



## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

**Халилова Мехринисо Туймуродовна**

Бухарский медицинский институт имени Абу Али Ибн Сина.

**Резюме.** С целью совершенствования тактики ведения больных с гиперплазией эндометрия (ГЭ) в репродуктивном и перименопаузальном возрасте обследованы 43 пациентки с простой ГЭ (1-я группа) и сложной ГЭ без атипии (2-я группа). Наряду с традиционными методами обследования выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии  $\alpha$ -эстрогеновых (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия,  $\alpha$ -эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы.

**Актуальность.** Гиперпластические процессы в эндометрии представляют важную медико-социальную проблему. Среди женщин моложе 45 лет с различными нарушениями репродуктивной функции железистая гиперплазия эндометрия (ГЭ) встречается в 6,1%, а аденоматозная ГЭ — в 6,6%; в перименопаузе распространенность сложной ГЭ сохраняется на уровне репродуктивного возраста (6,5%), а простой ГЭ без атипии возрастает до 17% [1,5,7,11,12]. Особенности клинической манифестации заболевания, снижение репродуктивного потенциала, ограниченные возможности консервативного лечения ГЭ у женщин в перименопаузе в связи с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, а также риск малигнизации ГЭ (0,3—45,1%), пропорциональный наличию атипии, объясняют актуальность данной проблемы [2,3, 4, 10, 14, 15]. Не менее актуальным является и большое число случаев рецидивирования ГЭ (0,25—64,7%), наличие которого ввиду онконастороженности зачастую становится решающим в выборе гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Признают, что немаловажную роль в формировании ГЭ наряду с нарушением гормонального гомеостаза играет состояние рецепторного аппарата эндометрия, его пролиферативного потенциала и апоптоза [2, 6, 8, 9,13]. Клиническая значимость подобных исследований должна быть ориентирована на оптимизацию лечебной тактики ведения пациенток с ГЭ и профилактику рецидивирования.



В свою очередь результаты исследования экспрессии биомолекулярных маркеров при ГЭ зачастую носят противоречивый характер. Изучение роли экспрессии ядерных рецепторов стероидных гормонов касалось главным образом предрака и рака эндометрия, при которых лечебная тактика является в большинстве своем радикальной. При более распространенной неатипической ГЭ подходы к гормонотерапии с учетом рецепторного статуса эндометрия могут быть различными, но эффективность органосохраняющего лечения (отсутствие рецидивов) во многом зависит от правильности выбора гормонального лечения. Поиск путей оптимизации консервативного лечения у пациенток в репродуктивном и перименопаузальном возрасте и побудил к проведению данного исследования.

**Целью исследования** послужило совершенствование тактики ведения больных с ГЭ в репродуктивном и перименопаузальном возрасте на основании изучения экспрессии рецепторов стероидных гормонов и пролиферативной активности эндометрия.

**Материал и методы исследования.** Проведено клинико-морфологическое обследование 43 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ (основная группа). Средний возраст больных составил  $38,3 \pm 0,8$  года (от 21 до 50 лет). В основной группе у 33 пациенток имелась простая ГЭ и у 10 женщин — сложная ГЭ без атипии. В контрольную группу вошли 10 пациенток репродуктивного возраста, у которых была исключена патология эндометрия в процессе обследования по бесплодию. Наряду с традиционными методами исследования (эхография, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и стенок полости матки, гистологическое исследование соскобов) выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гормональных рецепторов. Изучение рецепторного аппарата эндометрия включало оценку экспрессии  $\alpha$ -эстрогеновых (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия. Использовались моноклональные антитела к  $\alpha$ -эстрогеновым рецепторам (клон SP1, разведение 1:200), ПР (клон YR85, разведение 1:350) и Ki-67 (клон MIB-1). Применяли стрептавидин-биотиновую систему детекции KP-500. Для демаскировки антигенов применяли процедуру кипячения депарафинированных срезов на водяной бане в течение 1 ч при использовании цитратного буфера (pH 6,0). Оценку иммуногистохимической метки ЭР, ПР и Ki-67 производили по степени распространения окраски, которую определяли путем подсчета количества окрашенных ядер по отношению к общему числу ядер в клетках эпителия желез и стромальных клетках (в процентах). Используя полуколичественный метод, анализировали следующие параметры: равномерность распределения метки, интенсивность окраски и процент позитивно окрашенных клеток



путем подсчета не менее 1000 клеток в 10 полях зрения. Интенсивность ИГХ-реакции оценивали по методу гистологического счета «quickscore»:  $A \times B$ , где  $A$  — доля позитивно меченых клеток в препарате, оцененная по степеням от 1 до 5 баллов (1 балл = 0—20%; 2 балла = 21—40%; 3 балла = 41—60%; 4 балла = 61—80%; 5 баллов = 81—100%),  $B$  — интенсивность окраски (1 балл — слабая, 2 балла — умеренная, 3 балла — высокая). Индекс метки ( $M \pm m$ ) рассчитывали с дифференцировкой на низкий (1—5 баллов), средний (6—10 баллов), высокий (11—15 баллов). При статистической обработке полученных данных для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна—Уитни для количественных признаков и перекрестный тест  $\chi^2$  для сравнения дискретных величин, а также корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

Результаты исследования Проведен анализ анамнестических данных, результатов ультразвукового и гистероскопического, гистологического и иммуногистохимического исследований у пациенток групп обследования. Основными проявлениями заболевания были маточные кровотечения (у 28—65,1%), гиперполименорея (у 6—14,0%), перименструальные кровянистые выделения (у 6—14,0%), межменструальные и контактные кровянистые выделения (у 3—7%). Лишь в 2 (у 4,7%) случаях жалобы отсутствовали. Рецидивирующий характер ГЭ установлен у 11 (25,6%) больных в возрасте от 24 до 49 лет. Большинство из них получали лечение гестагенами, остальные — комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). Курс лечения варьировал от 3 до 6 мес. Проведена динамическая оценка состояния эндометрия при рецидивировании ГЭ. При первом эпизоде заболевания была выявлена простая гиперплазия эндометрия во всех случаях, при рецидивировании в 36,4% наблюдений — прогрессирование процесса до сложной ГЭ. При выполнении эхографии оценивали размеры матки, структурные особенности миометрия, эндометрия, яичников, особое внимание обращали на величину и структуру срединного маточного эха ( $M \pm m$ ). У 21 (48,8%) больной, ультразвуковое исследование которой было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 4 до 32 дней,  $M$ -эхо варьировало от 10 до 20 мм ( $14,8 \pm 3,3$  мм); у 13 (30,2%) больных при выполнении трансвагинальной эхографии в 1-ю фазу цикла (5—7-й день) переднезадний раз мер  $M$ -эха составил 10—15 мм ( $12,9 \pm 1,9$  мм); 9 (21%) больным исследование выполнено на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом толщина  $M$ -эха была от 17 до 20 мм ( $18,4 \pm 1,1$  мм). Итак, независимо от продолжительности кровотечения и дня менструального цикла толщина эндометрия при ГЭ превышала величину эхографической нормы. В 40,6% случаев ультразвуковые критерии ГЭ сочетались с



признаками миомы матки (интерстициальные и субсерозные узлы в пределах от 6 до 18 мм), в 28,1% случаев — с диффузным аденомиозом I степени (неоднородность структуры миометрия с точечными анэхогенными и гиперэхогенными включениями, разница толщины передней и задней стенок матки). Патология яичников выявлена в 34,4% случаев (6,3% — поликистозные яичники, 28,1% — опухолевидные образования яичников). При гистероскопическом исследовании картина ГЭ установлена в 96,6% случаев. При гистологическом исследовании (согласно классификации ВОЗ, 1994) выделяли простую и сложную не атипичскую ГЭ. У 33 (76,7%) пациенток была диагностирована простая ГЭ (ПГЭ) и у 10 (23,3%) — сложная ГЭ (СГЭ). Признаки хронического эндометрита верифицированы у 5 (11,6%) больных. Иммуногистохимическое исследование позволило установить особенности экспрессии ЭР, ПР и клеточной пролиферации при ГЭ. Иммуногистохимическое исследование проведено на материале, взятом у 31 пациентки с ГЭ в сравнении с таковым у женщин контрольной группы, находящихся в пролиферативной фазе менструального цикла. Согласно морфологическому диагнозу были выделены 2 группы больных: с ПГЭ (1-я группа) и СГЭ (2-я группа). Оценка уровня ЭР и ПР проводилась как в эпителии желез, так и строме эндометрия. При сравнении уровня рецепторов в эпителии желез эндометрия на основании подсчета иммуногистохимического индекса (см. та блицу) было установлено, что в 1-й группе средний уровень ЭР в эпителии желез составил  $8,4 \pm 1,09$  балла и был достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,01$ ); средний уровень ПР —  $12,9 \pm 0,67$  балла ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение полученных результатов.** Известно, что к возникновению патологической трансформации эндометрия приводят нарушения гормонального гомеостаза. Стероидные гормоны яичников участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировке клеток эндометрия, как прямо действуя на ткань, так и опосредованно, влияя на экспрессию рецепторов, локальные факторы роста, процессы апоптоза, внеклеточный матрикс и межклеточное взаимодействие. Эстрогены оказывают митогенный эффект на эндометрий, способствуя его росту и пролиферации, прогестерон оказывает антипролиферативное действие, которое осуществляется посредством уменьшения экспрессии ЭР, времени нахождения эстрадиола в ядре клетки, стимуляции синтеза  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, способствующей образованию из эстрадиола менее активного метаболита эстрона. Эти принципы и лежат в основе гормонотерапии при ГЭ: местное (подавление пролиферации) и центральное (торможение выделения гонадотропинов и стероидогенеза в яичниках). В настоящее время для лечения ГЭ используют КОК, прогестагены, антигонадотропины и агонисты гонадолиберина. Наиболее часто назначаемыми препаратами в репродуктивном возрасте



являются КОК и прогестины (в циклическом режиме). Обсуждаются недостаточная их эффективность и высокая частота рецидивов ГЭ, особенно в пременопаузе и при сложной ГЭ. Поиск путей оптимизации консервативной терапии явился причиной изучения рецепторного аппарата эндометрия при ГЭ в репродуктивном возрасте и пременопаузе. Чувствительность эндометрия к стероидам регулируют специфические цитоплазматические и ядерные рецепторы, нарушение экспрессии которых является одним из механизмов формирования ГЭ. В свою очередь даже при сохраненном гормональном гомеостазе существует риск развития ГЭ, если нарушена рецепция эндометрия, что, как правило, является следствием хронического эндометрита. Результаты многочисленных исследований относительно экспрессии ядерных стероидных рецепторов, уровня цитозольных рецепторов при ГЭ противоречивы [2, 6, 8, 9, 12]. Так, рядом исследований установлены большое количество ЭР в неизменном эндометрии фазы пролиферации и значительное их снижение при ГЭ, либо увеличение экспрессии ЭР в железах гиперплазированного эндометрия. Признается, что уровень ЭР и ПР рекомендуется рассматривать не в отдельности, а в соотношении, благодаря чему можно оценить сбалансированность гормональных влияний [1, 5]. Если при ПГЭ экспрессия маркера пролиферации Ki-67 не возрастает относительно такового в эндометрии фазы пролиферации в отличие от этого показателя при раке и атипичской ГЭ, то при СГЭ результаты исследований противоречивы [5, 11]. Однако прикладное значение биомолекулярных маркеров изучено недостаточно. Результаты ИГХ-исследования эндометрия позволили выявить следующие закономерности. Неатипическая ГЭ в репродуктивном и пременопаузальном возрасте характеризуется дисбалансом гормональных рецепторов в эндометрии по сравнению с таковыми в нормальном эндометрии пролиферативной фазы — при ПГЭ и СГЭ отмечается снижение экспрессии ЭР как в железах, так и в строме эндометрия ( $p < 0,05$ ) на фоне относительно невысокой пролиферативной активности (Ki-67) в тех же структурах эндометрия ( $p > 0,05$ ) в сопоставлении с нормой; — экспрессия ЭР и ПР характеризуется преобладанием ПР в эпителии желез ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к уменьшению соотношения ЭР/ПР.

**Выводы** 1. Экспрессия гормональных рецепторов (ЭР, ПР) при неатипической простой и сложной ГЭ характеризуется преобладанием ПР, что и приводит к дисбалансу их уровня в эндометрии.

2. При выборе лечения больных с ГЭ (дифференцированная гормонотерапия, абляция эндометрия, гистерэктомия) следует учитывать результаты ИГХ-исследования гормональных рецепторов в эндометрии.



## BIBLIOGRAPHY

1. Abid M, Hashmi A, Malik B 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 Women's Health 2024; 14: 132.
2. Bouma B- N. Unraveling the mystery of von Willebrand factor I B. N. Bouma, J. A. Van Mourik / Journal of Thrombosis; and Haemostasis. — 2019.- Vol. 4(4), -P. 489^95.
3. Bradley L. D. Abnormal Uterine Bleeding /L. D. Bradley II Women's Health Care. - 2025. - Vol. 30(10). — P. 38-49.
4. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in the blood serum of patients with cutaneous leishmaniasis // New Den Medicine. - Bukhara, 2023. - № 5 (55). - P. 638-643.
5. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in the blood serum of women wearing copper-containing intrauterine devices // New Den Medicine. - Bukhara, 2023. - № 6 (56). - P. 2-7.
6. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review)// New Den Medicine. - Bukhara, 2023. - № 8 (58). - P. 103-107.
7. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Genetic aspects of genital prolapse in women of reproductive age // New Den Medicine. - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P.420-426.
8. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // New Den Medicine. - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 201-207.
9. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Efficiency of various methods of treatment of women with genital prolapse // News of dermatovenerology and reproductive health. - Tashkent, 2025. - № 2 (109). - P.30-33.
10. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. genetic mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes in women in menopausal age)// New Den Medicine. - Bukhara, 2025. - № 3 (77). - P. 207-211.
11. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-Ташкент.- 2025.- № 2 (109). - P. 12-14.
12. Khamdamova M.T., Umidova N.N. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.-Ташкент.-2025.- № 2 (109). - P. 33-44.



13. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Генетические аспекты генитального пролапса у женщин репродуктивного возраста) // New Den Medicine. - Bukhara, 2024. - № 2 (64). - P. 420-426.
14. Shatohina S.N., Shabalin V.N. The acellular tissues atlas of health and disease. Vol. I: The morphological structure of urine. Triada, 2021. P. 208.
15. Shatohina S.N., Shabalin V.N. The diagnosis of various pathological conditions on the morpho logical picture of biological fluids (Litos — system). 2019. P. 80.