ПЭ.

Таблица 15. Сравнительная характеристика пациенток, получавших ЛНГ-ВМС и женщин без терапии.

	ЛНГ-ВМС (n=26)	Без терапии (n=82)	p
Возраст, лет	35,0±7,2	37,1±9,3	p=0,78
Возраст менархе, лет	13,0±1,4	12,9±1,2	p=0,64
Число беременностей	1,2±1,1	1,5±1,8	p=0,71
Число родов	0,7±0,7	0,8±0,9	p=0,58
Число абортов	0,2±0,4	0,3±1,0	p=0,73
Число неразвивающихся беременностей	0,08±0,3	0,2±0,8	p=0,41
Наличие ПЭ в анамнезе	11 (42,3%)	23 (28,0%)	p=0,23
Наличие ГЭ в анамнезе	2 (2,4%)	3 (11,5%)	p=0,59
Наличие ХЭ в анамнезе	4 (15,4%)	11 (13,4%)	p=0,75
Число внутриматочных вмешательств	1,0±0,9	1,1±1,6	p=0,41
Наличие АМК	15 (57,6%)	44 (53,6%)	p=0,93
ИМТ, кг/м ²	24,3±6,1	23,3±5,8	p=0,94
Ожирение	3 (11,5%)	7 (8,5%)	p=0,73
Эндометриоз	10 (38,4%)	36 (43,9%)	p=0,63
Миома матки	11 (42,3%)	25 (37,8%)	p=0,99
Множественные полипы	2 (7,7%)	5 (6,1%)	p=0,77
Диаметр полипа, см	0,88±0,3	0,84±0,3	p=0,56

Оценка результатов ИГХ-исследования показала, что исходные уровни экспрессии изоформ ЭР и ПР, а также ангиогенных факторов в основной и

контрольной группах существенно не различались (табл. 16). Не было выявлено также различий и по частоте выявления метилирования гена WIF1: в группе с ЛНГ-ВМС доля метилированных образцов составила 68,0%, а в контрольной группе – 56,3% ($p=0,42$).

Таблица 16. Исходная экспрессия изоформ ЭР, ПР и маркеров ангиогенеза в основной и контрольной группе. Данные представлены в виде Me(Q1;Q3).

	ЛНГ-ВМС	Без терапии	p
ЭР-α в железах	270 (270;270)	265 (227;270)	p=0,46
ЭР-α в строме	260 (230;270)	240 (207;260)	p=0,11
ЭР-β в железах	160 (120;200)	190 (152;200)	p=0,37
ЭР-β в строме	180 (100;180)	160 (115;185)	p=0,91
ПР-А в железах	220 (180;220)	230 (200;242)	p=0,28
ПР-А в строме	200 (180;220)	200 (180;205)	p=0,84
ПР-В в железах	290 (260;290)	290 (290;290)	p=0,50
ПР-В в строме	280 (280;280)	275 (247;280)	p=0,37
CD34	40 (40;50)	40 (30;50)	p=0,21
CD105	20 (12,5;30)	25 (12,5;30)	p=0,92
VEGF-A	50 (40;60)	45 (35;60)	p=0,22

Для оценки состояния слизистой оболочки матки после 12 месяцев терапии, пациенткам была произведена биопсия эндометрия при помощи аспирационных кюреток Пайпель де Корнье без предварительного извлечения ЛНГ-ВМС. В 2-х случаях, в связи с возникшими затруднениями, ЛНГ-ВМС была извлечена и введена повторно после получения патоморфологического заключения об отсутствии патологии эндометрия. Согласно гистологическому заключению, во всех образцах эндометрия после 12 месяцев терапии отмечались атрофические

изменения, децидуаподобная реакция стромы и железы, выстланные эпителием без признаков функциональной активности.

Влияние ЛНГ-ВМС на экспрессию ЭР и ПР

С целью изучения влияния ЛНГ-ВМС на рецепторный фенотип эндометрия была проведена оценка уровня экспрессии рецепторов половых стероидов в 15 образцах эндометрия после 12 месяцев терапии ЛНГ-ВМС. Если исходно обе изоформы ЭР и ПР были выявлены в 100% случаев, то после воздействия ЛНГ-ВМС число образцов с окраской ЭР- α составило 80%, ЭР- β – 86,7%, ПР-А – 60% и ПР-В – 86,7%. Полученные данные указывают на то, что после 12 месяцев терапии ЛНГ-ВМС, экспрессия стероидных рецепторов была значительно подавлена как в железистом, так и в стромальном компонентах эндометрия (рис 28). Экспрессия ЭР- α в железах после терапии составила 80 баллов, что в 3,4 раза ниже, чем в ПЭ и СтП до терапии ($p < 0,001$). В стромальном компоненте эндометрия наблюдалось четырехкратное снижение уровня α -изоформы – до 40 баллов по H-score, что имело статистически значимое различие как с ПЭ, так и со СтП ($p < 0,001$). Экспрессия ЭР- β в железах и строме эндометрия после воздействия ЛНГ оказалась в 2,6 раз ниже, чем в железах ($p < 0,001$) и в 3 раза, чем в строме ПЭ ($p < 0,001$). Уровень ЭР- β после воздействия ЛНГ-ВМС был в 3 раза ниже в железистом ($p < 0,001$), и в 3,3 раза ниже, чем в стромальном компоненте эндометрия СтП ($p < 0,001$). Средний уровень экспрессии обеих изоформ ЭР после терапии ЛНГ-ВМС в железах не имел существенных различий от стромы ($p = 0,25$ и $p = 0,52$ соответственно).

После воздействия ЛНГ-ВМС еще более выраженные изменения касались экспрессии ПР. Средний уровень ПР-А в железистом компоненте составил 20 баллов, что в 11 раз ниже, чем исходно в ПЭ ($p < 0,001$) и в 11,5 раз ниже, чем в СтП ($p < 0,001$). В строме наблюдалось снижение экспрессии А-изоформы в 5 и 5,5 раз по сравнению с ПЭ и СтП соответственно. Экспрессия ПР-В в железах эндометрия после терапии ЛНГ составила 60, а в строме 40 баллов, что в 4,8 ($p < 0,001$) и в 7 раз ниже ($p < 0,001$), чем в железах и строме ПЭ соответственно. По сравнению с

образцами из группы СтП уровень ПР-В оказался снижен в 4,3 раза в железах ($p < 0,001$) и 5,7 раз в строме ($p < 0,001$).

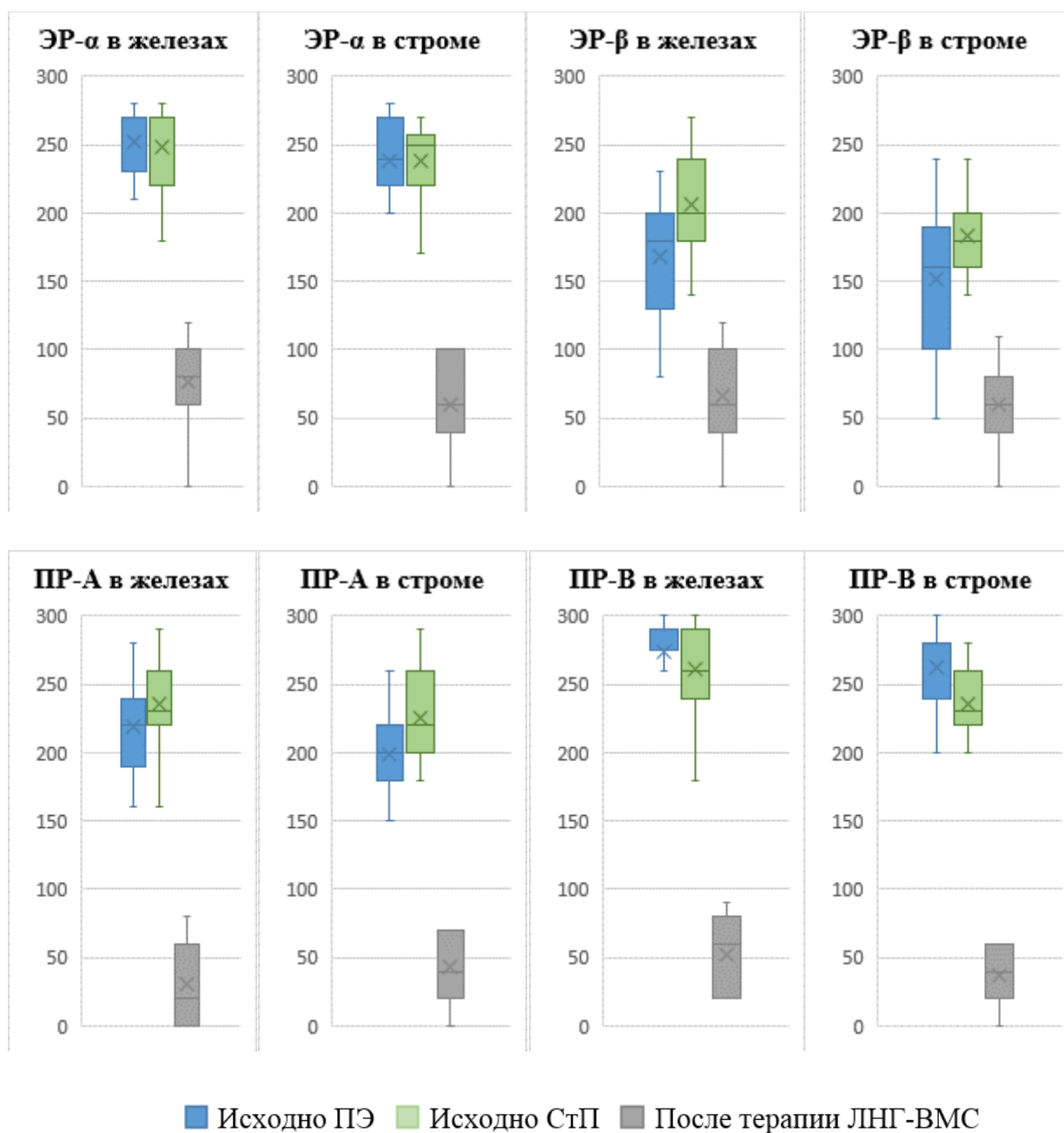


Рисунок 28. Влияние ЛНГ-ВМС на экспрессию ЭР и ПР.

Зависимость рецидивов от клиничко-анамнестических факторов

Для выявления возможных факторов, предрасполагающих к рецидивированию ПЭ, был проведен сравнительный анализ клиничко-

анамнестических данных в группах с рецидивом ПЭ и без рецидива, его результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17. Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных пациенток с рецидивами и без рецидивов ПЭ

	ОР	p
Возраст	1,07 [0,74; 1,12]	0,13
Возраст менархе	0,98 [0,68; 1,21]	0,98
Число беременностей	0,99 [0,95; 1,12]	0,92
Число родов	1,02 [0,75; 1,56]	0,48
Число внутриматочных вмешательств	1,19 [0,98; 1,28]	0,09
Наличие ПЭ в анамнезе	1,51 [1,14; 1,74]	<0,001
Наличие ГЭ в анамнезе	1,20 [0,81; 8,14]	0,34
Наличие ХЭ в анамнезе	1,30 [0,26; 3,24]	0,55
Наличие АМК	1,15 [0,44; 3,02]	0,77
ИМТ	1,15 [0,95; 1,29]	0,55
Диаметр ПЭ $\geq 1,0$ см	1,01 [0,39; 2,66]	0,97
Множественный полип	0,98 [0,16; 6,07]	0,98
Эндометриоз	1,20 [0,83; 5,94]	0,24
Миома матки	0,91 [0,85; 3,07]	0,28
СПКЯ	1,17 [0,18; 7,23]	0,87
Сопутствующий ХЭ	1,77 [0,67; 4,69]	0,29
Артериальная гипертензия	1,04 [0,48; 6,98]	0,49
Гипотиреоз	0,61 [0,09; 4,17]	0,58

Как видно, статистически значимых различий по таким параметрам, как возраст, ИМТ, число родов, внутриматочных вмешательств и наличия клинической манифестации выявлено не было. Установлено, что наличие ПЭ в анамнезе ассоциировано с более высоким риском рецидивов (ОР=1,51; 95% ДИ [1,14; 1,74];

$p < 0,001$). При оценке возможной взаимосвязи рецидивов с ультразвуковыми характеристиками ПЭ не было выявлено значимого повышения риска при сравнении единичных и множественных ПЭ, а также при ПЭ больших и малых размеров. Анализ гистологических заключений продемонстрировал приблизительно равное число случаев исходного сочетания ПЭ с ХЭ в группах с рецидивом и без такового. Также не установлено взаимосвязи с другими гинекологическими (миома, эндометриоз, СПКЯ) и соматическими заболеваниями (гипотиреоз, артериальная гипертензия).

Зависимость рецидивов от уровня экспрессии маркеров ангиогенеза и морфометрических показателей ПЭ

Результаты сравнения экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A в группе с рецидивами ПЭ и без них представлены на рисунке 29.

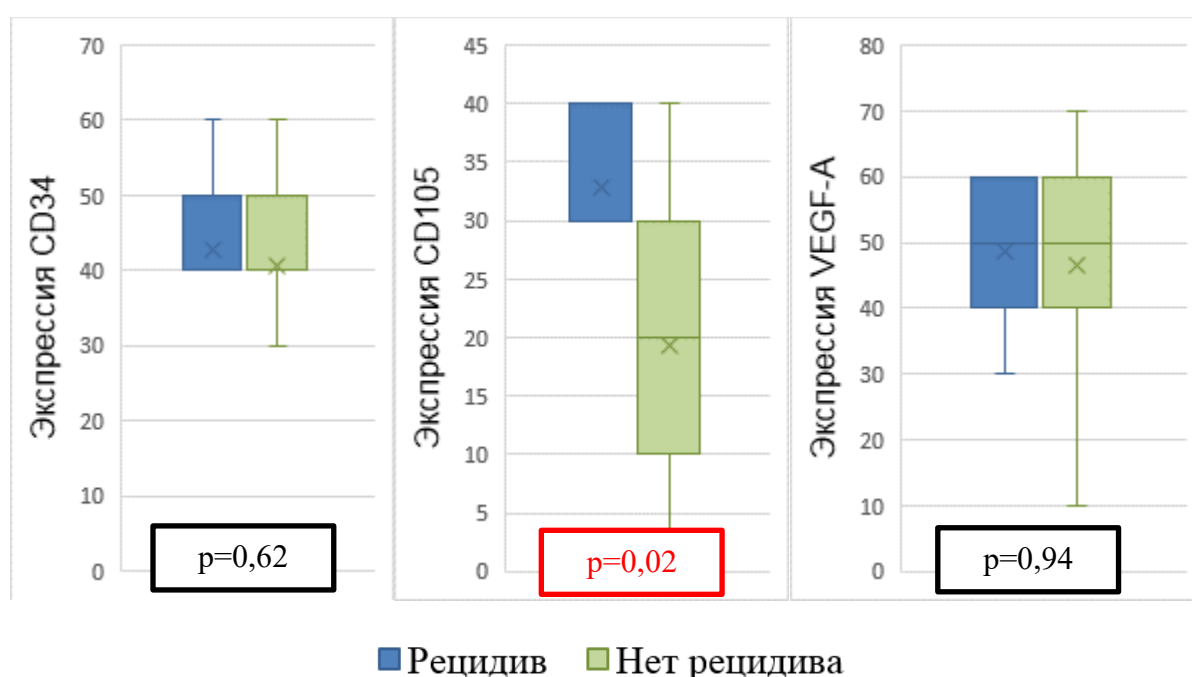


Рисунок 29. Уровень исходной экспрессии маркеров ангиогенеза в группе с рецидивами ПЭ и без рецидивов.

Как видно, в группе с рецидивами исходно наблюдалось повышение экспрессии CD105, белка, отражающего активацию сосудистого роста. Его уровень составил 40 (30;40) по сравнению с 20 (10;25) при отсутствии последующих рецидивов ($p=0,02$). Экспрессия других маркеров ангиогенеза в указанных группах достоверно не отличалась: уровень CD34 составил 50 (40;50) и 40 (40;50), $p=0,62$, а VEGF-A 50 (40;60) и 50 (40;60) соответственно, $p=0,94$.

Поскольку CD105 является показателем активности ангиогенеза, его повышение при рецидивирующих ПЭ нашло отражение в морфометрических характеристиках сосудистой ножки. При рецидиве ПЭ отмечалась тенденция к увеличению числа сосудов в 1,5 раза по сравнению с образцами без рецидива 12,5 (10,5;18,5) и 8 (5;11), а также трехкратное повышение площади сосудистого компонента - 212 885 (74 251; 801 458) $\mu\text{м}^2$ и 67 541 (34 545; 138 663) $\mu\text{м}^2$ соответственно. Однако при статистической обработке данных значимых различий обнаружено не было: $p=0,24$ и $p=0,21$. Остальные морфологические показатели, включая диаметр сосуда, толщину стенки, площади желез, стромы и их соотношение, в исследуемых группах были приблизительно равны.

Зависимость рецидивов от уровня экспрессии стероидных рецепторов в ПЭ

Оценка экспрессии рецепторов к половым стероидам показала, что при рецидивирующих ПЭ наблюдалась тенденция к увеличению среднего уровня ЭР- α , изоформы, опосредующей пролиферативный эффект, по сравнению с нерецидивирующими ПЭ: 270 против 255 в железах ($p=0,35$) и 260 против 230 в строме ($p=0,11$), однако статистическая значимость этих различий оказалась недостаточно высокой. Схожая тенденция наблюдалась также в отношении экспрессии ПР-В, которая также опосредует усиление пролиферацию эндометрия. В стромальном компоненте рецидивировавших ПЭ уровень ПР-В составил 280 (280;290) баллов, при отсутствии рецидивов - 275 (250;280), $p=0,09$. Средние

показатели остальных рецепторов, как в железах, так и в строме были приблизительно равны (табл. 18).

Таблица 18. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при рецидивах ПЭ и их отсутствии. Данные представлены в виде $Me(Q1;Q3)$.

		Рецидив ПЭ	Нет рецидива	p
ЭР-α	Железы	270 (270;270)	255 (227,5;270)	p=0,35
	Строма	260 (240;270)	230 (217,5;260)	p=0,11
ЭР-β	Железы	200 (150;200)	180 (130;200)	p=0,98
	Строма	160 (120;180)	150 (100;185)	p=0,91
ПР-А	Железы	220 (220;250)	220 (180;240)	p=0,26
	Строма	200 (180;220)	200 (180;205)	p=0,76
ПР-В	Железы	290 (290;290)	290 (282,5;290)	p=0,65
	Строма	280 (280;290)	275 (250;280)	p=0,09

Зависимость рецидивов от эпигенетического статуса гена WIF1.

Оценка взаимосвязи частоты выявления и степени метилирования гена WIF1 с рецидивами ПЭ показала, что в 12 из 14 образцов было выявлено метилирование промоторного участка гена WIF1 (рис. 30). Это составило 85,7%, тогда как при отсутствии рецидивов метилирование было выявлено – лишь в 6 (33,3%) образцах (p=0,005).

Установлено, что наличие метилирования повышает вероятность рецидивов ПЭ в 4,7 раз: OR=4,67; 95% ДИ [1,24; 17,54]; p<0,001. При рецидивах среднее число метилированных сайтов составило приблизительно – 5 (3,0;8,3), при их отсутствии - 4 (2,3;5,0) (p=0,58). В основной группе у 2-х женщин рецидивы ПЭ были

диагностированы в течение первых 6 месяцев после резектоскопии, у 12 – в течение последующих 6 месяцев. При ранних рецидивах число метилированных сайтов WIF1 составило 13 и 10, это почти в 2 раза больше, чем при более позднем их появлении – 5,0 (3,0;5,0). Однако малое число рецидивов на 1 точке динамического наблюдения не позволило нам провести оценку статистической значимости указанных различий.

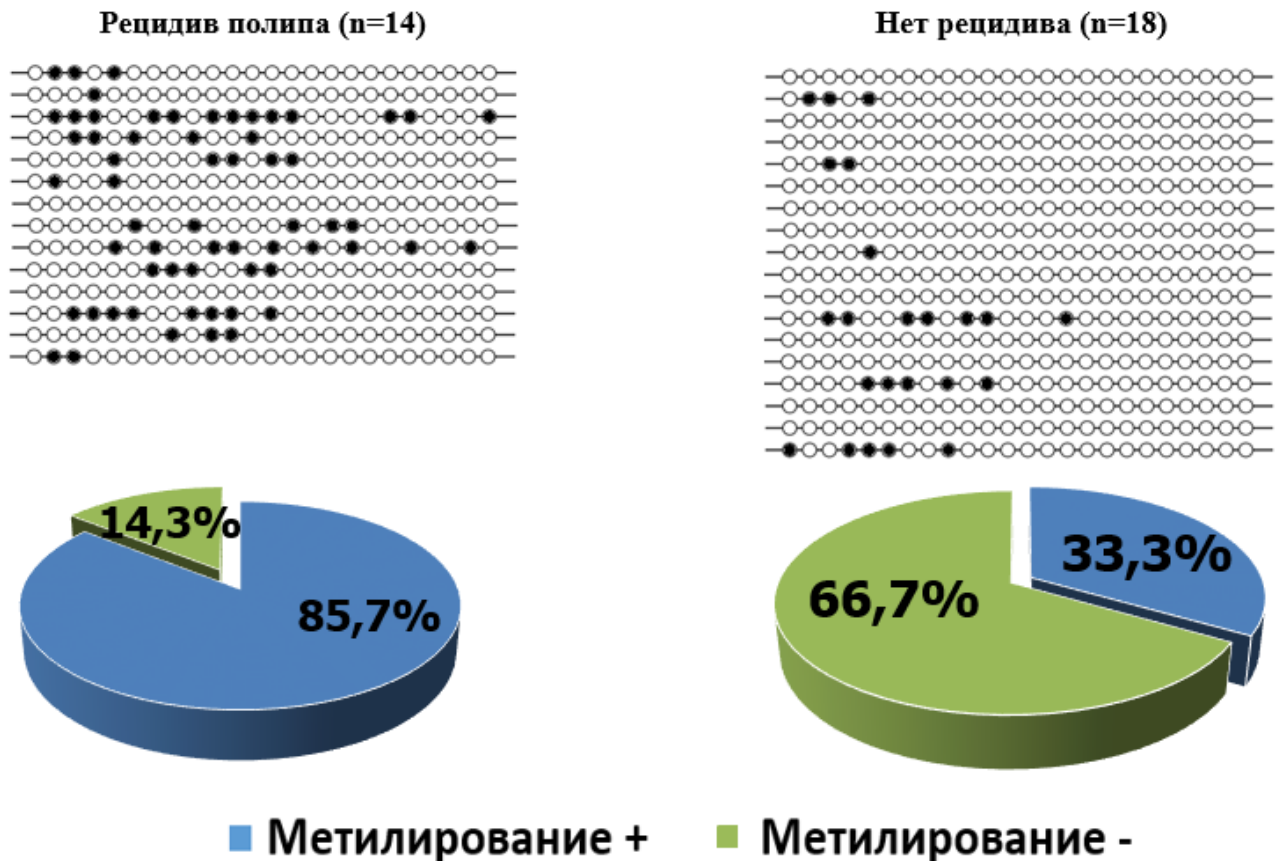


Рисунок 30. Частота рецидивов ПЭ в зависимости от метилирования гена WIF1.

Возможности прогнозирования рецидива ПЭ

На основе приведенных выше данных об ИГХ и эпигенетических особенностях ПЭ, был проведен регрессионный анализ, позволивший разработать прогностическую модель наступления рецидива ПЭ.

Формула прогностической модели:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} * 100$$

где:

- p – вероятность наступления рецидива
- e – основание натурального логарифма равное 2,718
- z – регрессионная функция, имеющая вид:

$$z = -34,6 + 0,17 * [\text{экспрессия CD105}] + 30,89 * [\text{Наличие метилирования 0/1}]$$

Для определения вероятности наступления рецидива ПЭ в представленную формулу необходимо подставить числовое значение уровня экспрессии CD105 (0-100) и наличие метилирования гена WIF1 в виде бинарного показателя (0/1). Полученное в результате расчётов значение отражает вероятность наступления рецидива в процентах. Результаты кросс-проверки продемонстрировали, что чувствительность данной формулы составляет 85,7%, специфичность - 100%, точность метода - 91,3%. Согласно проведенному ROC-анализу, площадь под кривой составила $AUC = 0,97 \pm 0,04$, что свидетельствует о высокой точности данной формулы ($p < 0,001$) (рис. 31).

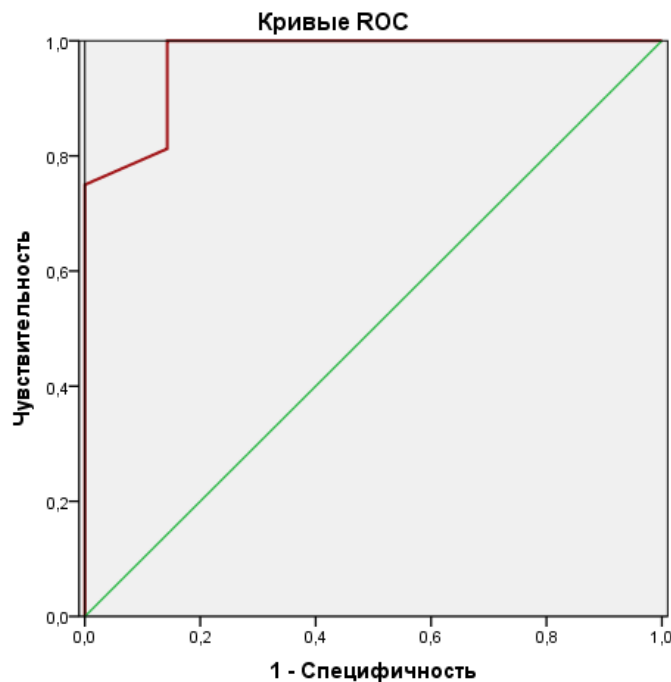


Рисунок 31. ROC-анализ, оценка диагностической значимости прогностической модели рецидивирования ПЭ.

Заключение:

В течение первого года динамического наблюдения после произведенной резектоскопии рецидив ПЭ можно ожидать у каждой пятой-шестой пациентки, в то время как на фоне воздействия ЛНГ-ВМС случаев рецидивов не наблюдалось. Это позволяет рассматривать ЛНГ-ВМС в качестве перспективного метода вторичной профилактики ПЭ. Риск рецидивов ПЭ существенно не зависит от клинико-анамнестических данных, однако значительно повышается на фоне увеличения экспрессии CD105 и аномального метилирования гена WIF1. Внедрение в клиническую практику формулы прогностической модели позволит сформировать группу женщин с высоким риском рецидивов ПЭ, снизить который возможно путем введения ЛНГ-ВМС.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

В течение последних десятилетий было проведено множество исследований, направленных на изучение фундаментальных принципов нормальной физиологии эндометрия и ее нарушениях при различной внутриматочной патологии. Наибольший интерес исследователей привлекают злокачественные и предраковые заболевания эндометрия, представляющие опасность для жизни и здоровья женщины. Поскольку для ПЭ характерна достаточно низкая частота малигнизации, их принято относить к доброкачественной патологии, в связи с чем количество научных работ, посвященных данному заболеванию существенно меньше, чем РЭ и ГЭ. Вместе с тем, известно, что ПЭ являются одной из наиболее распространённых форм внутриматочной патологии, которая значительно превышает частоту выявления онкологических и предраковых заболеваний эндометрия. Высокая распространенность ПЭ во всех возрастных группах, начиная от раннего репродуктивного и заканчивая постменопаузальным периодом, совместно со значительной частотой их манифестации в виде АМК и бесплодия, обуславливают высокую обращаемость женщин к гинекологу [26-28]. В настоящее время единственным методом терапии ПЭ является хирургическое лечение, которое, к сожалению, не предотвращает появление рецидивов, возникающих, по данным различных источников, у каждой 4-5 пациентки [5,34,134-136]. Это связано с разрозненностью и противоречивостью данных о механизмах формирования ПЭ и, как следствие, с невозможностью разработки новых методов терапии и профилактики заболевания. Таким образом, несмотря на кажущуюся безобидность, ПЭ представляют собой значимую проблему, с которой сталкивается клиницист, учитывая их высокую распространенность, отсутствие достаточно эффективных, патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики.

Одна из задач исследования заключалась в изучении частоты встречаемости ПЭ в структуре внутриматочной патологии и оценке ее изменений в возрастном

аспекте. При анализе гистологических заключений более 4000 соскобов эндометрия было установлено, что ПЭ выявляются более чем в каждом четвертом случае - 27,4%, а в структуре внутриматочной патологии их доля достигает - 58,0%. В 2,5 раза реже выявлялся ХЭ (10,4%) и в 5 раз реже – ГЭ без атипии (5,8%). Результаты по возрастной оценке продемонстрировали прогрессивное увеличение частоты выявления патологии эндометрия: с 36,4% у женщин моложе 25 лет до 58% в постменопаузе. Обращает внимание тот факт, что ПЭ доминировали во всех возрастных группах. Их частота увеличилась более, чем вдвое среди женщин в постменопаузе (45%) по сравнению с пациентками до 25 лет (21,7%). В других литературных источниках также сообщается о постепенном увеличении частоты выявления ПЭ с возрастом, однако приводятся более низкие показатели, что, вероятно, связано с различиями критериев включения пациенток в исследования. По данным ряда авторов, в возрасте 20-29 лет доля ПЭ составляет около 1%, после 30 лет отмечается рост до 5-9,3%, а в перименопаузе до 16%- 35,5% [14-16,19,22,44].

Обращает внимание, что ПЭ зачастую выявляются в сочетании с другой патологией эндометрия. Наиболее распространенной ее формой при ПЭ являлся ХЭ, который был выявлен у каждой пятой пациентки. В доступной литературе имеются сведения о схожей частоте сочетания ПЭ и ХЭ. Так, в ряде исследований сообщается, что в 23,8-27,4% случаев ПЭ формируются на фоне ХЭ, что, по мнению авторов, свидетельствует о значимости хронического воспаления, как одного из звеньев патогенеза ПЭ [24,154]. Помимо этого, в 3,4% случаев ПЭ сочетались с ГЭ без атипии и в 0,4% - с атипической ГЭ. Эти показатели согласуются с данными Торси и соавт., которые отметили сочетание ПЭ с ГЭ без атипии в 5,9% образцов эндометрия, а сочетание с атипической ГЭ - в 0,5% [23].

ПЭ имеют относительно низкую частоту малигнизации. В рамках ретроспективной оценки патоморфологических заключений соскобов эндометрия за 1 год, предраковые и злокачественные поражения в ПЭ были выявлены лишь в 0,6% образцов. Это, в целом, согласуется с литературными данными, где эти

показатели варьируют от 0,3% до 4,8%, достигая максимальных значений в постменопаузальном периоде [2,32,155-157]. Предраковые изменения в ПЭ выявлялись с одинаковой частотой во всех возрастных группах старше 25 лет. Как полагают, пик частоты РЭ, одного из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, наблюдается в постменопаузе [18,158]. По нашим данным, в этой возрастной группе частота РЭ составила 9,3%, что в 6,6 раз выше, чем в перименопаузе. Важно отметить, что единичные случаи РЭ (0,3%) были зафиксированы у женщин моложе 35 лет. Также, как и в ретроспективном исследовании, при анализе клинических характеристик пациенток, включенных в данную работу, атипические ПЭ были крайне редкой находкой (1,5%), при этом они наблюдались в относительно молодом возрасте – 40-49 лет. Полученные данные о выявлении предраковой и злокачественной патологии эндометрия указывают на важность проведения морфологической оценки состояния эндометрия не только у пациенток в постменопаузе, но и в более молодом возрасте.

Одновременно с этим представляется целесообразным отметить тот факт, что более, чем в половине (52,7%) произведенных соскобов патологии эндометрия выявлено не было. В литературных источниках можно встретить схожие данные о существенной доле отсутствия выявления гистологических признаков патологии эндометрия – 63-72% [18,159,160]. Это можно попытаться объяснить достаточно высокой частотой выполнения диагностических выскабливаний при большинстве лапароскопических операций, при неэффективных попытках экстракорпорального оплодотворения, а также с целью контроля морфологического состояния эндометрия после проведенной терапии по поводу ГЭ или ХЭ. Другой вероятной причиной этого может стать недостаточно высокая чувствительность и специфичность УЗИ, приводящей как к гипер- так и к гиподиагностике. Согласно различным литературным данным, в отношении диагностики ПЭ чувствительность УЗ-метода может варьировать от 19% до 96%, а специфичность от 53% до 100% [1,19,31,161,162].

Проведенный нами анализ диагностической точности УЗИ для верификации ПЭ показал, что этот метод обладает относительно низкой чувствительностью, поскольку он не выявил данное заболевание у каждой третьей пациентки. Специфичность УЗИ в отношении ПЭ также оказалась на недостаточно высоком уровне (76,1%) - при подозрении на ПЭ в каждом четвертом случае патоморфологом был установлен другой диагноз. Это, может быть связано с некоторой неспецифичностью УЗ-признаков заболевания, характерных, как для ПЭ, так и для ГЭ и ХЭ. С точки зрения клинициста, наиболее наглядным выражением чувствительности и специфичности метода является ПЦПР – показатель вероятности наличия заболевания, при его выявлении с помощью диагностического теста. Согласно полученным результатам, обнаружение ПЭ по УЗИ может говорить о 75,5% вероятности его гистологического подтверждения. Однако следует обратить внимание, что в отношении ПЭ диаметром менее 0,6 см, такая вероятность снижается до 56,3%, то есть каждое второе УЗ-заключение оказывается ошибочным. Низкая специфичность в этой группе пациенток свидетельствует о значительной доле (58,3%) ложноположительных результатов, что приводит к гипердиагностике ПЭ. Следствием этого могут являться необоснованные оперативные вмешательства, приводящие к травматизации эндометрия и повышающие риск возникновения ХЭ и внутриматочных синехий. Учитывая низкую чувствительность, специфичность и ПЦПР при ПЭ малых размеров можно сделать заключение, что в отношении данной патологии наблюдается как гипер- так и гиподиагностика.

Полученные данные ставят вопрос о необходимости проведения более точной диагностики внутриматочной патологии на догоспитальном этапе, а также об уточнении показаний к проведению одномоментного проведения гистероскопии с биопсией эндометрия при лапароскопических операциях, ввиду ее сопряженности с дополнительным риском интраоперационных осложнений и травматизацией эндометрия. Очевидна значимость более тщательного сбора анамнеза, с целью определения косвенных признаков наличия или отсутствия патологии эндометрия и, соответственно, снижения числа необоснованных

внутриматочных вмешательств. При выявлении ПЭ менее 0,6 см по данным УЗИ у пациенток, не предъявляющих жалобы на АМК или бесплодие, представляется целесообразным ограничиться динамическим наблюдением, или же использовать более чувствительный метод – СГГ, для определения дальнейшей тактики ведения. Напротив, отсутствие признаков ПЭ при жалобах на ОМК, ММК или при бесплодии не исключает наличие данного заболевания. Представляется крайне важным отметить, что целесообразность проведения ГС при ПЭ необходимо оценивать не только с точки зрения клинической манифестации, но также с позиции онкологической настороженности. При наличии факторов риска малигнизации, таких, как старшая возрастная группа, АМК в постменопаузе, метаболический синдром, отягощенный семейный анамнез по РЭ и при подозрении на ПЭ малых размеров по УЗИ необходимо проведение морфологической оценки эндометрия.

Одной из задач диссертационной работы являлась оценка факторов риска, которые можно охарактеризовать, как предикторы развития ПЭ у женщин. В проведенном исследовании было установлено, что наличие сопутствующего эндометриоза повышает вероятность возникновения ПЭ в 1,35 раза, а проведенная ранее полипэктомия - в 1,43 раза. Последний из этих факторов, вероятно, можно объяснить высокой частотой рецидивирования ПЭ, а причины взаимосвязи ПЭ и эндометриоза, как и патогенез этих заболеваний, в настоящее время остаются неясными. Как полагают некоторые исследователи, в основе этой связи может лежать общая для данных заболеваний гормонозависимость и измененный ангиогенез, что обуславливает повышение частоты выявления ПЭ у пациенток с эндометриозом в 2,8-3,3 раза [15,21,163-167]. Значимых различий по другим клиничко-анамнестическим параметрам, включая возраст, ИМТ, паритет, особенностям гинекологического анамнеза, а также сопутствующей соматической патологии не установлено. Необходимо констатировать, что среди отмеченных факторов риска ПЭ, модифицируемых выявлено не было.

Как известно, основными клиническими проявлениями ПЭ являются АМК, которые были выявлены у 56,9% женщин с ПЭ. В каждом 2-м случае АМК

характеризовались ОМК, в каждом третьем – ММК, реже - их комбинацией. ОМК на фоне олигоменореи во всех случаях были связаны с ГЭ, в том числе АГЭ в ПЭ. Эти результаты указывают на то, что ПЭ проявляются различными типами АМК, но возникают, как правило, на фоне регулярного ритма менструации, тогда как для ГЭ характерно чередование АМК с олигоменореей. Таким образом, характер нарушений менструального цикла может косвенно указывать на наличие той или иной патологии эндометрия.

В настоящее время отсутствует четкое представление о механизмах, провоцирующих АМК при ПЭ, и факторах, способствующих возникновению различных типов кровотечений. Общепринятая ранее теория о том, что соотношение железистого и фиброзного компонентов ПЭ оказывает существенное влияние на частоту клинической манифестации, в данном исследовании не нашла своего подтверждения - взаимосвязи гистологического типа ПЭ с частотой или характером АМК нами не установлено [8,9]. Аналогичным образом, доля клинически манифестных образцов при ПЭ различного диаметра, а также при единичных и множественных ПЭ, не имела статистически значимых различий, что согласуется с имеющимися литературными данными [21,39]. Была выявлена тенденция взаимосвязи типа АМК с числом ПЭ, однако, несмотря на то, что при множественных ПЭ доля ОМК оказалась почти в 2 раза больше, чем при единичных, статистически достоверных данных получено не было. Можно предположить, что это связано с малой выборкой множественных ПЭ, поскольку они являются относительно редким явлением. Дальнейшее исследование на большем количестве множественных ПЭ позволит уточнить достоверность этой ассоциации.

Установлено, что на частоту АМК влияет состояние прилежащего эндометрия. В частности, наличие сопутствующего ХЭ было ассоциировано с повышением вероятности возникновения АМК в 2,4 раза, что, по-видимому, связано с повреждающим действием провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов лейкоцитов на сеть микрососудов эндометрия и

сосудистую ножку ПЭ [12,24,163]. В проведенном исследовании отмечено также влияние диаметра ПЭ на тип АМК. При ПЭ больших размеров ОМК выявлялись втрое чаще, чем при малых, в то время как при малых размерах - чаще отмечались ММК. Данную закономерность можно попытаться объяснить тем, что торсионные движения крупных ПЭ способны приводить к травматизации сосудистого эндотелия, тромбозу и ишемическому некрозу. Это вызывает обширную зону повреждения сети микрососудов, и при наступлении менструации ведет к увеличению объема кровопотери [163]. ММК при ПЭ малых размеров предположительно могут быть ассоциированы с лейкоцитарной инфильтрацией эндометрия во второй фазе цикла, либо вследствие ХЭ, который нередко сопутствует ПЭ. Протеолитические ферменты лейкоцитов приводят к деструкции клеточных мембран и межклеточных связей, выбросу простагландинов, сосудистому тромбозу, ишемическому некрозу и аутолизу сосудов. Как полагают некоторые авторы, зона поражения артериол при таком механизме представляет собой микроэрозии, что проявляется скудными кровянистыми выделениями в середине цикла [8,163].

Данная теория в целом согласуется с полученными нами данными о повышении частоты АМК при сопутствующем ХЭ, а также о связи выявляемости ОМК и ММК при ПЭ разного диаметра. Однако были необходимы дальнейшие исследования для подтверждения механизмов повреждения микрососудистого русла. С этой целью нами проведено изучение структуры сосудистой стенки и сравнение морфометрических характеристик клинически манифестных и бессимптомных ПЭ.

Результаты исследования продемонстрировали связь между АМК и патологическими изменениями структуры сосудов. По сравнению с бессимптомными ПЭ, при АМК диаметр сосудов был значительно большим, а толщина сосудистой стенки, напротив, меньшей. При этом установлено, что чем больше диаметр, и чем тоньше стенка - тем выше вероятность АМК. Примечательно, что в ПЭ, выявленных на фоне ХЭ, истончение стенок и

увеличение диаметра микрососудов более выражено по сравнению с ПЭ на фоне СтП. Это может свидетельствовать о том, что длительный воспалительный процесс усугубляет патологические изменения сосудов, которые лежат в основе увеличения частоты АМК при сочетании ПЭ с ХЭ.

Расширение диаметра сосудов можно объяснить застоем в них крови, что приводит к повышению давления в микрососудистом русле и разрыву эндотелия артериол. Каким образом происходит истончение сосудистой стенки остается не вполне неясным. Согласно данным литературы, патологически расширенные сосуды эндометрия характеризуются снижением количества перицитов - клеток, несущих опорную функцию в капиллярах, и гладкомышечных сосудистых клеток, что приводит к существенному повышению ломкости сосудов и кровотечению. Эти изменения морфологической структуры микрососудов могут способствовать истончению их стенки, что и наблюдалось в данном исследовании. Очевидно, что тонкая сосудистая стенка может легко травмироваться под действием повышенного давления, приводя к возникновению АМК [96,168-172]. Данную взаимосвязь подтверждают результаты исследований, в которых сообщается о снижении числа сосудов, имеющих плотное покрытие перицитами, при АМК, что ведет к повышению хрупкости сосудов и, как следствие, к высокой вероятности их разрывов [170,176].

С целью определения вероятных причин, вызывающих структурные нарушения сосудистой ножки ПЭ был проведен корреляционный анализ морфометрических характеристик и экспрессии маркеров ангиогенеза. Выявлено, что количество сосудов находилось в прямой зависимости от экспрессии CD34. Это представляется вполне закономерным, поскольку CD34 является маркером микрососудистой плотности. Количество сосудов также находилось в прямой зависимости от уровня CD105, что свидетельствует об активации ангиогенеза, сопряженной с увеличением числа сосудов в ПЭ. При этом VEGF-A не имел значимой связи с микрососудистой плотностью, что может быть обусловлено влиянием других сигнальных путей и факторов ангиогенеза, увеличивающих число капилляров. Например, сигнальный путь Notch, который, по некоторым данным,

также активен в ПЭ, играет центральную роль в основных этапах формирования кровеносных сосудов, включая дифференцировку гладкомышечных сосудистых клеток, стабилизацию и созревание сосудов [173,174].

Для понимания механизмов возникновения АМК представляются важными полученные результаты о прямой зависимости экспрессии VEGF-A от диаметра сосуда и обратной – от толщины его стенки. Аналогичных исследований, касающихся морфометрических особенностей сосудов ПЭ и их связи с VEGF-A в доступной литературе нами обнаружено не было. Однако в ряде работ изучались нарушения структуры сосудов эндометрия при АМК, возникающих на фоне непрерывного режима локального и системного использования гестагенов [81,172]. Аналогично полученным нами результатам, авторами отмечено, что при АМК толщина сосудистой стенки меньше, чем в группе контроля, при этом между эндотелиальными клетками наблюдались «промежутки». Стоит отметить, что в отличие от нашей работы, авторы указанных исследований не использовали метод компьютерной морфометрии, а патологические изменения сосудов определялись по сниженному окрашиванию стенки сосудов антителами к CD34 и микроскопически [170,175-177]. Авторами сообщается, что патологическая структура сосудов ассоциирована с избыточной активностью VEGF-A, причем выраженность нарушений имела прямую зависимость от экспрессии VEGF-A, что согласуется с полученными нами данными [170,176].

В проведенном нами исследовании ПЭ, характеризующиеся АМК, имели тонкую сосудистую стенку и увеличенный диаметр сосуда, причем указанные изменения ассоциированы с повышением VEGF-A. Вследствие этого представляются закономерными результаты о связи VEGF-A с АМК, что проявлялось повышением экспрессии данного маркера при клинически манифестных ПЭ. Таким образом, можно сделать предположение, что высокий уровень VEGF-A является одним из факторов возникновения АМК, поскольку приводит к нарушениям структуры сосудов в ПЭ. Схожее влияние VEGF на АМК отмечали Elkilani и соавт. Они указывают, что под воздействием VEGF число

перипитов у пациенток с АМК было существенно ниже, чем в группе контроля. Следствием потери клеток, несущих опорную и барьерную функции, является повышенная ломкость сосудов и возникновение АМК [177].

Следует также отметить, что в нашем исследовании в ПЭ, выявленных на фоне ХЭ, наблюдалась повышенная экспрессии VEGF-A, что, вероятно, является причиной указанных изменений морфометрических показателей сосудов. Механизмы, индуцирующие синтез VEGF-A в ПЭ остаются до конца не ясными. Одним из возможных объяснений может служить хроническое воспаление, развивающееся в большинстве ПЭ и прилежащем эндометрии [39,82]. Согласно литературным данным, многие медиаторы воспаления оказывают проангиогенное действие и, напротив, VEGF способен индуцировать секрецию воспалительных медиаторов, рекрутинг лейкоцитов, вазодилатацию и увеличению сосудистой проницаемости, что лежит в основе воспалительного процесса [98,99]. Другим подтверждением стимулирующего влияния воспаления на ангиогенез служит гипотеза, согласно которой высокая экспрессия VEGF в различных тканях возникает в ответ на гипоксию, которая отмечается в очагах воспаления [178]. Вопросы о взаимосвязи хронического воспаления и ангиогенеза в эндометрии в научной литературе освещены недостаточно полно, однако сообщается, что ХЭ не только индуцирует ангиогенные факторы, но также может приводить к нарушению морфологии сосудов [24,38]. Так, например, в исследовании Carvalho и соавт. было установлено, что у 85,7% женщин с диагностированным ХЭ наблюдается патологическая структура сосудов эндометрия [24]. Представляется важным, что наличие сопутствующего ХЭ при ПЭ является достаточно частым явлением. В данном исследовании выявляемость ХЭ на фоне ПЭ составила 24,6%, при ретроспективной оценке гистологических заключений 19,8%, а согласно литературным данным этот показатель может достигать 23,8-27,5% [24,154]. Однако, реальная частота сопутствующего хронического воспаления может быть существенно выше, что связано с особенностями гистологической верификации данного заболевания. Ведущим морфологическим критерием ХЭ является наличие

плазматических клеток в стромальном компоненте эндометрия, однако далеко не всегда их удается выявить при световой микроскопии. Вследствие этого, дополнительными критериями данного диагноза служат очаговая или диффузная лимфоидная инфильтрация эндометрия, гиперплазия базального слоя и фиброзирование стромы, независимо от присутствия плазмоцитов. По мнению ряда исследователей, данные критерии также свидетельствуют о ХЭ, поскольку при наличии даже части гистологических признаков метод ИГХ позволяет выявить плазматические клетки и высокий уровень провоспалительных цитокинов [179,180]. Так, например, в работе Cicinelli и соавт. для выявления воспалительных изменений при ПЭ использовался более чувствительный метод – ИГХ с анализом экспрессии основного маркера ХЭ – CD138. Результаты исследования показали, что ХЭ наблюдается практически в двух третях (61,7%) случаев при ПЭ [154]. Это может свидетельствовать о том, что отсутствие гистологических признаков ХЭ при ПЭ не позволяет исключить скрытый воспалительный процесс [154]. Кроме того, к одному из наиболее значимых механизмов формирования ПЭ относят именно хроническое воспаление [8,24,38,140,179]. Наглядным доказательством воспалительного генеза ПЭ могут служить микрополипы, выявляемые при гистероскопии, которые является одним из характерных визуальных признаков ХЭ [181]. Предполагается, что микрополипы в дальнейшем могут прогрессировать в ПЭ, чему способствуют нарушенный ангиогенез и васкулопатия, возникающие вследствие длительно текущего воспаления [24,38,181]. Исходя из этой теории, до 100% ПЭ могут быть ассоциированы с ХЭ. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что длительный воспалительный процесс может способствовать индукции синтеза VEGF, нарушению морфологии сосудистой ножки ПЭ и возникновению АМК.

Помимо результатов о корреляции диаметра и толщины сосудов с клиническими и иммуногистохимическими параметрами, нами были получены сведения об отсутствии их взаимосвязи с площадью железистого и стромального компонентов, соотношение которых лежит в основе общепринятой классификации, подразделяющей ПЭ на категории в зависимости от соотношения железистого и

стромального компонентов. Необходимо отметить, что железисто-стромальное соотношение не коррелировало ни с одним из клинических, гистологических и морфометрических параметров. Полученные данные могут отражать низкую клиническую значимость классификации ПЭ, основанной на соотношении фиброзного и железистого компонента и подтверждают целесообразность использования классификации ВОЗ (2014), подразделяющей ПЭ лишь на 2 категории - доброкачественные и с АГЭ.

Анализ результатов морфометрического исследования выявил, что площадь сосудистого компонента, складывающаяся из количества сосудов, их диаметра и толщины стенки, постепенно увеличивалась – в крупных ПЭ она оказалась в 8 раз больше по сравнению с малыми полипами. Учитывая, что одной из особенностей ПЭ является наличие клубка извитых крупных сосудов [8], увеличение площади сосудистого компонента при ПЭ больших размеров с одной стороны является закономерным, а с другой может указывать на роль патологического ангиогенеза в формировании ПЭ [38,182,183].

О значимой роли ангиогенных факторов в патогенезе ПЭ могут свидетельствовать полученные результаты ИГХ-исследования. Установлено, что в образцах ПЭ определялся более высокий уровень экспрессии CD34, CD105 и VEGF-A, чем в прилежащем эндометрии СтП. Поскольку CD34 является показателем микрососудистой плотности, его высокая экспрессия в ПЭ говорит о большем числе сосудов по сравнению с прилежащим и неизменным эндометрием, что представляется закономерным, учитывая наличие сосудистой ножки. Повышение уровня CD105 может указывать на активность пролиферации сосудистого эндотелия, а, следовательно, ангиогенеза в ПЭ. Уровень VEGF-A, который является одним из важнейших индукторов ангиогенеза, также оказался выше в ПЭ по сравнению с контрольной группой. Учитывая значительное повышение экспрессии изученных маркеров по сравнению с неизменным эндометрием, можно сделать вывод о чрезмерной активности ангиогенеза при данном заболевании, что согласуется с гипотезой о его вовлеченности в патогенез

ПЭ. Аналогично полученным данным, в ряде научных работ было показано, что экспрессия VEGF-A и CD105 в ПЭ выше, чем в эндометрии здоровых женщин, что может приводить к формированию крупных сосудов и лежать в основе избыточной пролиферации эндометрия [38,40,182-185]. Представляются интересными результаты о вдвое большем уровне VEGF-A в прилежащем эндометрии по сравнению с эндометрием СтП. Можно предположить, что в окружающем ПЭ эндометрии наблюдается более высокий потенциал к сосудистому росту, что может приводить к появлению очагов избыточной васкуляризации [38,40,182-185]. Одной из возможных причин этого может служить наличие сопутствующего воспаления, что нашло отражение в повышении экспрессии VEGF-A при ХЭ. С одной стороны, это является еще одним свидетельством о взаимосвязи гипотез об ангиогенной и воспалительной природе ПЭ. С другой – указывает на то, что, принятое в настоящее время за золотой стандарт резектоскопическое удаление ПЭ с коагуляцией его основания, не оказывает влияния на окружающий эндометрий, где отмечается повышенный ангиогенный потенциал и не препятствует повторному возникновению ПЭ.

Регуляция ангиогенеза осуществляется путем сложных взаимодействий множества сигнальных путей, изучение которых получило особое развитие в последние годы, с внедрением в клиническую практику новых методов исследования. Одним из ключевых сигнальных каскадов, опосредующих повышение экспрессии различных ангиогенных факторов, включая VEGF и CD105, является Wnt-сигнальный путь [81,186,187]. Нарушения его регуляции лежат в основе не только избыточного ангиогенеза, но также пролиферации и малигнизации и отмечаются при множестве гиперпролиферативных заболеваниях [81,102-105]. В связи с этим особый интерес для нас представляло изучение фундаментальных принципов этих изменений, в частности роли эпигенетического выключения ключевого супрессора Wnt-каскада – гена WIF1. С этой целью нами был проведен анализ статуса метилирования данного гена в ПЭ и СтП.

Согласно полученным данным, практически в 2/3 ПЭ определялось эпигенетическое выключение гена WIF1, что свидетельствует об избыточной активации Wnt-сигнального пути, в то время как у пациенток без патологии эндометрия метилирования выявлено не было. В доступной литературе нами не найдено статей, посвящённых оценке влияния WIF1 на формирование ПЭ, однако имеются единичные работы, посвященные изучению эпигенетических модификаций Wnt-пути при ПЭ. Так, в исследовании Domenico и соавт. на малочисленной выборке, включающей 8 образцов ПЭ, отмечено, что в каждом третьем случае наблюдалось метилирование генов группы SFRP, которые являются важным супрессором Wnt-пути [106]. Однако в данной работе, помимо малой выборки, не проводилось сравнение с контрольной группой, что не позволяет достоверно судить о роли метилирования SFRP в генезе данного заболевания. Другим свидетельством активности Wnt-каскада при ПЭ могут являться результаты недавней работы Feng и соавт., в которой было установлено, что по сравнению с нормальным эндометрием, в образцах ПЭ наблюдается повышение экспрессии белка Wnt1 - одного из активаторов данного сигнального пути [188].

Больше информации о роли Wnt-пути в возникновении доброкачественной патологии эндометрии имеется в работах, посвященных ГЭ. В ряде исследований было выявлено метилирование различных генов-супрессоров Wnt-пути при ГЭ – SFRP, PRICKLE1, CSNK1E, SKP1, NFATC2 и ряда других [111,189]. Учитывая то, что ГЭ и ПЭ относят к числу пролиферативных заболеваний эндометрия, эти данные могут свидетельствовать в пользу гипотезы о вовлечении Wnt-каскада в генез ПЭ, что может быть сопряжено с повышением пролиферативной и ангиогенной активности в эндометрии [103]. Доказательством взаимосвязи Wnt-пути и избыточной пролиферации эндометрия при доброкачественной патологии могут служить результаты недавней работы Goad и соавт. Авторами было показано, что длительная активация Wnt-пути у нокаутных мышей приводит к значительному повышению экспрессии основного маркера пролиферации - Ki-67 и возникновению ГЭ [190].

Представляется крайне важной выявленная взаимосвязь наличия метилирования WIF1 и повышения среднего уровня CD105 в образцах ПЭ. Высокая экспрессия CD105, как маркера пролиферации сосудов, может свидетельствовать о стимулирующем влиянии патологической активации Wnt-сигнального пути на ангиогенез в ПЭ. Таким образом, можно предположить, что эпигенетические нарушения и активация ангиогенеза являются двумя взаимосвязанными механизмами, лежащими в основе формирования ПЭ. В научной литературе имеются данные, подтверждающие взаимосвязь CD105 и Wnt-сигнального каскада. Так, например, Baiк и соавт. в эксперименте на животных установили, что высокий уровень CD105 может служить активатором Wnt-пути и ряда ростовых факторов, усиливающих пролиферацию и контролирующих клеточный цикл [191]. В другом исследовании было выявлено, что β -катенин – белок, играющий одну из ключевых ролей в Wnt-каскаде, способен связываться с промотором гена, транскрибирующего CD105 и активировать его биосинтез [187]. Эти сведения позволяют предположить взаимное индуцирующее влияние Wnt-пути и CD105. Важной задачей будущих исследований станет определение причин возникновения метилирования генов, которые до настоящего времени не определены. В проведенной работе не установлено зависимости наличия метилирования, а также числа метилированных сайтов в ПЭ от состояния прилежащего эндометрия и клинико-anamнестическими данными пациенток. В исследованных ПЭ доля метилированных образцов была несколько больше при наличии сопутствующего ХЭ по сравнению с ПЭ на фоне СтП, однако статистически значимых различий установить не удалось. Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что хроническое воспаление и оксидативный стресс могут приводить к метилированию различных генов, путем активации фермента ДНК-метилтрансферазы, индуцирующего присоединение метильной группы $-CH_3$ к CpG островкам промоторных участков [192,193]. Эту гипотезу могут подтверждать результаты исследований, касающиеся патологического метилирования туморосупрессивных генов при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности при язвенном колите, пищеводе Барретта, гепатите

В и С, панкреатите и гастрите [192,193]. В доступных литературных источниках подобных исследований о воспалительном процессе в эндометрии, нами не найдено. С учетом вышесказанного, для более полного понимания патогенетических особенностей пролиферативных заболеваний эндометрия необходимо дальнейшее изучение механизмов эпигенетической регуляции, что позволит создать принципиально новые подходы к терапии.

По некоторым сведениям, важными регуляторами Wnt-сигнального пути являются также половые стероиды. При изучении патогенетических механизмов РЭ, Kiewisz и соавт. пришли к выводу, что эстрогены могут вызывать усиление пролиферативной активности и ангиогенеза посредством индукции Wnt-каскада [106]. В исследовании Feng и соавт, отмечается, что терапия гестагенами приводит к дозозависимому снижению уровня белка Wnt1, а также к повышению экспрессию Wnt-супрессоров DKK1 и FOXO1 [188]. С учетом этого, можно сделать предположение, что изменение гормональной чувствительности эндометрия способны приводить к нарушению регуляции Wnt-сигнального пути.

Как известно, одним из наиболее значимых факторов усиления пролиферативной активности, приводящей к формированию ПЭ считаются нарушения экспрессии гормональных рецепторов, однако в многочисленных научных публикациях, посвященных данной проблеме, представлены результаты, зачастую противоречащие друг другу. В проведенном исследовании нами была предпринята попытка объяснить имеющиеся противоречия на основе более детального изучения рецепторного фенотипа эндометрия с учетом особенностей экспрессии различных изоформ ЭР и ПР.

Традиционное представление о том, что эстрогены усиливают пролиферацию, а гестагены обладают супрессивным влиянием на эндометрий было сформировано еще в середине прошлого столетия и существенно пересмотрено в конце 20 века, ввиду открытия изоформ ЭР (α и β) и ПР (А и В), которые опосредуют разнонаправленное влияние гормонов на слизистую оболочку матки [72,73]. Известно, что стимуляция ЭР- α индуцирует пролиферацию слизистой

оболочки матки, а также выброс ангиогенных ростовых факторов, включая VEGF, тогда как стимуляция ЭР-β, напротив, пролиферацию подавляет [56,79,80].

Согласно первоначальной гипотезе, в ПЭ ожидалось повышение экспрессии пролиферативных рецепторов и снижение антипролиферативных, однако в проведенном нами исследовании различий уровней ЭР-α, обуславливающего пролиферацию не установлено. Тем не менее, выявленное снижение экспрессии ЭР-β в ПЭ может приводить к превалированию ЭР-α-зависимых эффектов, в частности, к усилению пролиферации и активации ангиогенеза [79,80,83,194]. Полученные нами данные согласуются с результатами работы Nachisuga и соавт., где также было выявлено снижение ЭР-β в ПЭ [67]. Кроме того, схожие изменения рецепторного фенотипа в виде снижения экспрессии ЭР-β было выявлено при других пролиферативных заболеваниях эндометрия, включая ГЭ, АГЭ и РЭ, что может косвенно свидетельствовать о потере протективного влияния, обусловленного стимуляцией β-изоформы [79,83].

Разные изоформы ПР также, как и ЭР, опосредуют различное действие на эндометрий. Индукция ПР-А вызывает апоптоз, децидуализацию, и секреторную трансформацию эндометрия, в то время, как стимуляция ПР-В, напротив, усиливает рост слизистой оболочки матки за счет активации факторов транскрипции, регуляторов клеточного цикла, пролиферации, ангиогенеза [73-78,84-86]. Исходя из этого можно предположить, что выявленное снижение ПР-А в ПЭ говорит об их относительной нечувствительности к физиологическому уровню прогестерона, а высокий уровень ПР-В способствует избыточной пролиферативной активности.

Выявленный дисбаланс рецепторов к половым гормонам наиболее наглядно продемонстрировало сравнение соотношений экспрессии пролиферативных к антипролиферативным изоформам: ЭР-α/ЭР-β и ПР-А/ПР-В. Установлено, что по сравнению с неизменным эндометрием СтП в ПЭ наблюдается превалирование экспрессии ЭР-α за счет снижения ЭР-β, что может приводить к локальной

относительной гиперэстрогении, индуцирующей пролиферацию клеток эндометрия. Схожим образом, отмечено превалирование уровней ПР-В над ПР-А, что также может усиливать пролиферативную активность.

До настоящего времени вопрос о гормональной чувствительности ПЭ является дискуссионным, однако полученные данные об экспрессии обоих подтипов, как ЭР, так и ПР в ПЭ, свидетельствует о гормонозависимой природе данного заболевания. Причем дисбаланс ЭР и ПР, отражающий избыточное пролиферативное и недостаточное супрессивное влияние на эндометрий, может приводить к активации ряда ростовых и ангиогенных факторов, и лежать в основе формирования ПЭ [2,56,58,84]. Учитывая сведения о том, что чрезмерное воздействие эстрогенов приводит к активации, а гестагенов к подавлению Wnt-каскада, выявленный нами дисбаланс рецепторов к половым стероидам, может способствовать формированию ПЭ за счет усиления эстрогенной активности, индуцирующей Wnt-сигнальный путь [65,141].

Понимание механизмов, участвующих в возникновении и рецидивировании ПЭ является одними из наиболее значимых в вопросе ведения пациенток с данным заболеванием. Имеющиеся сведения о частоте рецидивов после проведенной полипэктомии противоречивы и трудны для сравнения. Вариабельность литературных данных можно объяснить различиями включенных в исследование пациенток, методами полипэктомии, а также длительностью наблюдения. В связи с этим нами было проведено динамическое наблюдение за пациентками после резектоскопического удаления ПЭ в течение 1 года. Полученные данные продемонстрировали, что рецидив наступил в 17,1%. Это указывает на необходимость проведения повторных хирургических вмешательств практически у каждой пятой женщины.

Одной из наиболее важных задач исследования являлось выявление предикторов рецидивирования ПЭ. Проведенный анализ продемонстрировал, что единственным значимым клиничко-анамнестическим фактором,

предрасполагающим к рецидиву данного заболевания, является наличие ПЭ в анамнезе, что повышает вероятность его повторного выявления в 1,5 раза. Этот клинический параметр позволяет без дальнейшего исследования сформировать группу женщин с повышенным риском возникновения и рецидива ПЭ.

Проведенный анализ данных ИГХ-исследований позволил выявить взаимосвязь между нарушениями ангиогенеза и наступлением рецидива ПЭ. Установлено, что в образцах рецидивировавших ПЭ средний уровень CD105 был вдвое выше. Аналогичная зависимость наблюдалась в отношении пациенток, имевших полипэктомию в анамнезе. Экспрессия CD105 у таких женщин была практически в два раза выше, причем чем больше было число рецидивов в анамнезе, тем выше оказался уровень данного маркера. Поскольку CD105 экспрессируется только в процессе пролиферации сосудистого эндотелия, эти результаты свидетельствуют, что патологически активный ангиогенез может лежать в основе рецидивирования ПЭ. Значимость ангиогенного фактора подтверждается также выявлением метилирования гена WIF1 у пациенток с рецидивами. Как показали результаты бисульфитного секвенирования, в подавляющем большинстве случаев рецидивов ПЭ было выявлено метилирование WIF1. Установлено, что наличие метилирования данного гена повышает вероятность рецидива ПЭ в 4,7 раза. Можно предполагать, что эпигенетическое выключение WIF1, важного супрессора Wnt-пути, приводит к индукции данного каскада, и, как следствие, к активации пролиферации и ангиогенеза [86-88]. Данные результаты согласуются с полученными нами сведениями о взаимосвязи уровней CD105 и наличием метилирования WIF1, что, вероятно, может лежать в основе не только первичного формирования ПЭ, но и возникновения рецидивов данного заболевания.

В ПЭ, рецидивировавших в первые 6 месяцев наблюдения, число метилированных сайтов оказалось выше, чем в ПЭ с рецидивами через 12 месяцев. Учитывая это, можно предположить, что время наступления рецидива зависит от степени метилирования WIF1. Для подтверждения данной гипотезы целесообразно

проведение корреляционного анализа, однако в данном исследовании время наступления рецидива фиксировалось лишь по двум точкам - 6 и 12 месяцев. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения данной корреляции.

Как упоминалось выше, одним из индукторов Wnt-пути могут являться эстрогены, в то время как прогестерон, напротив, способен подавлять активность данного каскада [188]. Учитывая эту особенность, а также гормонозависимую природу ПЭ было сделано предположение, что на возникновение рецидивов могут влиять измененные уровни рецепторов к половым гормонам. Согласно нашим результатам, в данной группе наблюдалось некоторое увеличение уровня экспрессии ЭР- α , и ПР-В, активация которых опосредует пролиферацию эндометрия, однако статистически значимых различий установлено не было. Тем не менее, дисбаланс гормональных рецепторов может являться эффективной точкой приложения противорецидивной терапии.

В настоящее время в научной литературе имеются ограниченные сведения об использовании методов вторичной профилактики ПЭ, что свидетельствует об актуальности разработки данного направления. С этой целью нами была проведена оценка эффективности местного воздействия ЛНГ в непрерывном режиме в течение 1 года у пациенток после полипэктомии. На фоне терапии ЛНГ-ВМС не было выявлено ни одного случая рецидива, как у женщин с впервые выявленным ПЭ, так и с наличием полипэктомии в анамнезе. Это согласуется с результатами исследований, посвященных профилактике пролиферативных заболеваний эндометрия у пациенток, принимающих модулятор эстрогеновых рецепторов - тамоксифен [141,142]. Возможным механизмом, обеспечивающим протективный эффект ЛНГ, является выраженное подавление экспрессии стероидных рецепторов. При изучении уровней ЭР и ПР в эндометрии женщин, применявших ЛНГ-ВМС было выявлено, что экспрессия всех четырех исследуемых изоформ рецепторов к половым гормонам была в несколько раз ниже, чем в неизмененном эндометрии и в образцах ПЭ. Это свидетельствует о супрессивном эффекте

непрерывного воздействия гестагенов на эндометрий, делая его, практически нечувствительным к эстроген- и прогестерон-зависимым эффектам. Таким образом, предотвращается каскад реакций, приводящий к усилению пролиферации и ангиогенеза, вызывающих формирование ПЭ. Помимо этого, предполагается, что терапевтический эффект ЛНГ в виде атрофии и децидуализации слизистой матки, может быть обусловлен, как супрессией ЭР-зависимой пролиферации, так и усилением апоптоза, вследствие активации ПР [144,146,149]. Доказательством данной гипотезы могут служить сведения о снижении экспрессии Ki-67 и антиапоптотического белка bcl-2 в эндометрии под действием ЛНГ-ВМС у пациенток с ГЭ. [131].

Следует обратить внимание, что между пациентками, использовавшими ЛНГ-ВМС и не принимавшими гормональную терапию, не было установлено значимых различий по клиническим, морфологическим и молекулярно-биологическим параметрам. Это позволяет предположить, что ЛНГ-ВМС может быть использована в качестве эффективного способа профилактики рецидивов ПЭ, не зависимо от их морфологической структуры, клинической манифестации и числа рецидивов в анамнезе.

Учитывая высокий уровень метилирования гена WIF1 в образцах рецидивирующих ПЭ, возможной альтернативой ЛНГ-ВМС может стать применение препаратов, оказывающих супрессивное влияние на Wnt-сигнальный путь, а также обладающих деметилирующим эффектом. К таким препаратам относятся регуляторы клеточного роста - индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). Метаболит I3C индуцирует фосфорилирование β -катенина и ингибирует его транслокацию к ядру, таким образом предотвращает активацию канонического Wnt-каскада [195]. EGCG, как полагают, обладает способностью подавлять WNT сигнальный путь, связываясь напрямую с Wnt-белками, а также деметилируя гены-супрессоры. Согласно результатам ряда исследований, такой эффект достигается благодаря способности EGCG ингибировать ДНК-метилтрансферазу, фермент, регулирующий присоединение метильной группы к промоторным участкам генов и вызывающий эпигенетические

нарушения. Деметилирование приводит к повышению экспрессии генов, и может быть использовано в терапии различных пролиферативных заболеваний [196-197]. Учитывая это, в случае наличия противопоказаний или отказа пациентки от введения ЛНГ-ВМС в качестве меры вторичной профилактики патогенетически обоснованным может являться назначение препаратов, содержащих I3C и EGCG (индинол, эпигаллат, промисан). Однако необходимо проведение дальнейших исследований для оценки их эффективности в отношении терапии и профилактики ПЭ.

Одной из наиболее важных проблем, стоящей перед клиницистом при определении тактики ведения пациенток с ПЭ, является вопрос о необходимости проведения вторичной профилактики. Согласно проведенному проспективному исследованию, частота рецидивов ПЭ в течение 12 месяцев после оперативного лечения составляет 17,1%, что является относительно высоким показателем, однако не позволяет рекомендовать назначение ЛНГ-ВМС в качестве вторичной профилактики каждой пациентке. В связи с чем, для оптимизации тактики ведения женщин с ПЭ, необходимо выделение групп высокого риска развития рецидива. На основании полученных данных о влиянии метилирования гена WIF1 и повышения экспрессии маркера CD105 в образцах ПЭ, была составлена формула, позволяющая оценить риск рецидива данного заболевания с точностью 91,3%. С этой целью представляется целесообразным после проведения гистерорезектоскопии направлять образцы ткани ПЭ не только на гистологическое исследование, но также на ИГХ-анализ экспрессии маркера сосудистой пролиферации CD105 и бисульфитное секвенирование с определением наличия метилирования гена WIF1. Полученные результаты исследований необходимо подставить в формулу, расчёт которой позволяет определить вероятность наступления рецидива ПЭ в процентном соотношении. Использование данной формулы позволяет выделить пациенток высокого риска рецидивирования, обосновать назначение методов вторичной профилактики и таким образом, снизить число повторных хирургических вмешательств. С учетом вышесказанного, представляется

целесообразным использование ЛНГ-ВМС у женщин, не планирующих беременность, с высоким риском возникновения рецидива, а также с рецидивами ПЭ в анамнезе.

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа результатов 4059 гистологических исследований, частота выявления ПЭ удваивается от репродуктивного возраста к постменопаузе, и составляет 58% среди всех форм патологии эндометрия. Риск ПЭ возрастает при наличии эндометриоза (ОР=1,35) и ПЭ в анамнезе (ОР=1,43), при этом существенно не зависит от коморбидных состояний, включая ожирение, артериальную гипертензию и СПКЯ.
2. Полипы эндометрия у 56,9% пациенток проявляются АМК, в каждом 2-ом случае в виде обильных менструальных кровотечений, в каждом 3-ем – в виде межменструальных кровотечений на фоне регулярного ритма менструации или олигоменореи при сочетании с ГЭ. По данным морфометрического анализа ПЭ, ассоциированные с АМК, имеют более выраженные структурные нарушения сосудистой ножки, характеризующиеся увеличением диаметра сосудов и истончением их стенки, что усугубляется при сопутствующем ХЭ, существенно повышающем риск АМК (ОР=2,39).
3. Полипы эндометрия характеризуются активацией ангиогенеза, о чем свидетельствует повышение экспрессии CD34 (в 4 раза), CD105 (в 2 раза) и VEGF-A (в 4,5 раза), последний коррелирует с увеличением диаметра ($R=0,49$; $p=0,01$) и толщиной стенки сосуда ($R=0,63$; $p<0,001$). Наличие сопутствующего ХЭ можно рассматривать, как дополнительный фактор повышения уровня VEGF-A и активности ангиогенеза.
4. В ПЭ выявлен дисбаланс рецепторов к половым стероидным гормонам, характеризующийся превалированием ЭР- α -зависимых эффектов за счет снижения экспрессии ЭР- β в железах (1,4 и 1,2; $p=0,006$) и доминированием ПР-B над ПР-A, как в железах (1,2 и 1,1; $p=0,04$), так и в строме (1,4 и 1,1; $p<0,001$), что способствует индукции клеточной пролиферации эндометрия и свидетельствует о гормонозависимой природе данного заболевания.

5. В ПЭ в 61,7% случаев выявлено аномальное метилирование гена WIF1, не характерное для эндометрия стадии пролиферации, свидетельствующее об активации Wnt-сигнального пути, связанного с повышением клеточной пролиферации и дифференцировки. Степень метилирования гена WIF1 положительно коррелирует с экспрессией ангиогенного фактора CD105, не зависит от гистологического типа ПЭ и состояния прилежащего эндометрия.

6. Частота рецидивов ПЭ за 12 месячный период наблюдения составила 17,1%. Установленная взаимосвязь между риском рецидивов ПЭ и такими показателями, как исходный статус метилирования гена WIF1 (OR=4,7) и величина экспрессии CD105 позволила создать прогностическую модель расчета вероятности рецидива ПЭ (площадь под ROC-кривой $0,97 \pm 0,04$; $p < 0,001$).

7. Локальное воздействие левоноргестрела, опосредованное выраженным подавлением экспрессии всех типов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, ингибированием пролиферации железистого компонента эндометрия и децидуализацией стромы, предотвращает возникновение рецидивов ПЭ независимо от возраста пациентки, морфометрической характеристики ПЭ, состояния прилежащего эндометрия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие обильных менструальных или межменструальных кровотечений, возникающих на фоне регулярного ритма менструаций, характерно для ПЭ, тогда как их сочетание с олигоменореей патогномично для сопутствующей ГЭ.
2. УЗИ органов малого таза является информативным методом диагностики ПЭ диаметром 0,6-1,0 см (ПЦПР=75,4%) и, в особенности, ПЭ более 1,0 см (ПЦПР=90,5%). При ПЭ малого диаметра и отсутствии АМК, ввиду достаточно низкой чувствительности и специфичности метода, целесообразна динамическая оценка состояния эндометрия с целью снижения числа необоснованных внутриматочных вмешательств.
3. В течение 12 месяцев после полипэктомии у каждой 6-ой пациентки можно ожидать рецидив ПЭ. Для определения вероятности наступления рецидива заболевания целесообразно применять прогностическую модель, основанную на выявлении аномального метилирования гена WIF1 и определении уровня экспрессии CD105, которые являются значимыми предикторами рецидива ПЭ.
4. После удаления ПЭ у пациенток, не заинтересованных в реализации репродуктивной функции, независимо от возраста, морфометрической характеристики ПЭ и состояния прилежащего эндометрия эффективным методом вторичной профилактики является применение ЛНГ-ВМС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПЭ – полип эндометрия

СтП – эндометрий стадии пролиферации

ХЭ – хронический эндометрит

ГЭ – гиперплазия эндометрия

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

РЭ – рак эндометрия

АМК – аномальные маточные кровотечения

ОМК – обильные менструальные кровотечения

ММК – межменструальные кровотечения

ЭР – эстрогеновые рецепторы

ПР – прогестероновые рецепторы

ЛНГ – левоноргестрел

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ИМТ – индекс массы тела

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А

WIF1 – Wnt ингибирующий фактор 1

ИЗС – индол-3-карбинол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P) – What is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated?// Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017 Apr 1;40:89-104.
2. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z et al. The management of polyps in female reproductive organs// International Journal of Surgery. May 2017(43).
3. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, Fedida D, Fernandez H. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases// J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016 May 4;45(5):445-50.
4. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды // Акушерство и гинекология 2018 (8), 129-134.
- 5 Paradisi R, Rossi S, Scifo MC, Dall'O F et al. Recurrence of endometrial polyps. // Gynecol Obstet Invest. 2014; 78:26–32.
6. Jehn-Hsiahn Yang, Chin-Der Chen, Shee-Uan Chen, Yu-Shih Yang et al. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. // PLoS ONE 10(12): e0144857.
7. Gu F, Zhang H, Ruan S, Li J et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. // Fertil Steril. 2018 Mar;109(3):493-500.
8. Кондриков Н.И., Баринова И.В. Патология матки. Руководство для врачей // М.: Практическая медицина, 2019. 229-233С.

9. Kurman R.J. et al. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Sixth Edition. // Springer. 2014. 1261 p.
10. A. Di Spiezio Sardo, C. Di Carlo, S. Minozzi, M. Spinelli, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and metaanalysis // Hum. Reprod. Update 22 (4) (2016) 479e496 (Jun).
11. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний (руководство) // СПб.: Сотис, 1994; 479.
12. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs // WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 6. Edited by Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. 2014. Pp 133-257.
13. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F et al. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. // J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1998;5:375–378.
14. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;100:3–7.
15. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study // J Minim Invasive Gynecol. 2009;16: 465–471.
16. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization.// Hum Reprod Oxf Engl 2010;25:1959e65.
17. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC et al. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding.// Eur J Gynaecol Oncol. 2000;21:180–183.
18. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, Kucukkendirici H. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases.// Eurasian J Med. 2017 Feb;49(1):44-47

19. Mariam Abid, Atif Ali Hashmi, Babar Malik, Saroona Haroon et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. // *BMC Womens Health*. 2014 Nov 5;14:132.
20. Dreisler E, Sorensen S, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36–74 years.// *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:e1–e6.
21. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. // *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2012; 19(1): 3–10.
22. E. Dreisler, S. Sorensen, P. Ibsen, G. Lose. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):102-8.
23. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK et al. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women. // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5423-5.
24. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013. 170(1).
25. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. // FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2011;113:3–13.
26. Singh S., Best C., Dunn S et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2013;35(5): 473–79.

27. Heavy Menstrual Bleeding: NICE Clinical Guidelines, No.44. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: RCOG Press; 2007:24–27.
28. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. // Гинекология. 2018; 20 (4): 4–8.
29. Т.И. Никитина, В.Б. Осадчев, К.В. Бабков, В.М. Мухамедзянова Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение современной классификации PALM-COEIN. // Фарматека (3)2016 – С. 47-51.
30. Shikma Bar-On, MD, Alon Ben-David, Gilad Rattan, Dan Grisaru. Is outpatient hysteroscopy accurate for the diagnosis of endometrial pathology among perimenopausal and postmenopausal women? // Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 25, No. 2, pp. 160-164. 2017.
31. Dr. Sonia Gon, Dr. Tamalika Kundu, Dr. Debjani Mallick, Dr. Gayatri Ghosh A Study on Histopathological Patterns of Endometrium in Different Types of Abnormal Uterine Bleeding Among Peri And Postmenopausal Women. // Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) Volume 15, Issue 9 Ver. V (September). 2016), PP 106-111.
32. Amr K. Elfayomy, Badeea S Soliman. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. // J Obstet Gynaecol India. 2015 May;65(3):186-92.
33. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. J Minim Invasive Gynecol. 2006 Jul-Aug;13(4):260-8.
34. Kanthi J, Janu Mangala, Chithra Remadevi, Sudha Sumathy. Clinical study of endometrial polyp and role of diagnostic hysteroscopy and blind avulsion of polyp. // Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR 10 (6) (04/16): QC01-4.
35. Wendy Wolfman et al. Asymptomatic Endometrial Thickening. // SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. No. 249, May 2018
36. Sarvi F, Alleyassin A, Aghahosseini M, Ghasemi M, Gity S

Hysteroscopy: A necessary method for detecting uterine pathologies in post-menopausal women with abnormal uterine bleeding or increased endometrial thickness. // J Obstet Gynecol. 2016 Dec;13(4):183-188.

37. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? // Am J Obstet Gynecol. 2006;194:718–721.

38. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Nov 2;159(1):198-203

39. Arıci B, Cengiz H, Yas L, Özdemir IA, Keven MC. The effects of the number, location, dimension and histopathological diagnosis of endometrial polyps on laboratory and clinical findings // Gaziantep Medical Journal. 2012;18(2):90-94.

40. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. // SAGE Open Med. 2019 May 2; 7:2050312119848247.

41. Malcolm G. Munro, David Geffen. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. // Fertility and Sterility 111(4):629-640 · April 2019

42. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. // J Obstet Gynaecol Res. 2004;30(2):84-9.

43. Hatasaka H. Clinical management of the uterine factor in infertility. // Clin Obstet Gynecol 2011;54:696–709.

44. Rackow BW, Jorgensen E and Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. // Fertil Steril 2011; 95(8): 2690–2692.

45. Сухих Г.Т., Осипьянц А.И., Мальцева Л.И., Смолина Г.Р. и соавт.

Аномальное гиперметилирование генов HOXA10 и HOXA11 при бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. // Акушерство и Гинекология №12, 2015.

46. Bakour S, Gupta J, Khan K. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. // *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76: 165–168.
47. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV et al. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. // *Menopause.* 2009 Mar-Apr;16(2):293-300.
48. Saccardi C1, Gizzo S, Patrelli TS, Ancona E et al. Endometrial surveillance in tamoxifen users: role, timing and accuracy of hysteroscopic investigation: observational longitudinal cohort study. // *Endocr Relat Cancer.* 2013 Jun 24;20(4):455-62.
49. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. // *J Clin Pathol.* 1994;47(9):827-33.
50. Cleator SJ, Ahamed E, Coombes RC, Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. // *Clin Breast Cancer.* 2009;9 Suppl 1:S6-S17.
51. Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. // *Eur J Cancer.* 1996;32A(9):1464-76.
52. Polin SA, Ascher SM. The effect of tamoxifen on the genital tract. // *Cancer Imaging.* 2008 Jun 30;8:135-45
53. Pinkerton JV, Goldstein SR. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. // *Menopause.* 2010;17(3):642-53.
54. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. // *Ann N Y Acad Sci.* 2001;949:237-42.
55. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. // *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5):375-84.
56. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review// *European journal of gynecological oncology.* April 2013. 34(1):5-22.

57. Коган Е.А., Саттаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Бойко М.А., Мамиконян И.О. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе. // Акушерство и гинекология. 2014 (2), 60-66.
58. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, Ozcakil HT, Kurtul O, Baytur YB, et al. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. // Gynecol Obstet Invest. 2006;61(1):24-8.
59. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. // Maturitas. 2004;49(3):229-33.
60. Belisario MS, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IM. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. Maturitas. 2006;53(1):114-8.
61. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. // Int J Gynecol Pathol. 1996;15(4):345-8.
62. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. // Br J Obstet Gynaecol. 2003;110(9):794-8.
63. Lopes RGC, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JFD et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. // J Min Invasive Gynecol. 2007;14(3):300-3.
64. Schwartz LB, Krey L, Demopoulos R, Goldstein SR et al. Alterations in steroid hormone receptors in the tamoxifen-treated endometrium. // Am J Obstet Gynecol. 1997;176(1 Pt 1):129-37.
65. Leao RB, Andrade L, Vassallo J, Antunes A, et al. Differences in estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps and atrophic endometrium of

- postmenopausal women with and without exposure to tamoxifen. // *Mol Clin Oncol*. 2013;1(6):1055-60.
66. X. Peng, T. Li, E. Xia, C. Xia et al. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women. // Hysteroscopic Centre, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing, People's Republic of China. 2009.
67. Hachisuga T, Miyakawa T, Tsujioka H, Horiuchi S, et al. K-ras mutation in tamoxifen-related endometrial polyps. // *Cancer*. 2003;98(9):1890-7.
68. Zitao Liu, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. // *Reprod Sci*. 2010 Apr;17(4):377-83.
70. Taylor AH, Guzail M, Wahab M, Thompson JR, Al-Azzawi F. Quantitative histomorphometric analysis of gonadal steroid receptor distribution in the normal human endometrium through the menstrual cycle. // *Histochem Cell Biol*. 2005;123(4-5):463-74.
71. Vrtačnik P, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Marc J. The many faces of estrogen signaling. // *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Oct 15;24(3):329-42.
72. Eyster KM. The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. // *Methods Mol Biol*. 2016;1366:1-10.
73. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. // *Science*. 2000 Sep 8;289(5485):1751-4.
74. Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. // *J Mol Biol*. 2016 Sep 25;428(19):3831-49.
75. Rojas PA, May M, Sequeira GR, Elia A et al. Progesterone Receptor Isoform Ratio: A Breast Cancer Prognostic and Predictive Factor for Antiprogestin Responsiveness. // *J Natl Cancer Inst*. 2017 Jul 1;109(7).

76. Miyamoto T, Watanabe J, Hata H, Jobo T et al. Significance of progesterone receptor-A and -B expressions in endometrial adenocarcinoma. // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 Oct;92(3):111-8.
77. Han AR, Lee TH, Kim S, Lee HY. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B. // *Gynecol Endocrinol*. 2017 Jan;33(1):70-74.
78. Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ, Taylor RN et al. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization. // *Mol Endocrinol*. 2015 Jun;29(6):882-95.
79. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor beta: the guardian of the endometrium. *Human reproduction update*. // 2015;21(2):174-93.
80. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson S. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. // *Mol Pharmacol*. 1998;54(1):105-12.
81. Jolanta Kiewisz, Tomasz Wasniewski and Zbigniew Kmiec. Participation of WNT and β -Catenin in Physiological and Pathological Endometrial Changes: Association with Angiogenesis. // *Biomed Res Int*. 2015;2015:854056.
82. Winuthayanon W, Hewitt SC, Orvis GD, Behringer RR, Korach KS. Uterine epithelial estrogen receptor alpha is dispensable for proliferation but essential for complete biological and biochemical responses. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:19272–19277.
83. Bottner M, Thelen P, Jarry H. Estrogen receptor beta: tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; 139:245-51.
84. J.F.Strauss, R.L.Barnieri. Yen & jaffe's reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management, seventh edition. // Philadelphia: Elsevier; 2019. 115-121.

85. Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Dian D, et al. Steroid receptors ERalpha, ERbeta, PR-A and PR-B are differentially expressed in normal and atrophic human endometrium. // *Histol Histopathol.* 2007;22(2):169-76.
86. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK (2005) Endometrial cancer. // *Cell Tissue Res* 322(1): 53-61.
87. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. // *BJOG.* 2019 Jun;126(7):936-943. doi: 10.1111/1471-0528.15579. Epub 2019 Jan 25.
88. May FE. Novel drugs that target the estrogen-related receptor alpha: their therapeutic potential in breast cancer. // *Cancer Manag Res.* 2014; 23:225–252.
89. Wu SP, DeMayo FJ. Progesterone Receptor Signaling in Uterine Myometrial Physiology and Preterm Birth. // *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:171-190.
90. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J et al. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. // *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1249-53.
91. Maia H Jr, Barbosa I, Marques D, Calmon LC et al. Hysteroscopy and transvaginal sonography in menopausal women receiving hormone replacement therapy. // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996 Nov;4(1):13-8.
92. Elliott J, Connor M, Lashen H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:1112–1119.
93. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):390-6.
94. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H et al. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. // *Maturitas* 2005;50:231-236.

95. Zhang J, Song H, Lu Y, Chen H et al. Effects of estradiol on VEGF and bFGF by Akt in endometrial cancer cells are mediated through the NF- κ B pathway. // *Oncol Rep.* 2016 Aug;36(2):705-14.
96. Donoghue JF, McGavigan CJ, Lederman FL, Cann LM et al. Dilated thin-walled blood and lymphatic vessels in human endometrium: a potential role for VEGF-D in progestin-induced break-through bleeding// *PLoS ONE*, Vol. 7(2), e30916, 2012.
97. H. Erinanc, E. Toprak. Increased expression of nestin and VEGF in endometrial polyps: an immunohistochemical study. // Epub July 1, 2016; Published July 15, 2016 *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(7):7458-7463
98. Lai T, Vlahos N, Shih I, Zhao Y. Expression Patterns of VEGF and Flk-1 in Human Endometrium during the Menstrual Cycle// *J Reprod Infertil.* 2015;16(1):3-9.
99. Shaik-Dasthagirisahab YB, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Potalivo G, Caraffa A et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Mast Cells and Inflammation// *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* Vol 26, Issue 2. 327–335.
100. И.В. Смирнов, И.В. Грязева, М.П. Самойлович, В.Б. Климович
Эндоглин (CD105) – мишень визуализации и анти-ангиогенной терапии злокачественных опухолей. *Вопросы онкологии*, 2015. Том 61, № 6
101. Kukreja I, Kapoor P, Deshmukh R, Kulkarni V. VEGF and CD 34: A correlation between tumor angiogenesis and microvessel density-an immunohistochemical study. // *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013 Sep;17(3):367-73
102. Xie J et al. Norcantharidin inhibits Wnt signal pathway via promoter demethylation of WIF-1 in human non-small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2015; 32(5): 145.
103. Есенеева Ф.М., Шалаев О.Н., Оразмурадов А.А., Радзинский В.Е., Куулар А.А., Киселев В.И., Салимова Л.Я. Wnt-сигнальный путь при миоме матки. // *Мать и Дитя в Кузбассе №2 (69), 2017.*

104. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. // *Акушерство и гинекология* 1(19) 2018. С. 18-26.
105. Khalil H et al. Aging is associated with hypermethylation of autophagy genes in macrophages. // *Epigenetics*. 2016; 11(5): 381-388.
106. Di Domenico M, Santoro A, Ricciardi C, Iaccarino M et al. Epigenetic fingerprint in endometrial carcinogenesis: the hypothesis of a uterine field cancerization. // *Cancer Biol Ther*. 2011 Sep 1;12(5):447-57. Epub 2011 Sep 1.
107. D. S. Yee, Y. Tang, X. Li. The Wnt inhibitory factor 1 restoration in prostate cancer cells was associated with reduced tumor growth, decreased capacity of cell migration and invasion and a reversal of epithelial to mesenchymal transition. // *Molecular Cancer*. - 2010. - Vol. 9. - P. 162 - 165.
108. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Байрамова Г.Р., Бабкина И.О и соавт. Метилирование гена WIF-1 при цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях. // *Акушерство и гинекология* №5; 2017. С.114-123.
109. A. L Delmas. WIF1 is a frequent target for epigenetic silencing in squamous cell carcinoma of the cervix // *Carcinogenesis*. - 2011. - Vol. 32, № 11. - P. 1625 - 1633.
110. Deng, X., Hou, C., Wang, H., Liang, T., Zhu, L. Hypermethylation of WIF1 and its inhibitory role in the tumor growth of endometrial adenocarcinoma. // *Molecular Medicine Reports* 16.5 (2017): 7497-7503.
111. Wu Xihai, Miao Jilan, Jiang Jingyan, Liu Fangmei. Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217:161-166.
112. Meng Hua Tao, Jo L. DNA methylation in endometrial cancer. // *Epigenetics* : official journal of the DNA Methylation Society. 5. 491-8. 10.4161/epi.5.6.12431.
113. van der Horst PH, Wang Y, Vandenput I, Kühne LC et al. Progesterone inhibits epithelial-to-mesenchymal transition in endometrial cancer. // *PLoS One*. 2012;7(1):e30840.

114. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A. et al. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography: Is Sonohysterography Always Necessary? // *Ultrasound Q*. 2018 Dec;34(4):272-277.
115. Namazov A, Gemer O, Bart O, Cohen O, et al. Effect of Menopausal Status on the Diagnosis of Endometrial Polyp. // *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Jul;41(7):926-929.
116. Shiva M, Ahmadi F, Arabipour A, Oromiehchi M. Accuracy of Two-Dimensional Transvaginal Sonography and Office Hysteroscopy for Detection of Uterine Abnormalities in Patients with Repeated Implantation Failures or Recurrent Pregnancy Loss. // *Int J Fertil Steril*. 2018 Jan;11(4):287-292.
117. Bingol B, Gunenc MZ, Gedikbasi A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. // *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:111–7.
118. Wanderley MD, Álvares MM, Vogt MF, Sazaki LM. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. // *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Oct;38(10):506-511. Epub 2016 Oct 21.
119. Vathanan V, Armar NA. A Comparative Observational Study of the Use of Saline Uterine Hydrosonography for the Diagnosis and Assessment of Uterine Cavity Lesions in Women. // *Int J Reprod Med*. 2016;2016:9317194.
120. Vitner D, Filmer S, Goldstein I, et al. A comparison between ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathology. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;171:143–5.
121. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н. и др. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. // *Гинекология*. 2018; 20 (2): 14–18.
122. Bar-On S, Ben-David A, Rattan G, Grisaru D. Is outpatient hysteroscopy accurate for the diagnosis of endometrial pathology among perimenopausal and postmenopausal women? // *Menopause*. 2018 Feb;25(2):160-164.
123. Ceci O, Bettocchi S, Pellegrino A, Impedovo L et al. Comparison of hysteroscopic and hysterectomy findings for assessing the diagnostic accuracy of office hysteroscopy. *Fertil Steril* 2002;78: 628-631.

124. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathology in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. // *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:839-843.
125. Anioł M, Dec G, Wojda K, Sieroszewski P. Usefulness of saline infusion sonohysterography and feeding artery imaging in endometrial polyp diagnosis. // *Ginekol Pol.* 2017;88(6):285-288.
126. Endometrial polyps. National Guideline approved by The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology. // *Nordic federation of Societies of Obstetrics and Gynecology*, 2015.
127. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. // *The Obstetrician & Gynaecologist* 2012;14:33–38.
128. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. // *Mayo Clin Proc.* 2019 Feb;94(2):326-335.
129. S. Salim, H. Won, E. Nesbitt-Hawes, N. Campbell, J. Abbott, Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 18 (5) (2011) 569e581 (Sep-Oct).
130. Venturella R, Miele G, Cefalì K, Lico D et al. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan;26(1):143-147.
131. Chowdary P, Maher P, Ma T, Newman M, Ellett L, Readman E. The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Dec 24.
132. Kogan L, Dior U, Chill HH, Karavani G, Revel A, Shushan A, Simon A. Operative hysteroscopy for treatment of intrauterine pathologies does not interfere with later endometrial development in patients undergoing in vitro fertilization. // *Archives of gynecology and obstetrics.* 2016;293(5):1097–100
133. Рудакова Е.Б., Кононов А.В., Акулинина И.Н. Клинико-морфологические параллели между рецепторным статусом полипов эндометрия и частотой

возникновения рецидивов после применения гормонального лечения. //

Гинекология, 2001 №6 (3) Страницы: 21-23.

134. Henriquez DD, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. // *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14: 59–63.

135. AlHilli MM, Nixon KE, Hopkins MR, Weaver AL et al.

Long-Term Outcomes After Intrauterine Morcellation vs Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps. // *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(2):215–21.

136. Yang J-H, Chen C-D, Chen S-U, Yang Y-S, Chen M-J (2015) Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. // *PLoS ONE* 10(12).

137. Preutthipan S, M.D., and Yongyoth Herabutya. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. // *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):705-9.

138. Gao W, Zhang L, Li W, Li J, Wang W, et al. Three-year follow-up results of polypectomy with endometrial ablation in the management of endometrial polyps associated with tamoxifen in Chinese women. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 62–65.

139. Nappi L, Sorrentino F, Angioni S, Pontis A et al. Feasibility of hysteroscopic endometrial polypectomy using a new dual wavelengths laser system (DWLS): preliminary results of a pilot study. // *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jan;295(1):3-7.

140. Лысенко О.В. Аденокарцинома и полипы эндометрия в постменопаузальном возрасте: баланс цитокинов, продукция SFAS-лиганда и противорецидивная терапия. // *Акушерство и гинекология, вестник ВГМУ*, 2014, Том 13, №3

141. Wan Y.L. Holland C. The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: A systematic review. // *Climacteric*, 14:622-632, (2011).

142. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 9;(12):CD007245.

143. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. // *Am J Surg Pathol.* 2007;31(7):988-98.
144. I. D. Gallos. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130 (1). – P. 58-63.
145. Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., Могиревская О.А., Силакова А.В., Касян В.Н. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы. // *Акушерство и гинекология* (6) 2011 – С.64-69.
146. Шигорева, Т. В. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия: дис. канд. мед. наук: 14.00.01: защищена 11.11.08 // – М., 2008. – 208 с.
147. Hejmadi RK, Chaudhri S, Ganesan R, Rollason TP. Morphologic changes in the endometrium associated with the use of the mirena coil: a retrospective study of 106 cases. // *Int J Surg Pathol.* 2007;15(2):148-54.
148. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S93-8.
149. Orbo A, Arnes M, Pettersen I, Larsen K. et al. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Nov;89(11):1438-46.
150. Baak, J. P. EIN and WHO94. Considering the classification of endometrial hyperplasia / J. P. Baak, G. L. Mutter // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 1–6.
151. A. B. Vereide. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel

and systemic medroxyprogesterone // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91 (3). – P. 526-533.

152. Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progestin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. // *Hum Reprod.* 1998;13(5):1210-7.

153. Weng M, Li L, Feng S, Xie M, Hong S. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on endometrial estrogen and progesterone receptors in patients with endometrial hyperplasia. // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2012 Sep;32(9):1350-4.

154. Cicinelli E, Bettocchi S. Chronic endometritis: a common disease hidden behind endometrial polyps in pre-menopausal women. First evidence from a case-control study. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan 29. pii: S1553-4650(19)30056-1.

155. Julia Marques da Rocha de Azevedo, Ligia Marques da Rocha et al. Endometrial polyps: when to resect? // *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar;293(3):639-43.

156. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89:992–1002.

157. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. // *Am J Obstet Gynecol* 2009;

158. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2, ч.2. – С. 202–206.

159. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. // *J Midlife Health* 2013; 4: 216-20.

160. Kucur SK, Sencan H, Yuksel KB, et al. Evaluation of endometrial biopsy results in our clinic; analysis of 744 cases. // *Zeynep Kamil Tıp Bulteni* 2014; 45: 146-50.

161. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, Saber W. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? // *Fertil Steril.* 2011; 95(1): 272-276.

162. Krampfl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(7): 616-622.
163. Fritz, M. A., and L. Speroff. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* // 8th ed.LWW. 2010.
164. Zheng QM, Mao HI, Zhao YJ, Zhao J et al. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. // *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Sep 17;13:103.
165. Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y, et al. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. // *Fertil Steril.* 2011;
166. Abd El Fattah EA. Uterine Cavity Abnormalities in Patients with Endometriosis in Alexandria: A Diagnostic Test Accuracy Study.// *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:5869028.
167. DE Oliveira R1, Adami F, Mafra FA, Bianco B, Vilarino FL, Barbosa CP. Causes of endometriosis and prevalent infertility in patients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy. // *Minerva Ginecol.* 2016 Jun;68(3):250-8.
168. Stephanie R, Labied S, Blacher S, Frankenne F, Munaut C, et al. (2007) Endometrial vessel maturation in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time.// *Hum Reprod* 22: 3084–3091.
169. Hickey M, Dwarte D, Fraser IS (2000) Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. // *Hum Reprod* 15: 1509–1514.
170. Andersson E, Zetterberg E, Vedin I, Hultenby K, Palmblad J, Mints M. Low pericyte coverage of endometrial microvessels in heavy menstrual bleeding correlates with the microvessel expression of VEGF-A// *Int J Mol Med.* 2015 Feb;35(2):433-8.
171. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. // *Hum Reprod Update.* 2016 Jun;22(4):497-515.

172. Kayisli UA, Basar M, Guzeloglu-Kayisli O, Semerci N, Atkinson HC, Shapiro J, Summerfield T, Huang SJ, Prella K, Schatz F et al. Long-acting progestin-only contraceptives impair endometrial vasculature by inhibiting uterine vascular smooth muscle cell survival. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:5153–5158.
173. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A et al. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. // *Cytokine*. 2014 Oct;69(2):165-79.
174. Cobellis L, Caprio F, Trabucco E, Mastrogiacomo A. et al. The pattern of expression of Notch protein members in normal and pathological endometrium. // *J Anat*. 2008 Oct;213(4):464-72.
175. Dulmovits BM and Herman IM. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. // *Int J Biochem Cell Biol* 2012 Nov 28;44(11):1800-12.
176. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E, Blomgren B, Falconer C, Rogers R et al. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia// *Fertil Steril* 2007(88): 691-697.
177. Elkilani OA, Soliman MA. Angiogenesis mediators in women with idiopathic heavy menstrual bleeding// *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Mar;136(3):280-284.
178. Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. // *Menopause*. 2011 Apr;18(4):408-11.
179. Шуршалина, А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Шуршалина Анна Владимировна. – М., 2007. – 280 с.
- 180 Гомболевская Н.А., Бурменская О.В., Демура Т.А., Марченко Л.А., и соавт. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. // *Акушерство и гинекология* (11) 2013 – С.35 – 41.
181. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al (2005) Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. // *Hum Reprod* 20:1386–1389.

182. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.

The effect on angiogenesis of endometrium after transcervical resection of polyp. // Journal of Sichuan University. Medical science edition 2010 Sep;41(5):854-7.

183. Maia H Jr, Casoy J, Pimentel K, Correia T et al. Effect of oral contraceptives on vascular endothelial growth factor, Cox-2 and aromatase expression in the endometrium of uteri affected by myomas and associated pathologies. // Contraception. 2008 Dec;78(6):479-85.

184. Peres GF, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN, Leite NJ, Elias LV, Domingues MAC et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP-2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type I // Onco Targets Ther. 2018 Jul 9;11:3949-3958.

185. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А.

Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия – пиноподий, LIF, VEGF-A, Клаудина-5 // Акушерство и гинекология 2013 (8), 40-45.

186. Bin Ma and Michael O. Hottiger. Crosstalk between Wnt/ β -Catenin and NF- κ B Signaling Pathway during Inflammation. // Front Immunol. 2016; 7: 378. China, Switzerland.

187. Calvo-Sánchez MI, Fernández-Martos S, Carrasco E, Moreno-Bueno G. Et al. A role for the Tgf- β /Bmp co-receptor Endoglin in the molecular oscillator that regulates the hair follicle cycle. // J Mol Cell Biol. 2019 Jan 1;11(1):39-52.

188. Feng M, Zhang T, Ma H. Progesterone ameliorates the endometrial polyp by modulating the signaling pathway of Wnt and β -catenin via regulating the expression of H19 and miR-152. // J Cell Biochem. 2019; p1-11.

189. Marichereda V.G., Bykova N.A., Bubnov V.V., Manasova G.S et al.

- The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium. // *Exp Oncol* 2018 (40), 2, p109–113
190. Goad J, Ko YA, Kumar M, Jamaluddin MFB et al. Oestrogen fuels the growth of endometrial hyperplastic lesions initiated by overactive Wnt/ β -catenin signalling. // *Carcinogenesis*. 2018 Sep 21;39(9):1105-1116. doi: 10.1093/carcin/bgy079.
191. June Baik, Alessandro Magli, Naoyuki Tahara, Scott A. Swanson et al. Endoglin integrates BMP and Wnt signalling to induce haematopoiesis through JDP2. // *Nat Commun*. 2016 Oct 7;7:13101.
192. O'Hagan HM, Wang W, Sen S, Destefano Shields C et al. Oxidative damage targets complexes containing DNA methyltransferases, SIRT1, and polycomb members to promoter CpG Islands. // *Cancer Cell*. 2011;20:606–19.
193. Niwa T, Ushijima T. Induction of epigenetic alterations by chronic inflammation and its significance on carcinogenesis. // *Adv Genet* 2010;71: 41–56.
194. De Francesco EM, Pellegrino M, Santolla MF, Lappano R. GPER mediates activation of HIF1 α /VEGF signaling by estrogens. // *Cancer Res*. 2014 Aug 1;74(15):4053-64.
195. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика.// – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА_М», 2010, с.
196. Ren-You Gan, Hua-Bin Li et al. Absorption, Metabolism, Anti-cancer Effect and Molecular Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG): An Updated Review // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Apr 13;58(6):924-941.
197. Won Jun Lee, Joong-Youn Shim, Bao Ting. Mechanisms for the Inhibition of DNA Methyltransferases by Tea Catechins and Bioflavonoids. // *Mol Pharmacol*. 2005 Oct;68(4):1018-30.