

Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Ищенко А.И.

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ВОЗРАСТА: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Бабурин Дмитрий Валерьевич, ассистент каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: dr.baburin@gmail.com

Цель исследования — выявить наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска возникновения и прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста с учётом их важности на основе статистического анализа.

Методы. На основании проведённого корреляционного анализа Спирмена и определения степени зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от клинико-анамнестических и диагностических факторов риска (показатель отношения рисков (ОР) по группам) получены коэффициенты для математической модели, позволяющей с использованием метода бинарной логистической регрессии прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

Результаты. Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p < 0,05$), являются (по степени значимости): рецидивирование гиперпластического процесса эндометрия, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с цветовым доплеровским картированием, синдром поликистозных яичников, патологические образования яичников, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2-го типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощённость онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.

Заключение. Тактика ведения и лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия должна базироваться на определении степени риска прогрессирования патологических процессов и развития злокачественной трансформации эндометрия.

Изучение индивидуального прогнозирования рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия на современном этапе приобретает всё большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза рационального плана лечения и проведения диспансерного наблюдения.

Полученные в ходе нашей работы результаты позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия. Получены коэффициенты для создания достоверной математической модели. Используя метод бинарной логистической регрессии, можно рассчитать степень риска развития рака и выбрать эффективную тактику ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

Ключевые слова: гиперпластический процесс эндометрия; гиперплазия эндометрия; рак эндометрия; факторы риска; перименопауза.

Для цитирования: Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(4): 201—207. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-201-207>

Baburin D.V., Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kudrina E.A., Ishchenko A.I.

HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN OF PERIMENOPAUSAL AGE: CLINICAL ASPECTS OF THE PROBLEM

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the study is to identify the most significant clinical and anamnestic risk factors for the onset and progression of endometrial hyperplastic processes and the development of malignant transformation of endometrium in women of perimenopausal age, with taking into account their importance on the basis of statistical analysis.

Methods. Based on Spearman's correlation analysis and determination the degree of dependence of the development of endometrial cancer (from 0 to 1) on clinical-anamnestic and diagnostic risk factors (risk ratio (RR) in groups), there were obtained coefficients for a mathematical model allowing with the use of the binary logistic regression method predict the risk of the appearance of endometrial cancer.

Results. The most clinically and statistically significant risk factors for the progression of the pathological process of the endometrium, having a high RR (greater than 1) and a confidence interval of 95% ($p < 0.05$), are (in the order of significance): recurrence of the endometrial hyperplastic process, obesity, the pronounced blood flow in Ultrasound with color Doppler mapping, polycystic ovary syndrome, abnormal ovarian formations, infertility (primary and secondary), type 2 diabetes mellitus, combined uterine pathology (myoma and/or adenomyosis), hereditary predisposition to cancer development, hypertension, age of 50 years and older.

Conclusion. The tactics of the management and treatment of patients with hyperplastic endometrial processes should be based on the detection of the degree of the risk of the progression of pathological processes and the development of the malignant transformation of the endometrium. The study of the individual prognosis of endometrial cancer in patients with hyperplastic endometrial processes currently is becoming increasingly important due to the need to construct a rational treatment plan of the management and performing the follow-up dispensary observation on the basis of a scientifically justified forecast. Results obtained during our work allowed us identify statistically significant risk factors for the development of endometrial cancer. There were obtained coefficients for the creation a reliable mathematical model. With the use of the method of binary logistic regression, it is possible to calculate the risk of developing cancer and choose an effective management tactic for patients with hyperplastic endometrial processes at the perimenopausal age.

Key words: *hyperplastic process of endometrium; endometrial hyperplasia; endometrial cancer; risk factors; perimenopause*

For citation: Baburin D.V., Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kudrina E.A., Ishchenko A.I. Hyperplastic processes of endometrium in women of perimenopausal age: clinical aspects of the problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(4): 201—207. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-201-207>

For correspondence: Dmitry V. Baburin, MD, PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: dr.baburin@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.09.2017

Accepted 31.10.2017

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии ввиду высокой частоты встречаемости (в структуре гинекологической заболеваемости ГПЭ составляют 5—40%), возможности рецидивирования и малигнизации [1, 2].

Наиболее часто ГПЭ выявляют у женщин в перименопаузальном периоде [3]. Особую значимость приобретают вопросы онкологической трансформации эндометрия у больных перименопаузального возраста.

Рак эндометрия в последние годы занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивной системы после рака молочной железы. В России за последние 10 лет заболеваемость увеличилась с 119,9 до 171,1 случая на 100 тыс. населения и составляет 7,1% от общей онкологической заболеваемости в России [4].

По данным ряда авторов, в 70% случаев раку тела матки предшествуют гиперпластические процессы эндометрия, а в 30—79% случаев в течение 1—3 лет атипическая гиперплазия эндометрия переходит в рак [1, 5].

Так, в исследованиях L.C. Horn и соавт. риск трансформации простой гиперплазии в атипическую составил около 10,5%, а в рак эндометрия — 2% [6].

Отмечается высокая частота сосуществования атипичной гиперплазии и фокусов аденокарциномы эндометрия, которая при тщательном гистологическом исследовании операционного материала составила до 27% [7].

Изучение индивидуального прогнозирования рака эндометрия у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия на современном этапе приобретает всё большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза рационального плана лечения и проведения диспансерного наблюдения.

В настоящее исследование были включены пациентки перименопаузального возраста (191 женщина 45—55 лет), направленные в 2013—2016 гг. на лечение в гинекологические отделения: клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва и ГКБ № 53 г. Москвы.

Средний возраст больных составил $47,3 \pm 4,4$ года. Критериями включения в исследование явились перименопаузальный возраст и морфологически верифицированные случаи патологического процесса эндометрия. Критериями исключения были тяжёлая экстрагенитальная патология (декомпенсированные сердечно-сосуди-

стые заболевания, тяжёлый сахарный диабет, почечная и печёночная недостаточность, острый тромбофлебит), злокачественные процессы (кроме рака эндометрия), патологические образования яичников.

Морфологическая верификация гиперпластических процессов эндометрия — заключительный и наиболее значимый этап в выявлении заболевания.

Для морфологической диагностики всем пациенткам с подозрением на патологический процесс эндометрия на первом этапе проводили аспирационную биопсию эндометрия, при получении отрицательного результата (отсутствие рака эндометрия) дополнительно проводилась офисная гистероскопия.

Аспирационная биопсия эндометрия — адекватный первый шаг при подозрении на патологический процесс эндометрия.

R.S. Guido и соавт. утверждают, что аспирационная биопсия эндометрия, проведённая с целью выявления рака эндометрия, эффективна при опухолевом поражении более чем 50% поверхности эндометрия [8].

Если при проведении аспирационной биопсии у женщин с подозрением на гиперпластический процесс или рак эндометрия получен отрицательный результат, целесообразно в дальнейшем проведение гидросонографии или гистероскопии [9].

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

В нашем исследовании выявлена зависимость между возрастом пациенток 50 лет и старше и риском развития рака эндометрия. Следует отметить, что результаты другого исследования, в которое вошли более

1000 женщин пременопаузального возраста с верифицированным гиперпластическим процессом эндометрия, опубликованные в одном из авторитетных медицинских изданий — *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [10], свидетельствуют о статистически значимой взаимосвязи возраста женщины старше 45 лет и риском развития гиперплазии эндометрия.

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей у обследованных больных в зависимости от вида патологического процесса эндометрия провели тщательный анализ полученных клинических показателей в сравниваемых группах пациенток.

Анализ наследственной отягощённости пациенток выявил повышенную частоту встречаемости злокачественных заболеваний (в том числе и опухолей репродуктивной системы) у ближайших родственников по материнской линии среди пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и раком эндометрия по сравнению с женщинами с гиперплазией без атипии и женщинами контрольной группы. Наибольший показатель отношения рисков (ОР) наследственной онкологической отягощённости оказался у больных 4-й группы (ОР 3,71), а наиболее низкий — во 2-й группе (ОР 0,72; $p < 0,05$). Согласно данным многочисленных публикаций [11], опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречались у четверти пациенток с заболеваниями эндометрия.

Ряд исследований свидетельствуют, что имеет место стойкая взаимосвязь риска развития рака эндометрия и аутосомно-доминантного генетического заболевания — наследственного неполипозного колоректального рака (синдром Линча) [12]. В связи с этим женщин, имеющих семейный анамнез данного заболевания, многие исследователи рекомендуют включать в группу прицельного скрининга на предмет выявления патологического процесса эндометрия [13].

Однако другим исследователям [14] не удалось обнаружить доказательств наследственного фактора в развитии рака эндометрия среди женщин, не имевших собственного онкологического анамнеза.

Показатели ОР инфекционных заболеваний, перенесённых пациентками в детстве, не позволили выявить клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия ($p > 0,05$).

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание — это гипертоническая болезнь (87, или 45,5% пациенток), частота которой возрастает от 1-й группы (6, или 18,8%) к 4-й группе (14, или 61%). Аналогичная тенденция к увеличению частоты отмечена при сахарном диабете 2-го типа: в 1-й группе — у 2(6,3%), во 2-й группе — у 11(13,6%), в 3-й группе — у 10(18,2%), в 4 группе — у 7(30,4%) ($p < 0,05$). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни отношения рисков имели место при гипертонической болезни (ОР 3,25) и

сахарном диабете (ОР 4,87), что обусловило их выбор в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

При исследовании частоты ожирения отмечена стойкая тенденция к её увеличению в ряду от 1-й к 4-й группе: средние индексы массы тела в группах пациенток составили соответственно $24,8 \pm 5,0$; $25,01 \pm 3,3$; $27,6 \pm 4,3$ и $28,3 \pm 4,9$; показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 4-й группы и составил 11,13 ($p < 0,05$).

Возрастное снижение интенсивности обменных процессов в перименопаузальном возрасте происходит на фоне неизменяющегося пищевого поведения, что вносит значимый вклад в увеличение индекса массы тела и приводит к возможному появлению признаков перименопаузального метаболического синдрома [15].

Важно отметить, что триада: сахарный диабет, гипертоническая болезнь и ожирение отмечена многими исследователями как фактор риска возникновения гиперпластических и злокачественных процессов эндометрия [1, 16].

Согласно данным обзорного исследования, проведённого в 2012 г. А.А. Armstrong и соавт. [17], и одного метаанализа [18], а также материалам обзорного исследования Нью-Йоркской академии наук [19], установлено, что риск развития рака эндометрия возрастает в 2 раза у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа.

В исследовании G. Balbi и соавт. [20], опубликованном в журнале «*Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*» в 2012 г., доказана статистически значимая независимая связь артериальной гипертензии и риска развития гиперплазии эндометрия.

Однако данные исследования М. Epplein и соавт. [21], основанного на статистической обработке данных более 440 случаев комплексной и атипической гиперплазии эндометрия, не позволили выявить связи между сложной гиперплазией эндометрия и такими факторами риска, как артериальная гипертония и сахарный диабет.

Индекс массы тела является ведущим фактором риска гиперплазии эндометрия или рака у женщин в перименопаузе [22].

Согласно данным, представленным в Национальном руководстве по гинекологии под ред. В.И. Кулакова и др. [2], при незначительном ожирении относительный риск развития рака эндометрия возрастает примерно в 2 раза, а при выраженной форме ожирения он увеличивается в 10 раз.

В.Н. Серов при изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением выявил изменения в тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящие в 63% случаев к развитию ановуляторных кровотечений с последующим развитием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперплазии эндометрия [23].

Важно отметить, что жировая ткань обладает секреторной функцией (образование лептина, фактора

некроза опухолей, интерлейкина-6), а также участвует в конверсии андрогенов (андростендиона) в эстрогены (эстрон), что способствует развитию гиперпластического процесса эндометрия [22].

Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующим о том, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу для возникновения ГПЭ и рака эндометрия в перименопаузе [1, 5].

Выявленные нами статистические корреляции между индексом массы тела и патологическими процессами эндометрия полностью согласуются с данными обзорного исследования, опубликованными в «Journal of Minimally Invasive Gynecology» в 2012 г. [17], а также результатами исследования М. Erpplein и соавт. [24], построенного по принципу «случай—контроль», в котором выявлено четырёхкратное возрастание частоты атипической гиперплазии эндометрия у женщин с индексом массы тела больше 30 в сравнении с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а у женщин с показателем больше 40 кг/м² поверхности тела рассчитано 13-кратное увеличение частоты атипической и 23-кратное — простой гиперплазии эндометрия.

В работах Р.С. MacDonald и соавт. [25] и С.А. Кае и соавт. [26] описаны механизмы, приводящие к развитию абсолютной гиперэстрогении, вызывающей гиперпластические процессы эндометрия у женщин с избыточной массой тела.

Перименопаузальный возраст характеризуется постепенным физиологическим снижением фертильности вследствие угасания циклического функционирования гонад с первоначальным развитием гипопрогестеронемии, а затем и гипоэстрогемии [27].

Низкий уровень прогестерона, обусловленный ановуляцией, а также относительная гиперэстрогения являются физиологическими особенностями перименопаузального периода, в связи с чем женщины данного возраста находятся в группе риска по возникновению и прогрессированию гормоночувствительных и эстрогензависимых заболеваний матки и в первую очередь гиперпластических процессов эндометрия [3].

Перименопаузальный период помимо начинающегося угасания циклической деятельности гонад характеризуется снижением продукции гормонов коры надпочечников (адренопауза) и соматотропного гормона гипофиза (соматопазуза) [27].

Согласно мнению ряда авторов [28], перименопаузальный период требует «прецизионного диагностического сопровождения» в связи с возможностью нарушения естественных механизмов возрастной перестройки нейроэндокринной системы женщины, что может привести к возникновению рака эндометрия.

Следует отметить, что наличие нейроэндокринно-обменных нарушений служит фактором прогрессирования ГЭ, однако их отсутствие не исключает возможность рецидивирования и малигнизации эндо-

метриальной гиперплазии. Кроме того, развитие рака эндометрия по второму патогенетическому варианту (по Я.В. Бохману) подразумевает отсутствие метаболических нарушений [1].

Возраст наступления менархе у обследованных нами пациенток в группах статистически значимых различий не имел, что подтвердилось также незначительным показателем ОР ($p > 0,05$).

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с раком тела матки (47,8%). В структуре бесплодия преобладал эндокринный генез — у 32(94,1%) пациенток.

Согласно полученным данным, количество аборт в исследованных группах достоверно не отличалось ($p > 0,05$), составляя 43,6—56,5% (отношение числа женщин, у которых были аборты, к общему числу женщин в группе, в %).

Расчёт ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в развитии рака эндометрия: в 4-й группе ОР — 5,1, а во 2-й группе — 1,58 ($p > 0,05$), что подтверждается данными о связи между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия, полученными другими исследователями [29].

Данные современной литературы [10, 17] подтверждают, что бесплодие является статистически значимым фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Кроме того, установлена чёткая взаимосвязь развития этих заболеваний с нарушением гормонального профиля [17]. Взаимосвязь бесплодия с ожирением, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и хронической ановуляцией отмечена большинством исследователей [21, 30].

Оценка клинической картины у обследуемых больных выявила, что в большинстве наблюдений имело место сочетание двух и более клинических симптомов у пациенток всех групп. Однако анализ симптоматики не позволил обнаружить строго специфической клинической картины, характерной для гиперпластических процессов и рака эндометрия.

По мнению И.В. Станоевич и соавт. [31], клинические проявления эндометриальной гиперплазии не коррелируют с морфологическим вариантом заболевания. Однотипность симптомов при различной гинекологической патологии позволяет утверждать, что клинические данные, полученные при физикальном обследовании больных с ГПЭ, являются малоспецифичными в отношении гиперплазии эндометрия, поэтому ведущими в установлении предварительного клинического диагноза служат результаты трансвагинального УЗИ [32].

В нашем исследовании УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скорости кровотока в аркуатных артериях ($V_{\max} = 0,35 \pm 0,07$ м/с, $V_{\min} = 0,17 \pm 0,1$ м/с). Индекс резистентности (IR med) также статистически отличался только при раке эндометрия ($0,3 \pm 0,04$) по сравнению с аналогичным показателем у

больных 1-й группы ($0,57 \pm 0,44$). При оценке интенсивности кровотока статистически значимым оказался выраженный кровоток при раке эндометрия — у 20(87%) больных, что подтвердилось высоким показателем ОР — 9,28 по сравнению с ОР у пациенток 2-й группы — 1,58 ($p < 0,05$).

По данным И.Н. Капустиной [32], УЗИ с ЦДК в сложной клинической ситуации позволяет заподозрить рак эндометрия благодаря обнаружению зон неоваскуляризации в проекции срединного М-эхо, а также уменьшения сосудистого сопротивления в базальных артериях менее 0,4.

В нашем исследовании статистически значимый показатель выраженного кровотока имел место при злокачественных поражениях матки, что согласуется с данными других авторов, указывающих на низкий индекс резистентности и выраженный кровоток в эндометрии как маркеры злокачественного процесса [33].

В злокачественных опухолях васкуляризация характеризуется наличием большого количества артериовенозных анастомозов и новообразованных сосудов, выраженной сосудистой сетью. Поэтому у большинства пациенток с карциномой эндометрия при анализе кривых скоростей кровотока выявляются низкие значения индексов периферического сопротивления [34].

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что частота рецидивирования гиперпластических процессов в анамнезе была достоверно выше у пациенток в 4-й группе (1—2 рецидива — у 26%, 3—4 — у 13%), что, вероятно, говорит о резистентности гиперплазии к проводимой ранее терапии у данной категории больных, а также об их высоком пролиферативном потенциале. Показатель ОР (рецидивирование) в 4-й группе составил 12,52, а во 2-й группе — 2,37 ($p < 0,05$), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия. О рецидивировании гиперпластического процесса эндометрия в перименопаузальном возрасте после гормональной терапии и дальнейшей онкотрансформации свидетельствуют работы многих авторов [3, 29].

Полученные нами показатели частоты рецидивирования гиперпластического процесса согласуются с данными, представленными в Green-top Guideline No. 67, опубликованном в 2016 г. [35], и свидетельствующими о значительной частоте рецидивов гиперпластического процесса эндометрия после проведенного лечения и возможности наличия базального рака эндометрия у женщин, не поддающихся терапии и имеющих рецидивирующее течение гиперпластического процесса.

При обследовании пациенток в стационаре были обнаружены сопутствующие гинекологические заболевания.

Доброкачественные заболевания шейки матки встречались одинаково часто у пациенток всех групп. Фиброзно-кистозная патология молочных желез встречалась несколько чаще при раке тела матки (56,5%), од-

нако различия оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюдались в группах с атипической гиперплазией — 30(54,5%) и раком тела матки — 14(61%), что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующимся через механизмы межклеточного взаимодействия посредством факторов роста. Патологические образования яичников также преобладали у пациенток 4-й группы (5, или 21,7%). Признаки СПКЯ чаще наблюдались у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (16,4 и 21,4% соответственно) по сравнению с больными 2-й группы — 11(13,6%). СПКЯ рассматривали в качестве фактора риска развития ГПЭ и рака тела матки многие исследователи [1].

Доказательством этиологической значимости СПКЯ в генезе рака эндометрия стал метаанализ, опубликованный в журнале «Human Reproduction» и свидетельствующий, что у женщин с СПКЯ отмечено трёхкратное увеличение риска развития рака эндометрия в сравнении с женщинами, не имеющими признаков СПКЯ [36].

Патологические образования яичников, в том числе эстрогенпродуцирующие и гранулёзоклеточные опухоли, согласно данным литературы неоспоримо относят к факторам риска развития гиперплазии эндометрия на протяжении многих лет. Это получило подтверждение в работе J.C. Gambone и соавт. «Pathophysiology and management of endometrial hyperplasia and carcinoma», опубликованной в журнале «The Western J. of Medicine» в 1990 г. [30], и в клинических рекомендациях, опубликованных Gynaecology Guidelines Committee в 2013 г. и действовавших до 2016 г. [37], после чего им на смену были изданы Green-top Guideline No 67 «Management of Endometrial Hyperplasia» [35], также относящие образования яичников к факторам риска развития заболеваний эндометрия.

Согласно исследованию, опубликованному в 2014 г. [38] и основанному на изучении гистологического материала, полученного при почти 500 случаях экстирпации матки, было установлено, что аденомиоз и миома матки сочетаются в 51% случаев, аденомиоз и полипы эндометрия в 16% случаев, а аденомиоз и рак эндометрия в 11% случаев. Но статистически значимой разницы в рисках развития рака эндометрия в группах женщин с аденомиозом и без него выявлено не было. В нашем исследовании мы объединили пациенток с миомой матки и/или аденомиозом в одну группу, рассматриваемую в качестве группы риска развития патологического процесса эндометрия. И при таком сочетании нами получена статистически значимая корреляция между наличием у пациентки этих заболеваний и раком эндометрия, и степень статистической значимости определена как умеренная. Аналогичные результаты, свидетельствующие о высоком патологическом пролиферативном потенциале эндометрия у больных с сочетанием миомы

матки и аденомиоза, были получены в многочисленных исследованиях наших российских коллег [39—40].

Выявление показателей ОР среди сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердили правомочность выбора сопутствующих миомы и/или аденомиоза (ОР 3,9), СПКЯ (ОР 7,22), патологических образований яичников (ОР 6,96) в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия. Согласно мнению ряда авторов, ГПЭ, миома матки и аденомиоз являются взаимопотенцирующими заболеваниями, наличие одного из которых служит мощным фактором риска развития другого [31].

На основании проведённого корреляционного анализа Спирмена и определения степени зависимости развития рака эндометрия (от 0 до 1) от клиничко-анамнестических и диагностических факторов риска (показатель ОР по группам), изученные показатели могут использоваться в качестве прогностических патогенетических критериев атипичии и рака эндометрия.

Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия, имеющими высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p < 0,05$), являются (по степени значимости): рецидивирование ГПЭ, ожирение, выраженный кровоток при УЗИ с ЦДК, СПКЯ, патологические образования яичников, бесплодие (первичное и вторичное), сахарный диабет 2-го типа, сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), наследственная отягощённость онкозаболеваниями, гипертоническая болезнь, возраст 50 лет и старше.

С целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия нами проанализированы суммарные клинические показатели. В целом, наличие сильной или умеренной корреляции между признаками и наличие разных комбинаций клинических данных позволили использовать вышеперечисленные клиничко-анамнестические показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

В результате проведённого многофакторного анализа с использованием метода бинарной логистической регрессии нами создана достоверная модель, включающая в себя значимые факторы риска. Получены коэффициенты для достоверной математической модели, позволяющей прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

Используя метод бинарной логистической регрессии, определили вероятность развития онкопатологии у пациентки на основании клиничко-анамнестических данных по формуле:

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

Для облегчения практического применения данной прогностической модели нами был разработан метод компьютерного расчёта на основе программы Excel, по-

казатели в которую вводятся в соответствии с обнаруженными факторами риска. В итоге можно рассчитать риск развития рака эндометрия для конкретной пациентки (низкий или высокий). При низкой вероятности развития рака $p = 0,0—0,49$, при высокой вероятности развития рака $p = 0,5—1,0$.

Дальнейшая прогностическая оценка позволила выявить, что низкая степень риска развития рака эндометрия имела место у 30 женщин 1-й группы, у 65 пациенток с гиперплазией эндометрия без атипичии и у 4 больных 3-й группы. Высокая степень риска развития рака эндометрия была у 2 женщин группы сравнения, 16 больных из 2-й группы и у 51 женщины с атипичической гиперплазией эндометрия.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ должен быть включён тщательный анализ клиничко-анамнестических факторов с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития рака эндометрия для дальнейшего дифференцированного подхода к тактике ведения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 6, 8—14, 16—22, 24—26, 29, 30, 33—38 см. REFERENCES)

1. Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. Л.: Медицина; 1989.
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М., ред. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. *Доброкачественные заболевания матки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г.* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017.
5. Савельева Г.М., Серов В.Н. *Предрак эндометрия*. М.: Медицина; 1980.
7. Хмельницкая Н.М., Нейштадт Э.Л., Халимджанов З.К. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия. *Архив патологии*. 2006; 68(6): 39—42.
15. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. *Гинекология: курс лекций*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
23. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2006; Приложение: 9—10.
27. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Соловьева Е.В. *Заместительная гормональная терапия в климактерии. Учебное пособие*. М.: МИА; 2005.
28. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения. *Лечение и профилактика*. 2013; 2: 106—12.
31. Станоевич И.В., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Коган Е.А., Залетаев Д.В. Клинические, морфологические и молекулярные особенности гиперпластических заболеваний матки: практические выводы. В кн.: *Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М.; 2011: 424—5.
32. Капустина И.Н., Сидорова И.С., Саранцев А.Н. Цветовое доплеровское картирование в диагностике рака эндометрия. *SonoAce International*. 2001; 9: 61—6.
39. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки: социальные аспекты проблемы. *Врач*. 2008; 8: 14—6.
40. Адамян Л.В., ред. *Сочетанные доброкачественные заболевания матки. Клинические рекомендации*. М.; 2015.

REFERENCES

1. Bokhman Ya.V. *Guide to oncogynecology [Rukovodstvo po onkoginekologii]*. Leningrad: Meditsina; 1989. (in Russian)
2. Kulakov V.I., Manukhin I.B., Savel'yeva G.M., eds. *Gynecology. National leadership [Ginekologiya. Natsional'noye rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. Strizhakov A.N., Davydov A.I. *Benign uterine disease [Dobro-kachestvennyye zabolovaniya matki]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *Status of oncological care for the population of Russia in 2016 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016]*. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena, filial FGBU «NMIRTS» Minzdrava Rossii; 2017. (in Russian)
5. Savel'yeva G.M., Serov V.N. *Anterior endometrium [Predrak endometriya]*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)
6. Horn L.C., Schnurbusch U., Hentschel B. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2004; 14(2): 348—53. doi: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x.
7. Khmel'nitskaya N.M., Neyshtadt E.L., Khalimdzhanov Z.K. Difficulties and errors in the diagnosis of atypical hyperplasia of the endometrium. *Arkhiv patologii*. 2006; 68(6): 39—42. (in Russian)
8. Guido R.S., Kanbour-Shakir A., Rulin M.C., Christopherson W.A. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J. Reprod. Med*. 1995; 40(8): 553—5.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet. Gynecol*. 2012; 120(1): 197—206. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e320.
10. Farquhar C.M., Lethaby A., Sowter M., Verry J., Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1999; 181(3): 525—9.
11. Joensuu E.I., Abdel-Rahman W.M., Ollikainen M. et al. Epigenetic signatures of familial cancer are characteristic of tumor type and family category. *Cancer Res*. 2008; 68(12): 4597—605. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6645.
12. Win A.K., Young J.P., Lindor N.M. et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30(9): 958—64. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5590.
13. Auranen A., Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2011; 90(5): 437—44. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01091.x.
14. Olson J.E., Sellers T.A., Anderson K.E., Folsom A.R. Does a family history of cancer increase the risk for postmenopausal endometrial carcinoma? A prospective cohort study and a nested case-control family study of older women. *Cancer*. 1999; 85(11): 2444—9.
15. Strizhakov A.N., Davydov A.I. *Gynecology: a course of lectures [Ginekologiya: kurs lektsiy]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
16. Ricci E., Moroni S., Parazini F. et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from case control study. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2002; 12(3): 257—60.
17. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. Review article. *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2012; 19(5): 562—71. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.
18. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Diabetologia*. 2007; 50(7): 1365—74. doi: 10.1007/s00125-007-0681-5.
19. Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2011; 1243: 54—68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06285.x.
20. Balbi G., Napolitano A., Seguino E., Scaravilli G., Gioia F. et al. The role of hypertension, body mass index, and serum leptin levels in patients with endometrial hyperplasia during premenopausal period. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2012; 39(3): 321—5.
21. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.M., Holt V.L., Weiss N.S. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am. J. Epidemiol*. 2008; 168(6): 563—70. doi: 10.1093/aje/kwn168.
22. Wise M.R., Jordan V., Lagas A., Showell M., Wong N. et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2016; 214(6): 689.e1—17. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
23. Serov V.N. Metabolic syndrome: gynecological problems. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; Suppl.: 9—10. (in Russian)
24. Epplein M., Reed S.D., Voigt L.F., Newton K.W., Holt V.L. et al. Endometrial hyperplasia risk in relation to characteristics and exposures that influence endogenous hormone levels. *Am. J. Epidemiol*. 2008; 168(2): 563—70.
25. MacDonald P.C., Edman C.D., Hemsell D.L., Porter J.C., Siiteri P.K. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1978; 130: 448—55.
26. Kaye S.A., Folsom A.R., Soler J.T., Prineas R.J., Potter J.D. Association of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int. J. Epidemiol*. 1991; 20: 151—6.
27. Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V., Solov'yeva E.V. *Replacement hormonal therapy in menopause. Tutorial [Zamestitel'naya gormonal'naya terapiya v klimakterii. Uchebnoye posobiye]*. Moscow; 2005. (in Russian)
28. Ozoliny L.A., Patrushev L.I., Boldina Ye.B. Modern ideas about the pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium and the possibility of their treatment. *Lecheniye i profilaktika*. 2013; (2): 106—12. (in Russian)
29. Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W. et al. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res*. 2005; 322(1): 53—61. doi: 10.1007/s00441-005-1109-5.
30. Fu Y.S., Gambone J.C., Berek J.S. Pathophysiology and management of endometrial hyperplasia and carcinoma. *West. J. Med*. 1990; 153(1): 50—61.
31. Stanoyevich I.V., Sidorova I.S., Kudrina Ye.A., Kogan Ye.A., Zaleyev D.V. Clinical, morphological and molecular features of hyperplastic diseases of the uterus: practical conclusions. In: *Materials of the XII All-Russian scientific forum «Mother and child» [Materialy XII Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow; 2011. (in Russian)
32. Kapustina I.N., Sidorova I.S., Sarantsev A.N. Color Doppler mapping in the diagnosis of endometrial cancer. *SonoAce International*. 2001; (9): 61—6. (in Russian)
33. Stolyarova I.V., Minko B.A., Sirazitdinov B.R. Capabilities of three-dimensional ultrasonic angiography in specify diagnostics of endometrial carcinoma. In: *19 International congress on anti-cancer treatment*. Paris, February 5—8, 2008: 255—6.
34. Arslan M., Erdem A., Erdem M. et al. Transvaginal color Doppler ultrasonography for prediction of pre-cancerous endometrial lesions. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2003; 80(3): 299—306.
35. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., Faraj R., Rosenthal A.N., Smith P.P., Gupta J.K. *Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline*; 2016.
36. Haoula Z., Salman M., Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod*. 2012; 27(5): 1327—31. doi: 10.1093/humrep/des042.
37. Duncan T. *Management of endometrial hyperplasia. A clinical guideline recommended for use*. Gynaecology Guidelines Committee; 2013.
38. Ismet Gün, Öznur Öner, Serkan Bodur, Özkan Özdamar, Vedat Atay. Is adenomyosis associated with the risk of endometrial cancer? *Med. Glas. (Zenica)*. 2012; 9(2): 268—72.
39. Ishchenko A.I., Kudrina Ye.A., Stanoyevich I.V. Benign proliferative diseases of the uterus: the social aspects of the problem. *Vrach*. 2008; (8): 14—6. (in Russian)
40. Adamyan L.V. *Combined benign diseases of the uterus. Clinical recommendations [Sochetannyye dobrokachestvennyye zabolovaniya matki. Klinicheskiye rekomendatsii]*. Moscow; 2015. (in Russian)

Поступила 14.09.2017

Принята к печати 31.10.2017