

На правах рукописи

Тен Анжелика Рагиповна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
МЕРОПРИЯТИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С  
АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ,  
ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2023

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Обоскалова Татьяна Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Клинышкова Татьяна Владимировна**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии

**Мелкозерова Оксана Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Защита диссертации состоится «» 20 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Российской Федерации, по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются серьезной проблемой для акушеров-гинекологов, принимая во внимание, что 1 из 20 женщин в возрасте от 35 до 50 лет каждый год обращается к врачу гинекологу с жалобами на кровотечение. Частота АМК в репродуктивном возрасте составляет 10-30%, и развиваются они вследствие органической патологии, хронического эндометрита, нерационального использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (Maheux-Lacroix S. [et al.] Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: A systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2016. V. 128, № 6. P. 1425-1436; Frank M.L. [et al.] Importance of transvaginal elastography in the diagnosis of uterine fibroids and adenomyosis. *Ultraschall Med.* 2016. V. 37, № 4. P. 373-378.). Более 20% женщин к 60 годам имеют в анамнезе какое-либо хирургическое вмешательство по поводу гинекологических заболеваний, обусловленных АМК (Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017. V. 40. – P. 3-22; Chodankar R. [et al.] Abnormal uterine bleeding. (including PALM COEIN classification) *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2019. V. 29, № 4. P. 98-104).

Морфологическим субстратом АМК зачастую являются гиперпластические процессы эндометрия с рецидивирующим течением, достигая в популяции 40% (Concin N. [et al.] ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2020. V. 31. – P. 12-39.). АМК приводят к развитию железодефицитной анемии, ухудшают качество жизни и являются одним из факторов нарушения репродуктивной функции женщин (Чернуха Г.Е. [и др.] Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. *Гинекология*, 2018. Т. 20. № 2. С. 14-17.). Длительно существующие гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), приобретающие атипичический характер, предшествуют развитию рака эндометрия. В структуре гинекологической патологии рак тела матки занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы (Lacey J.V. [et al.] Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016. V. 16, № 1. P. 33-37). Поэтому выявление гиперплазии эндометрия на ранних стадиях и адекватная терапия выступают как факторы профилактики онкологической патологии (Critchley H.O.D. [et al.] Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev.* 2020. V. 100. P. 1149-1179; Whitaker L. [et al.] Abnormal uterine. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016. V. 34. P. 54-65).

Одним из самых распространенных методов диагностики является трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (ТВУЗИ), однако этот метод не имеет критериев, позволяющих достоверно установить причину АМК, кроме определения толщины эндометрия (М-эхо), наличия объемных образований в полости матки и признаков аденомиоза (Чернуха Г.Е. [и др.] Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*, 2018. №8. С. 129-135; Gomez-León V.E. [et al.] Hormonal mechanisms regulating follicular wave dynamics I: Comparison of follicle growth profiles under different physiological conditions in heifers. *Theriogenology.* 2019. Vol. 123. P. 194-201; Li. D. [et al.] Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021. V. 291. P. 1-24).

Остановка аномального маточного кровотечения хирургическим или медикаментозным способом является лишь 1-м этапом лечения. Ликвидация гиперпластического процесса эндометрия, нормализация морфологического состояния слизистой полости матки и, в конечном итоге, регуляция менструальной функции являются сложной задачей. А.Ф. Михельсон с соавторами (2018 г.) на выборке в 184 женщины репродуктивного возраста с АМК, ассоциированными с полипами эндометрия

показали рецидивирование заболевания в 32% через 6 месяцев (Михельсон А. Ф [и др.] Особенности вегетативной регуляции функций у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. Главный врач Юга России. 2018. №3. С. 45-48).

Подход к лечению и профилактике ГПЭ должен быть комплексным (Liu X. [et al.] Transvaginal elastosonography as an imaging technique for diagnosing adenomyosis. *Reprod. Sci.* 2018. V. 25, № 4. P. 498-514; Maheux-Lacroix S. [et al.] Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: A systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2016. V. 128, № 6. P. 1425-1436). В ряде проспективных исследований показано, что интравагинальное введение микронизированного прогестерона обеспечивает высокие концентрации препарата в эндометрии, по сравнению с пероральными препаратами (Wen L. [et al.] Subdivision of IIC Stage for Endometrioid Carcinoma to Better Predict Prognosis and Treatment Guidance. *Frontiers in oncology.* 2020. V. 10. P. 1-12; Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017. V. 40. – P. 3-22; Maheux-Lacroix S. [et al.] Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: A systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2016. V. 128, № 6. P. 1425-1436). Стоит отметить, что не менее эффективными методами лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста являются применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (Jiang L. [et al.] Effects of intramuscular and vaginal progesterone supplementation on frozen-thawed embryo transfer. *Scientific Reports.* 2019. № 9. P. 1-5; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации РОАГ, 2021. 35 с. Доступ с сайта: [https://roag-portal.ru/clinical\\_recommendations](https://roag-portal.ru/clinical_recommendations); Чернуха Г.Е. [и др.] Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. *Гинекология*, 2018. Т. 20. № 2. С. 14-17). Исследования показывают, что положительный эффект КОК реализуется за счет снижения митотической активности клеток эндометрия (Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007. №5. С. 68-77; Кузнецова И.В. [и др.] Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением. *Акушерство и гинекология*, 2007. №6. С. 59-63).

Большая часть исследований, проводимых в России, затрагивает проблемы патологии эндометрия и связанных с ними АМК у женщин возраста менопаузального перехода и постменопаузы (Washington D.L. [et al.] Development of Quality Indicators for the Care of Women with Abnormal Uterine Bleeding by Primary Care Providers in the Veterans Health Administration. *Women's Health Issues.* 2018. V. 29. № 2. P. 144-152; Давыдов А.И. [и др.] Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2018. №4. С. 11-24; Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Санкт-Петербург: СОТИС, 1994. 478 с.; Carpas P. [et al.] Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J. Obstet. Gynecol.* 2016. V. 45, № 5. P. 445-450; Clapp L. Prostanoid receptors. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE.* 2021; Dawson A. [et al.] Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancer medical science.* 2018. P. 217-232; Elomina K. [et al.] Predictive Value of Histologic Characteristics on Hormone Receptor and HER-2 Status of Patients with Invasive Breast Carcinoma, No Special Type, in an Academic Medical. *Philippine Journal of Pathology.* 2019. V. 4. № 1. P. 6-11; Heavy menstrual bleeding: assessment and management (NG88). National Institute for Health and Care Excellence (UK). *NICE Guideline.* 2018. 6 p. – ISBN: 978-1-4731-2777-7). АМК в репродуктивном возрасте изучены в меньшей степени (Gugliandolo E. [et al.] Protective effect of hydroxytyrosol on LPS-Induced inflammation and oxidative stress in bovine endometrial epithelial cell line *Vet. Sci.* 2020. V. 7. № 4. P. 161-168; Kamal A. [et al.] Hormones and endometrial carcinogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2016. V. 10. P. 1-12; Li D. [et al.]

Pattern recognition receptors in health and diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021. Vol. 291. P. 1-24; Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2017. V. 40. – P. 3-22).

Классификация FIGO "PALM-COEIN" 2010г. в модификации 2018г. выделяет при АМК репродуктивного возраста органические причины, отражающие патологию половых органов, и функциональные нарушения не только репродуктивной системы, но и других органов и систем. Согласно этой классификации гиперплазия эндометрия относится к органическим причинам, а овариальная дисфункция к функциональным. Однако, при АМК, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), ввиду отсутствия или нарушения овуляции, развивается прогестерон-дефицитное состояние, приводящее к пролиферативному и гиперпластическому процессу в эндометрии. Следовательно, АМК-О приобретает морфологический субстрат и требует дифференцированного лечебного подхода. Схемы лечения для пациенток данной возрастной группы должны предусматривать не только ликвидацию АМК и купирование гиперпластического процесса, но и восстановление репродуктивной функции женщины, поэтому улучшение диагностического, оптимизация лечебного этапа оказания медицинской помощи при аномальных маточных кровотечениях в репродуктивном возрасте является актуальным.

**Цель исследования** – совершенствование диагностических мероприятий и лечебных методик у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией (АМК-О), на основании изучения клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия для предотвращения рецидивов.

#### **Задачи исследования**

- 1) Дать клинико-anamnestическую характеристику женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией.
- 2) Исследовать морфо-функциональное состояние эндометрия в сопоставлении с ультразвуковыми и доплерометрическими показателями у пациенток с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией.
- 3) Установить клиническое значение показателя пролиферации Ki-67 и уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в строме и железах эндометрия до и после лечения у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией.
- 4) Сравнить результаты лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, с применением комбинированного орального контрацептива с биоидентичным эстрогеном, а также препарата микронизированного прогестерона.
- 5) Разработать алгоритм ранней диагностики гиперплазии эндометрия и лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.

#### **Методология и методы исследования**

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Для проведения данного исследования применялся комплексный подход, включающий клинические, клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические, иммуногистохимические и статистические методы. Все исследования проведены с учётом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Достоверность результатов исследования и обоснованность выводов подтверждена достаточным количеством наблюдений, корректным анализом, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Материалы исследования доложены и обсуждены на научно – практической конференции, посвященной 85-летию УГМУ (Екатеринбург, 2015); 2-ом Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2015); научно – практической конференции для акушеров-гинекологов «Бенедиктовские чтения» (Екатеринбург, 2015); межвузовской научно – практической конференции молодых ученых «Два сердца, как одно» (Пермь, 2015); Четвертом Уральском медицинском Форуме «Здоровая семья – здоровая Россия» (Екатеринбург, 2016); Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2017); краевой научно – практической конференции «Избранные вопросы онкогинекологии» (Пермь, 2018), научно – практической конференции для акушеров-гинекологов «Бенедиктовские чтения» (Екатеринбург, 2018), XXV Юбилейный Всероссийский конгресс с международным участием и специализированной выставочной экспозицией (Москва, 2019). IV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: уральские чтения» (Екатеринбург, 2019); Всероссийский конкурс молодых ученых «Бенедиктовские чтения» в рамках X Недели Качества (Екатеринбург, 2022).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем д.м.н., профессором Т.А.Обоскаловой определены цель, задачи, разработан дизайн исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично проведён поиск и анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Автором самостоятельно осуществлено обследование 158 пациенток: оценка анамнестических данных, клиническое и ультразвуковое обследование, взятие биологического материала, назначена терапия в соответствии с целью и задачами исследования; систематизированы и обобщены результаты клинических, ультразвуковых, морфологических, иммуно-гистохимических исследований; проведена статистическая обработка полученных данных. Работа по представлению результатов исследования в докладах на конференциях и научных публикациях выполнена в соавторстве с научным руководителем.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для пациенток с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией (АМК-О), характерна невысокая частота соматических заболеваний с преобладанием сосудистой гипотонии и анемии, наличие интерстициальной миомы матки малых размеров (FIGO: 4 класс), олигоменореи, низкий паритет беременностей, родов и аборт. Эндокринные нарушения характеризуются нормогонадотропным состоянием и ановуляцией.
2. Ультразвуковая диагностика позволяет заподозрить гиперпластический процесс эндометрия, однако не даёт достоверной характеристики состояния эндометрия . Аномальные маточные кровотечения в репродуктивном возрасте, обусловленные овариальной дисфункцией (АМК-О), ассоциированы с гиперпластическим процессом эндометрия в 87,5 % который сопровождается высокой экспрессией рецепторов эстрогенов , повышением показателя пролиферации Ki-67.
3. После трёх циклов терапии комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрадиолом или микронизированным прогестероном не происходит нормализации состояния эндометрия и наблюдается усиление экспрессии рецепторов эстрогенов и снижение экспрессии прогестерона в железах. После 6 циклов терапии снижается активность маркера пролиферации Ki-67 в строме и железах эндометрия, уменьшается экспрессия рецепторов эстрогенов в железах эндометрия и возрастает экспрессия рецепторов прогестерона на фоне обоих лекарственных средств.

4. Профилактика рецидивов и реабилитация после аномальных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), носит персонифицированный характер, зависит от репродуктивных планов женщины и заключается в продолжении гормональной контрацепции при нежелании иметь детей или приём прогестагенов в циклическом режиме с целью создания оптимальной секреторной трансформации эндометрия для женщин, которые планируют беременность.

#### **Научная новизна**

- Определена клиническая значимость экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста. Установлена диагностическая роль показателя пролиферации Ki-67 при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.
- Определены сонографические, доплерометрические, морфологические и иммуногистохимические критерии для повышения информативности ультразвуковых методов диагностики состояния эндометрия при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.
- Оценена динамика изменений и корреляция уровней гонадотропных гормонов и половых стероидов в процессе лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.
- Выявлена различная диагностическая ценность сонографии, доплерометрии, морфологического и иммуногистохимического методов диагностики при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.
- Предложены персонифицированные схемы лечения комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном в зависимости от репродуктивных планов женщины.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

- Выявлены факторы риска аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста.
- Выделены наиболее значимые параметры ультразвукового исследования при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста для диагностики патологии эндометрия.
- Установлены различные морфологические состояния эндометрия при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста.
- Доказана эффективность лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном.
- Апробирована трёх этапная схема лечения на основании персонифицированного подхода в зависимости от репродуктивных планов женщины.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику ООО «Ангио Лайн Плюс» города Екатеринбурга, гинекологического отделения №2 ГАУЗ СО ГКБ№40 Екатеринбурга. Теоретические положения исследования включены в программу лекций и практических

занятий студентов, ординаторов и курсантов на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре акушерства, гинекологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ общим объёмом 3,2 печатных листа в научных журналах, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций, 2 в журналах, входящих в базу данных РИНЦ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 40 отечественных и 108 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 57 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – в гинекологическом отделении №1 ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбург (главный врач - А.И.Прудков), ЦНИЛ УГМУ (Заведующий лабораторией – д.м.н., профессор П.Б.Цывьян). Проведено когортное, проспективное исследование в период 2015-2020гг. В исследовании приняли участие женщины, средний возраст  $M(SD) = 32,2 (4,8)$  лет.

Расчет исследуемой выборки проводился с помощью программы: «OPEN еpi», с учетом среднегодовой численности женского населения репродуктивного возраста в г. Екатеринбурге с учетом частоты встречаемости патологии в популяции женщин раннего и позднего репродуктивного возраста (по данным литературы), которая достигает 40%.

Критерии включения: аномальное маточное кровотечение, возраст 18-40 лет, гиперплазия эндометрия без атипии, эндометрий в фазе пролиферации, эндометрий в фазе секреции, ановуляция, лютеиновая недостаточность, информированное согласие женщины.

Критерии исключения: отказ пациентки от исследования, гиперплазия эндометрия с атипией, состояния, при которых противопоказано назначение гормональной терапии.

Критерии невключения: маточные кровотечения, обусловленные прерыванием беременности, маточные кровотечения вследствие наличия интерстициальной миомы матки малых размеров (FIGO: 4 класс), полипов эндометрия, аденомиоза, острого или хронического эндометрита, маточные кровотечения, вызванные заболеваниями крови и системы гемостаза, пациентки, принимавшие терапию половыми стероидами и/или



гормональную контрацепцию в предшествующий период жизни не позднее 3-х лет до начала данного кровотечения.

В соответствии с целью и задачами было обследовано 323 пациентки, с АМК, обусловленными овариальной дисфункцией, поступивших в ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга, с диагнозом аномальное маточное кровотечение, для проведения оперативного лечения в объеме гистероскопии с последующим раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием. Полученный биоптат направлен в «Центральную научно-исследовательскую лабораторию» ФГБОУ ВО УГМУ для определения морфологической картины эндометрия, фактора пролиферации Ki-67 и уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Всем пациенткам было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование согласно приказам: № 572-н Минздрава РФ от 01.11.2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», № 1130-н Минздрава РФ от 20.10.2020 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», приложение № 20 «Этапность оказания медицинской помощи женщинам с гинекологическими заболеваниями».

Для оценки клиничко-анамнестического статуса разработана индивидуальная регистрационная карта, включающая в себя следующие разделы: «Паспортные данные», «Жалобы», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Консультации узких специалистов».

### **Дизайн исследования**

I этап: ретроспективное исследование. Генеральная выборка 323 пациентки с АМК, проходившие лечение в 2016 году, из которых было отобрано с учетом критериев включения и невключения из исследования, группа женщин репродуктивного возраста (N=88) с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овуляторной дисфункцией (АМК-О).

II этап: проспективное наблюдательное исследование. Пациенткам исследуемой группы проведено общее физикальное исследование, изучение анамнеза, УЗ-исследование органов малого таза, гистероскопия с последующей биопсией для изучения морфологии эндометрия. Иммуногистохимическое определение уровня маркера пролиферации - Ki 67 и рецепторов к эстрогену и прогестерону проведено пациенткам с гистологическим заключением: гиперплазия без атипии, эндометрий в фазе секреции, эндометрий в фазе пролиферации. Контрольная группа (N=70) – пациентки, обратившиеся в женскую консультацию с целью профилактического осмотра, без аномального маточного кровотечения. Дана сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика контрольной группы и пациенток с АМК-О.

III этап: пациенткам с целью профилактики рецидива аномального маточного кровотечения назначалась гормональная терапия препаратами, относящимися к группе природных эстрогенов и производных прогестерона, сроком на 6 месяцев согласно приказу № 1130-н, Минздрава РФ от 20.10.2020 г. "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», раздел «Лечебные мероприятия, N92.0».

1а-группа – 40 женщин, которым назначался комбинированный оральный контрацептив с натуральным эстрогеном на 6 месяцев, прием препарата пациентки начинали с 1 дня менструального цикла.

1б-группа – 48 женщин, которым назначался препарат микронизированного прогестерона, вагинальная форма, в дозировке 400 мг в сутки, с 16 по 25 день (согласно инструкции на 2016 год) менструального цикла, на 6 месяцев. Пациентки данной группы применяли барьерную контрацепцию в период гормонального лечения.

После начала лечения из 1а-группы выбыло из исследования 5 женщин. По следующим причинам: 3 женщины – нарушение режима терапии, 1 женщина – уехала, 1 женщина – отказалась от участия в исследовании. Из 1б-группы выбыло из исследования 13 женщин: у 7 пациенток данной группы наступила беременность, при нарушении рекомендаций по контрацепции, 2 пациентки – уехали, 4 женщины – отказались от участия в исследовании.

Ша этап: По истечении 3 месяцев препараты отменялись на один цикл. Для оценки эффективности лечения аномального маточного кровотечения всем пациенткам выполнена контрольная пайпель-биопсия во второй фазе менструального цикла (на 20-23 день), с последующим гистологическим исследованием биоптата, определением степени пролиферации эндометрия (уровень маркера – Ki-67) и экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону.

Шб этап: Затем пациентки продолжали гормональную терапию еще в течение 3 месяцев. В динамике через 2 месяца после окончания гормональной терапии – проведено заключительное физикальное и инструментальное исследование. Для оценки эффективности лечения аномального маточного кровотечения всем пациенткам выполнена контрольная пайпель-биопсия во второй фазе менструального цикла (на 20-23 день), с последующим гистологическим исследованием биоптата, определением степени пролиферации эндометрия (уровень маркера - Ki 67) и экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону.

УЗИ органов малого таза проводили при помощи приборов, работающих в реальном масштабе времени по принципу «серой шкалы». Работа выполнялась на аппарате «SSD-2000 Multi View» фирмы «Aloka» (Япония), с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков частотой 3,5 и 7 МГц, с оценкой кровотока в аркуатных артериях матки. Диагностическую гистероскопию проводили жестким панорамным гистероскопом производства фирмы «KARL STORZ» (Германия). Угол обзора 30 градусов, увеличение X20, в качестве жидкой среды применялся 0,9% раствор хлорида натрия, под внутривенным наркозом, по общепринятой методике. Пациенткам гистероскопия выполнялась независимо от дня менструального цикла, чаще в день обращения. Раздельное лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала производили кюреткой № 4 и № 2. С целью контроля полного удаления функционального слоя проводили повторную гистероскопию. Полученный материал направляли на морфологическое и иммуногистохимическое исследование. Диагноз ставился по совокупности данных анамнеза, результатов инструментального исследования (УЗИ, гистероскопия). На втором и третьем этапах исследования, с целью контроля эффективности терапевтического лечения аномального маточного кровотечения, всем пациенткам выполнена пайпель-биопсия полости матки. Процедура осуществлялась с помощью маточного пайпеля, на 20-23 день менструального цикла. Полученный материал направляли на морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

Исследование гормонального статуса включало определение уровня гонадотропных и стероидных гормонов крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон) проводилось всем пациенткам исследуемой группы (N=88) на 2-3 день после ЛДВ и соответствовало началу индуцированного менструального цикла до назначения гормональной терапии. Через 3 месяца терапии на 2-3 день менструального цикла

исследовался уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола, уровень прогестерона оценивался на 22-24 дни. По окончании 6 месячного курса лечения исследование проводилось на фоне отсутствия введения экзогенных гормонов во 2-м цикле после завершения приёма гормональных препаратов. На 2-3 день менструального цикла исследовался уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола, на 22-24 дни - уровень прогестерона.

Для проведения морфологического исследования операционного материала и ткани эндометрия, полученной при пайпель-биопсии, материал фиксировался в течение 24 часов в 10% растворе нейтрального формалина, затем заливался в парафин. Серии гистологических срезов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону (определение соединительной ткани). Исследование проводилось на микробиологическом микроскопе «HUMASCOPE PREMIUM» (ЗАО «Аналитика», Россия) с диодным источником освещения 3 Вт, под малым и большим увеличением: 40x/0,65 и 100x/1,25 (иммерсионная микроскопия). В срезах определяли количество, форму, просвет и содержимое железистых крипт, их пространственное расположение, четкость отграничения; оценивали состояние поверхностного и железистого эпителия (форму и размеры клеток, апикальный край, наличие многорядности, наличие атипических эпителиальных клеток, индифферентных эпителиальных элементов, форму, расположение и размеры ядер, наличие митозов). По форме и размерам клеток, выраженности отека, степени выраженности фиброза, наличию клеточной инфильтрации, дистрофических изменений определяли состояние стромы; давали характеристику сосудам эндометрия.

Иммуногистохимический анализ включал в себя оценку экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их соотношения. При определении экспрессии  $\alpha$ -рецепторов к эстрогенам применялся клон 6F-1, при определении экспрессии рецепторов-А к прогестерону PR-клон 16. Подсчет рецепторов осуществлялся на 100 клеток или в стандартных 10 полях зрения. При выявлении экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 применялся клон SP6. Для оценки уровня экспрессии антигена Ki-67 в железах подсчитывались индексы пролиферации и апоптоза – соотношение количества окрашенных ядер клеток к общему числу ядер в процентах при подсчете не менее 400 ядер. Экспрессия Ki-67 в строме оценивалась путем подсчета количества окрашенных ядер в поле зрения при увеличении 400, при этом изучалось не менее 10 полей зрения. Было установлено, что уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их соотношения напрямую влияют на рецептивность эндометрия.

Статистический анализ полученных данных проведен в пакете программы «GRETЛ», с использованием методов математического анализа. Описательный метод применялся для оценки количественных и дискретных (номинальных и бинарных) данных. Для количественных данных проводили расчет среднего значения показателя и стандартного отклонения (M(SD)), рассчитывали 95 % доверительный интервал, медиану и моду показателей. На 2-ом и 3-ем этапах оценку статистической достоверности исследования проводили с использованием методов расчета для малых групп (коэффициент Стьюдента). Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Пирсона. Для расчета дискретных данных применяли частотные таблицы с указанием количества параметров. Все результаты были представлены графически в виде диаграмм. Для количественных показателей рассчитывался критерий Хи-квадрат. Для малого количества данных определяли точный критерий Фишера. Это связано с тем, что не соблюдалось равенство дисперсий и кривая Гисса не соответствовала закону нормального распределения. Различия расценивались как статистически значимые, если уровень значимости критерия был менее 0,05.

Все статистические расчеты были выполнены самостоятельно. Автор выражает признательность к.м.н., ассистенту кафедры профилактической, семейной и эстетической медицины с курсом пластической хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Д.М. Максимова за консультативную помощь при выполнении статистических расчетов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток 1 группы составил 30,3 (4,9), 2 группы – 34 (4,8) года. По возрастному критерию пациентки значимо не различались ( $p=0,06$ ).

Возраст наступления менархе в группе сравнения составил 12,4 (1,0) года и по средним показателям не отличался от возраста менархе в исследуемой группе: 13,03 (1,44) лет ( $Me = 13$ ;  $Mo = 13$ ). Лишь у 5 пациенток (1,5%) с АМК-О наступление менархе отмечено в 15 лет и старше. Количество менструальных дней, на момент развития аномального маточного кровотечения, колебалось в пределах 4,9 (1,2) дней ( $Me = 5$ ;  $Mo = 4$ ), продолжительность менструального цикла составляла 28,3 (3,08) дня ( $Me = 28$ ;  $Mo = 28$ ). Менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста с АМК-О характеризовался обильным менструальным кровотечением или кровотечением после эпизода олигоменореи. При этом продолжительность кровотечения составляла 5-7 дней.

При анализе средних значений паритета беременность – роды – аборты были получены статистически различные показатели. Среднее количество беременностей в 1 группе: 1,14 (1,1); количество родов – 0,73 (0,83); количество абортов – 0,42 (0,66). При этом у женщин группы сравнения данные показатели были значимо выше: количество беременностей – 3,3 (1,2) ( $p=0,025$ ); количество родов – 2,1 (1,3) ( $p=0,011$ ); количество абортов – 1,1 (1,7) ( $p=0,015$ ).

Сопутствующая экстрагенитальная патология определялась у 47 (53,4%) пациенток с АМК-О и 50 (71,4%) пациенток второй группы, статистически значимых данных о наличии коморбидности выявлено не было. Заболевания мочевыделительной системы были выявлены при анализе анамнестических данных только у женщин с АМК-О. Их структура была представлена хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии у 4 (4,54%) и хроническим циститом в 2 (2,27%) случаях. Заболевания, передаваемые половым путем, отмечались в анамнезе у 1 (1,13%) пациентки с АМК-О, и были представлены хламидийной инфекцией.

Заболевания гепатобиллиарной системы и желудочно-кишечного тракта, в том числе по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, отмечались у 16 (18,18%) пациенток исследуемой группы, их структура была представлена наличием хронического холецистита в 4 (4,54%) случаях, хронический гастрит отмечался у 9 (10,2%) пациенток, желчнокаменная болезнь регистрировалась у 3 (3,4%) женщин. У пациенток группы сравнения данная патология наблюдалась чаще ( $p=0,02-0,04$ ): хронический гастрит – 16 (22,8%), желчнокаменная болезнь – 7 (10%).

Эндокринологическая патология была представлена аутоимунным тиреодитом и выявлена у 5 (5,68%) пациенток с АМК-О, и у 14 (20%) женщин группы сравнения ( $p=0,05$ ). Алиментарное конституциональное ожирение зарегистрировано у 1 (1,13%) пациентки исследуемой группы.

Заболевания сердечно-сосудистой системы и органов кроветворения отмечались только у пациенток исследуемой группы. Их структура была представлена артериальной гипотонией в 5 (5,68%) случаях, анемией I степени в 51 (57,1%) случае.

Сопутствующая гинекологическая патология была представлена миомой матки и нарушением менструального цикла по типу олигоменореи в обеих группах.

У пациенток 2-ой группы значимо чаще отмечались случаи интерстициальной миомы матки малых размеров (FIGO: 4 класс) у 8 (9,09%) против 3 (3,4%) у женщин с АМК-О ( $p=0,019-0,038$ ).

У женщин репродуктивного возраста с АМК-О по данным протоколов ультразвукового исследования органов малого таза, с которыми пациентки поступали на госпитализацию, было выявлено: средние размеры матки: длина = 50,5 (10,4) мм; толщина = 42,3 (9,1) мм; ширина = 49,7 (11) мм. Средний показатель толщины эндометрия (М-эхо) варьировал в пределах 9,4 (4,3) мм ( $Me = 8,7$  мм;  $Mo = 7$  мм). Средний объем правого яичника составил 5,86 (3,7) см<sup>3</sup> ( $Me = 4,8$  см<sup>3</sup>), средний объем левого яичника 5,35 (2,5) см<sup>3</sup>

( $Me = 4,8 \text{ см}^3$ ). Неопластический риск оценивался по показателю индекса резистентности (RI) в аркуатных артериях [5, 24]. В группе женщин с АМК-О его значение составило 0,55 (0,097), что указывает на средний риск неопластического перерождения у пациенток с АМК до гормональной терапии (Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – Москва: Видар-М, 2020. – 704 с., Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 2 т / М. Н. Буланов. – Москва: Видар-М, 2017. – Т. 1. – 555 с.; Т. 2. – 449 с.). При анализе показателей М-эхо и RI установлена обратная корреляционная зависимость (индекс Пирсона = -0,04486165). Это свидетельствует о том, что при увеличении толщины эндометрия за счет избыточной пролиферации эпителиоцитов, уменьшается RI, а значит, растёт риск неопластического перерождения эндометрия. При ТВУЗИ выявлена: диффузная ГПЭ у 31 (35,2 %) женщин, очаговая ГПЭ у 43 (48,8 %) пациенток.

Уровень эстрадиола перед началом терапии в целом у женщин с АМК-О был в пределах референсных значений и имел характерный для данной возрастной категории значительный разброс значений от 5 до 140 пг/мл. Статистически значимых различий в группе 1а и 1б в процессе терапии и после её окончания не установлено. Уровень прогестерона оставался невысоким на протяжении курса лечения ввиду закономерной ановуляции на фоне КОК и преимущественного сохранения ановуляторных циклов на фоне терапии микронизированным прогестероном (МПГ). По окончании лечения отмечено статистически значимое повышение уровня этого гормона в когорте в целом и в обеих группах, что является свидетельством восстановления овуляции и после курса КОК, и после МПГ. Уровень прогестерона в группе 1б был несколько выше, чем в группе 1а: 41,5 (28,1) нг/мл против 42,2 (28,5) нг/мл, эти различия статистически не значимы. При анализе динамики показателей гормонов гипофиза, обнаружено статистически значимое снижение уровня ФСГ через 3 ( $p=0,009$ ) и 6 месяцев ( $p=0,002$ ) гормональной терапии, как на фоне КОК с биоидентичным эстрогеном, так и при приёме микронизированного прогестерона. Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) перед началом терапии у всех пациенток имел большой разброс значений от 1,4 до 8,2 мЕД/мл. После завершения 6-месячного курса произошло статистически значимое снижение уровня ЛГ с 6,12 (5,1) мЕД/мл до 4,76 (1,4) мЕД/мл ( $p=0,0009$ ) лечения.

По результатам гистологического исследования установлена гиперплазия эндометрия в 28 (31,8 %) образцах ( $p=0,017$ ), и сочетание с изменениями в эндометрии, характерными для фазы поздней пролиферации – 32 (36,4 %) или фазы секреции – в 17 (19,3 %) образцах. Кроме того, 3 (3,4 %) образца соответствовали фазе поздней секреции, в 8 (9,1 %) случаях определялась фаза поздней пролиферации.

Для эндометрия, сочетающего пролиферацию, секрецию и гиперплазию, были характерны типичные железы с эстрогеновым эффектом и начальными признаками секреторной трансформации в виде субнуклеарной вакуолизации эпителия. Гиперплазии эндометрия с выраженными секреторными признаками характеризовалась нормохромией, при этом ядра железистых клеток округлые, и в просвете желез большое количество секрета.

До начала гормональной терапии в группах 1а и 1б, средние значения показателей экспрессии рецепторов к эстрогену в строме и железах эндометрия были сопоставимы: 188,8 (19,3) и 191,0 (41,0) соответственно. Показатель экспрессии рецепторов к прогестерону в стромальном компоненте эндометрия был несколько ниже 173,9 (16,9), а в железистом компоненте сопоставим с показателем экспрессии рецепторов к эстрогену как в строме, так и в железах: 188,4 (55,6). Была выявлена прямая корреляция экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону как в железах (индекс Пирсона = 0,583741641), так и в строме (индекс Пирсона = 0,614094744) эндометрия.

Показатель маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК до начала гормональной терапии характеризовался статистически значимым увеличением преимущественно в железистом компоненте эндометрия (30,6 (6,7)) по сравнению со стромой (21,1 (5,7)),  $t$ -Student = 3,52277,  $p < 0,01$  (рисунок 1). При оценке полученных результатов, была выявлена

прямая корреляционная зависимость показателя экспрессии рецепторов к эстрогену (индекс Пирсона=0,271413846) и показателя экспрессии рецепторов к прогестерону (индекс Пирсона=0,112292696) от маркера пролиферации Ki-67 в строме эндометрия. При анализе индекса Пирсона установлено, что показатель экспрессии рецепторов к эстрогену по сравнению с показателем экспрессии рецепторов к прогестерону увеличивается в 2,5 раза на фоне маркера пролиферации Ki-67. В то же время, в железах эндометрия была получена обратная корреляционная зависимость данных показателей. То есть, высокий уровень маркера пролиферации Ki-67 соответствует более низким показателям экспрессии рецепторов к эстрогену (индекс Пирсона= - 0,16153) и экспрессии рецепторов к прогестерону (индекс Пирсона= - 0,48090). Следовательно, высокий уровень маркера пролиферации Ki-67 свидетельствует о выраженном пролиферативном процессе в железах эндометрия, в то время как эпителиоциты обладают низкой экспрессией рецепторов к эстрогену и прогестерону.

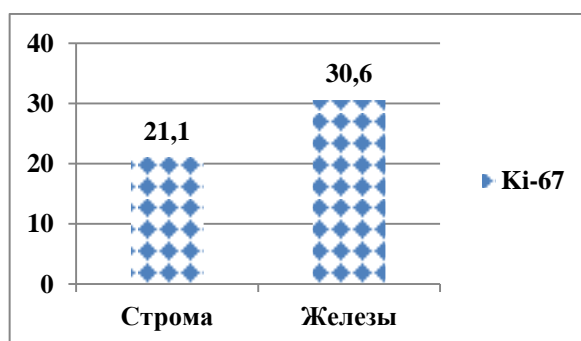


Рисунок 1 – Характеристика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с аномальными маточными кровотечениями (АМК-О) (M(SD)), N=88, t-Student=3,52277, \*p<0,01

По заключениям протоколов ТВУЗИ признаки ГПЭ определялись у 74 (84 %) пациенток (p=0,03), а изменения, характерные для фазы пролиферации визуализировались у 11 (12,5 %) пациенток и признаки секреции определялись у 3 (3,4 %) женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями (АМК-О). Сравнительный анализ заключений ТВУЗИ у пациенток репродуктивного возраста с АМК-О показал, что ультразвуковая визуализация гиперплазии эндометрия в сочетании с процессами секреции и пролиферации эндометрия затруднена. Фаза секреции эндометрия была определена в 3 случаях, а фаза пролиферации диагностирована у 11 пациенток. Гипердиагностика ГПЭ по протоколам ТВУЗИ диагностируется в 2,6 раза чаще, чем при гистологическом исследовании.

Через 3 и 6 месяцев гормональной терапии показатели ТВУЗИ органов малого таза значительно изменились. Показатель М-эхо до лечения составлял 9,4 (4,3) мм, через 3 месяца гормональной терапии на фоне КОК и микронизированного прогестерона отмечено статистически значимое снижение в 1,7 раза – 5,4 (1,6) мм (t-Student=7,4313; p<0,01). Еще через 3 месяца терапии, отмечено снижение данного показателя в 1,05 раза – до 5,1 (0,8) и в 1,8 раза от исходного момента. Указанные изменения косвенно свидетельствуют о ликвидации гиперпластического процесса эндометрия.

В свою очередь, показатель RI закономерно увеличивался с 0,55 (0,09), и статистически значимого увеличения достиг через 6 месяцев гормональной терапии 0,76 (0,08) (t-Student=5,06163; p<0,01) (рисунок 2, 3).

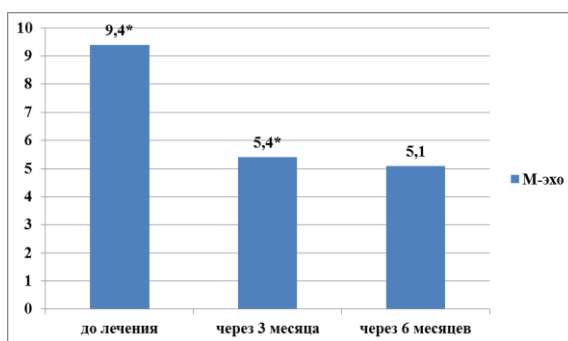


Рисунок 2 – Динамика показателя М-эхо у женщин с АМК-О до лечения, через 3 и 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, средние значения, мм, N=70, \*p<0,01

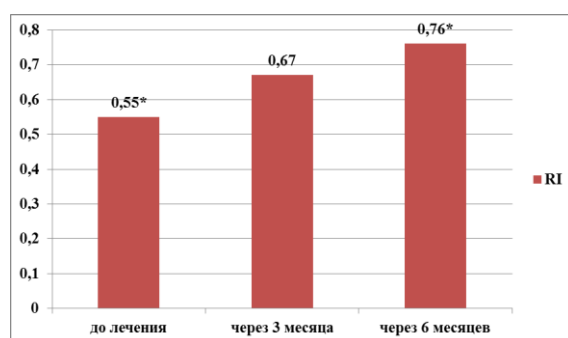


Рисунок 3 – Динамика показателя RI у женщин с АМК-О до лечения, через 3 и 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, средние значения, N=70, p\*<0,01

При статистически значимых изменениях показателей RI и М-эхо (t-Student=7,4313; p<0,01; t-Student=5,06163; p<0,01), до лечения выявлена слабая отрицательная корреляция (индекс Пирсона= -0,04486165), которая указывает на то, что увеличение толщины эндометрия соответствует уменьшению показателя RI, следовательно увеличению неопластического риска (рисунок 4).

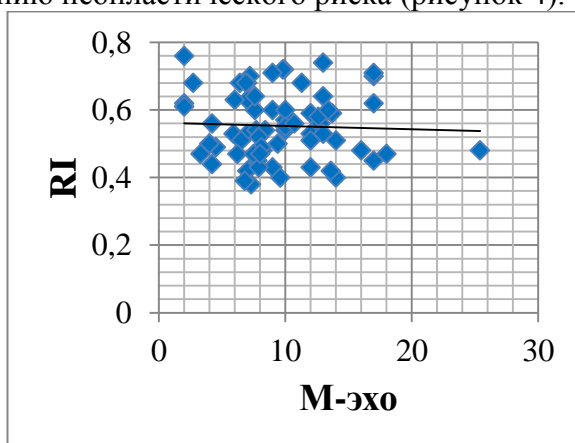


Рисунок 4 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О до начала терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, мм, N=70, индекс Пирсона= - 0,04486165

На фоне гормональной терапии, через 3 месяца, корреляция между показателями М-эхо и RI увеличилась в 4,1 раза (индекс Пирсона= - 0,18372654). Это свидетельствует о

положительной динамике уменьшения толщины эндометрия и увеличения RI, а, следовательно, о снижении неопластического риска. Через 6 месяцев гормональной терапии отмечается положительная динамика в отношении показателя RI, что свидетельствует о дальнейшем снижении неопластического риска, при нормальных показателях М-эхо. При этом теснота корреляционной связи между показателями сохраняется на высоком уровне (рисунок 5).

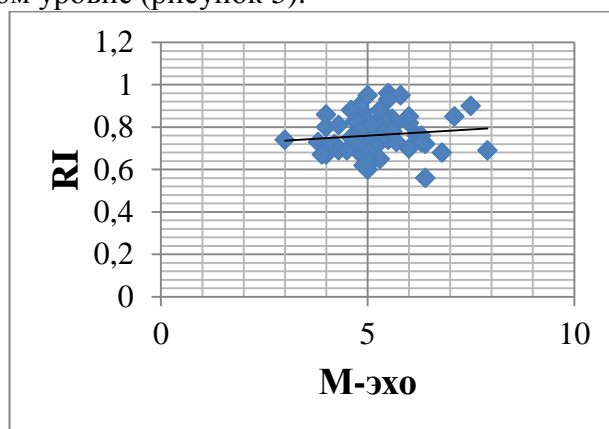


Рисунок 5 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, мм, N=70, индекс Пирсона= 0,112498

Аналогичная динамика изменений УЗ-показателей прослеживается в группах 1а и 1б. В 1а группе через 3 месяца после лечения КОК с биоидентичным эстрогеном, показатель М-эхо снизился в 2,2 раза, с 9,9 (3,9) до 4,2 (1,0) ( $t\text{-Student}=1,82771$ ;  $p>0,05$ ). Еще через 3 месяца терапии наблюдалось незначительное повышение толщины эндометрия в 1,2 раза – до 4,9 (0,6) (рисунок 5). В целом, показатель М-эхо через 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном имел тенденцию к снижению ( $t\text{-Student}=8,38409$ ;  $p<0,01$ ).

Отмечалась стойкая тенденция увеличения показателя RI, на протяжении всего периода лечения пациенток 1а группы. Достоверно значимое повышение отмечено через 3 месяца терапии на 1,2 раза – с 0,56 (0,09) до 0,69 (0,09) ( $t\text{-Student}=4,55959$ ;  $p<0,01$ ). Через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном, показатель М-эхо составил 0,77 (0,06) ( $t\text{-Student}=1,47516$ ;  $p=0,15$ ). В 1б группе пациенток, получавших терапию микронизированным прогестероном, отмечено более равномерное изменение УЗ-показателей. Так, значение М-эхо после 3 месяцев лечения снизилось в 1,3 раза – с 8,9 (4,7) до 6,7 (1,05) ( $t\text{-Student}= 0,003244524$ ;  $p>0,3$ ), а после 6 месяцев терапии показатель составил 5,4 (0,9) ( $t\text{-Student}= 1,16979$ ;  $p>0,25$ ). Показатель RI закономерно и равномерно увеличивался после каждого этапа лечения микронизированным прогестероном. Через 3 месяца терапии RI увеличился в 1,2 раза – с 0,53 (0,09) до 0,65 (0,12) ( $t\text{-Student}=1,81597$ ;  $p>0,05$ ), через 6 месяцев терапии еще на 1,1 раза до 0,76 (0,1) ( $t\text{-Student}= 3,09908$ ;  $p<0,01$ ).

Динамика корреляционных изменений показателя М-эхо и RI в 1а-группе пациенток, получавших лечение КОК с биоидентичным эстрогеном, до начала лечения была низкой – это иллюстрирует выраженный разброс значений, а индекс Пирсона= -0,198099904 указывает на отрицательную зависимость, то есть для высоких значений показателя М-эхо характерны низкие значения RI. Через 6 месяцев гормональной терапии индекс Пирсона = 0,045802109 отражает положительную корреляционную связь с высокой плотностью значений, которая указывает на значительное снижение неопластического риска. Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI в 1б-группе женщин, получавших лечение микронизированным прогестероном, менялась несколько иначе, чем в 1а группе. До лечения индекс Пирсона=0,053544147 показывал



положительную корреляционную связь, при большом разбросе значений высоких показателей М-эхо и низких показателей RI. Через 3 месяца терапии индекс Пирсона= -0,165377218 указывал на отрицательную корреляцию показателей М-эхо и RI, при высокой частоте разброса значений. Через 6 месяцев, на фоне лечения микронизированным прогестероном, индекс Пирсона=0,241173247 характеризовал умеренную положительную корреляционную связь между показателями М-эхо и RI, что может свидетельствовать о стабилизации клеточных изменений в эндометрии и пропорционально протекающих процессах пролиферации и васкуляризации.

Значение показателей экспрессии рецепторов к эстрогену через 3 и 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном у женщин 1а-группы, значимо снижалось в 1,4 раза в железистом ( $p<0,01$ ) и в стромальном в 1,1раза ( $p<0,01$ ) компонентах эндометрия. В 1б группе, женщин получавших микронизированный прогестерон, динамика снижения показателя экспрессии рецепторов к эстрогену была несколько меньше: в железах – на 1,3 раза ( $p=0,02$ ), строма –на 1,2 раза ( $p=0,25$ ) от исходного (таблицы 1, 2).

Таблица 1 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа N=35, M(SD), Me)

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат ( $x^2$ )
1	2	3	4	5	6
Железы	191(41) 200	217(20,5) 218	140,2(10,6) 141,5	$p_2-p_3=0,02$ $p_2-p_4<0,01$ $p_3-p_4<0,01$	$x^2_2-x^2_3=2,97057$ $x^2_2-x^2_4=0$ $x^2_3-x^2_4=0$
Строма	188,9(19,3) 192	210,7(23,1) 212,5	162(16,3) 164,5	$p_2-p_3=0,07$ $p_2-p_4=0,25$ $p_3-p_4<0,01$	$x^2_2-x^2_3=1,40143$ $x^2_2-x^2_4=3,0421$ $x^2_3-x^2_4=1,88571$

Таблица 2 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам у женщин с АМК-О на фоне терапии микронизированным прогестероном (1б-группа, N=35, M(SD), Me)

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат ( $x^2$ )
1	2	3	4	5	6
Железы	188,4(41,3) 199	215(20,3) 218	140(10,8) 142	$p_2-p_3=0,15$ $p_2-p_4<0,01$ $p_3-p_4=0,02$	$x^2_2-x^2_3=7,66447$ $x^2_2-x^2_4=9,1441$ $x^2_3-x^2_4=0$
Строма	189,9(18,4) 194	211,2(23,9) 215	162,2(15,8) 166	$p_2-p_3<0,01$ $p_2-p_4<0,01$ $p_3-p_4=0,25$	$x^2_2-x^2_3=3,12304$ $x^2_2-x^2_4=9,61813$ $x^2_3-x^2_4=4,4979$

При этом в обеих подгруппах отмечалось повышение экспрессии рецепторов к эстрогену через 3 месяца терапии в среднем на 1,1 раза, как на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном, так и на микронизированном прогестероне. Этот эффект связан с включением адаптационных механизмов и продолжается в течение 3 месяцев. Анализируя изменение показателя экспрессии рецепторов к прогестерону через 3 и 6 месяцев гормональной терапии, в обеих подгруппах отмечается неоднородная его динамика (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, N=35, M(SD), Me)

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат
1	2	3	4	5	6
Железы	188,4(55,6) 199	156,8(50,3) 136	231(30,7) 230,5	$p_2-p_3>0,3$ $p_2-p_4<0,01$ $p_3-p_4<0,01$	$x^2_2-x^2_3=0$ $x^2_2-x^2_4=0$ $x^2_3-x^2_4=0$
Строма	173,9(16,9) 178	244,6(56,1) 269,5	172,2(8,1) 170	$p_2-p_3=0,02$ $p_2-p_4>0,3$ $p_3-p_4=0,25$	$x^2_2-x^2_3=0$ $x^2_2-x^2_4=1,61183$ $x^2_3-x^2_4=0$

Таблица 4 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК-О на фоне терапии микронизированным прогестероном (1б-группа N=35, M(SD))

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат
1	2	3	4	6	7
Железы	184,6(55,8) 195	160,3(50,5) 141	229,8(29,5) 230	$p_2-p_3>0,3$ $p_2-p_4<0,01$ $p_3-p_4=0,08$	$x^2_2-x^2_3=0$ $x^2_2-x^2_4=1,4613$ $x^2_3-x^2_4=0$
Строма	173,1(17) 177	240,9(56,6) 265	171,1(7,9) 170	$p_2-p_3<0,01$ $p_2-p_4>0,3$ $p_3-p_4=0,1$	$x^2_2-x^2_3=0$ $x^2_2-x^2_4=6,1629$ $x^2_3-x^2_4=0$

Так, в обеих подгруппах отмечалось повышение экспрессии к рецепторам прогестерона в железах: 1а-группе значимо в 1,2 раза ( $p<0,01$ ), 1б-группе – 1,3 раза ( $p=0,08$ ). Обращает внимание, что в строме показатели экспрессии рецепторов к прогестерону, в группах 1а и 1б, через 6 месяцев терапии остались на прежнем уровне. Это связано с тем, что стромальный компонент эндометрия в меньшей степени чувствителен к гормональной терапии. Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону изолированно в группах 1а и 1б, необходимо учитывать соотношение этих показателей в строме и железах эндометрия.

Индекс соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогена должен укладываться в референсный предел от 2 до 4 (George, L.K. Immunohistochemical Staining Methods: Pathology / L.K. George, Lars Rudbeck // Dako North America, - 2011. – P. 228.). Только в этом случае можно говорить о клинически значимом эффекте от проводимой гормональной терапии. К моменту начала гормональной терапии, показатель соотношения экспрессии стероидных гормонов железистого компонента эндометрия был примерно на одном уровне и составлял в 1а-группе – 0,98, в 1б-группе – 0,97. После 6 месяцев гормональной терапии, данный показатель увеличился почти в 1,6 раза и составлял 1,64 и 1,64 соответственно в 1а и 1б-группах. Кроме того, изменение показателя соотношения экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону стромального компонента, в обеих подгруппах через 6 месяцев терапии составило 1,06 и 1,05 соответственно. Тем не менее, полученные значения не укладываются в референсный интервал нормы. Такая динамика показателей свидетельствуют о недостаточном гормональном влиянии как на железистый, так стромальный компоненты эндометрия.

При индивидуальном анализе изменений соотношения экспрессии стероидных

рецепторов в эндометрии у каждой из обследованных женщин были выявлены показатели, приближающиеся к референсным значениям у ряда пациенток. Показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте более 2 был обнаружен через 6 месяцев у 7 женщин (4 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 3 – микронизированный прогестерон). Значение показателя соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте равное 1,9 было выявлено у 9 женщин (3 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 6 – микронизированный прогестерон). Причем у одной обследованной уже через 3 месяца использования микронизированного прогестерона показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте уже был равен 1,7. Максимальный показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в стромальном компоненте (1,43) был обнаружен у женщины, применявшей микронизированный прогестерон в течение 6 месяцев.

При оценке маркера пролиферации Ki-67 отмечалась положительная динамика снижения значений, и в железах, и в строме эндометрия (рисунок 6).

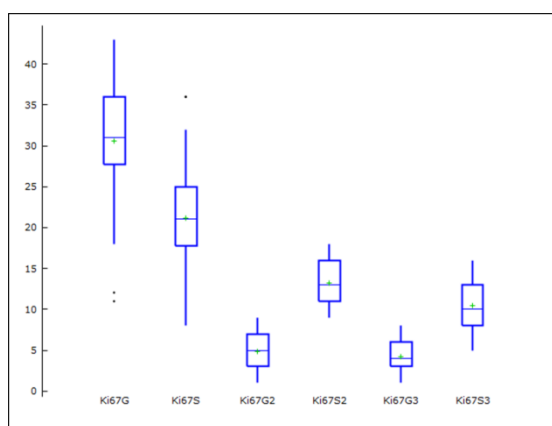


Рисунок 6 – Динамика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, N=70, 95%ДИ

При этом значимое снижение в 7,3 раза отмечалось через 3 месяца терапии, в обеих группах ( $p < 0,01$ ). Данные изменения показателя маркера пролиферации Ki-67 связаны с тем, что маркер не является специфичным в отношении прогноза лечения ГПЭ. Этот белок повышается при наличии пролиферации любой локализации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аномальные маточные кровотечения у женщин репродуктивного возраста, обусловленные нарушением овариальной гормональной регуляции, имеют анамнестические и клинические отличия от аналогичных ситуаций, возникающих в другие периоды жизни женщин. Так для кровотечений этой возрастной группы не характерна высокая коморбидность со стороны других органов и систем. АМК-О возникали в связи с дисфункцией репродуктивной системы и были обусловлены хронической ановуляцией, которая ассоциировалась не только с пролиферативным процессом эндометрия, но и низкой фертильностью.

Морфологический субстрат эндометрия представлен, как диффузной гиперплазией, так и локализованными пролифератами на фоне эндометрия пролиферативного и секреторного типов.

Основной метод предварительной диагностики - ультразвуковое исследование эндометрия с доплерометрией - позволяет выявить увеличенную толщину эндометрия, как маркера чрезмерной пролиферации. Однако, нами отмечена гипердиагностика

гиперплазии эндометрия, что подтверждено морфологическим исследованием. Динамическое исследование индекса резистентности в аркуатных артериях до, в процессе и после окончания гормональной терапии может быть критерием наличия или отсутствия пролиферативного процесса и прогностическим тестом для оценки неопластического риска, так как RI находится в обратной корреляционной зависимости с показателями пролиферации эндометрия.

Для оценки ликвидации патологической пролиферации эндометрия объективным параметром является определение белка пролиферации Ki-67, который снижался после терапии микронизированным прогестероном и КОК с биоидентичным эстрогеном.

Однако, поскольку в процессе лечения АМК-О у женщин репродуктивного возраста, желательны не только купирование патологической пролиферации, но и достижение секреторной трансформации эндометрия, то важное значение, имеет состояние рецепторного аппарата и, особенно, рецепторов прогестерона. Динамика этих изменений в эндометрии определяется длительностью терапии: снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и повышение экспрессии рецепторов прогестерона наступает не ранее 6 циклов гормональной терапии, как микронизированным прогестероном, так и КОК с биоидентичным эстрогеном.

Дальнейшая тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с АМК-О носит персонифицированный характер и направлена на прегравидарную подготовку, контрацепцию или профилактику рецидива гиперплазии.

## ВЫВОДЫ

- 1) Клиническими проявлениями коморбидности у пациенток с аномальными маточными кровотечениями, вызванными овариальной дисфункцией, являются артериальная гипотензия (5 (5,68%)), железодефицитная анемия (51 (57,1%)), наличие миомы матки малых размеров (3 (3,4%)), а также снижение фертильности, связанное с ановуляцией и лютеиновой недостаточностью, являющимися проявлениями овариальной дисфункции, лежащей в основе аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией.
- 2) Ультразвуковое исследование позволяет выявить группу риска развития пролиферативных процессов эндометрия при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста. По заключениям трансвагинального ультразвукового исследования гиперплазия эндометрия диагностируется в 2,6 раза чаще, чем при гистологическом исследовании. Оценка индекса резистентности в аркуатных артериях матки является объективным показателем пролиферативной активности эндометрия и неопластического риска. Увеличение показателя индекса резистентности в аркуатных артериях после 6 месяцев терапии комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном с 0,56 (0,09) до 0,77 (0,06), а на фоне микронизированного прогестерона с 0,53 (0,09) до 0,76 (0,1), указывает на ликвидацию патологического состояния эндометрия, как морфологического субстрата аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией.
- 3) Аномальные маточные кровотечения, обусловленные овариальной дисфункцией, в репродуктивном возрасте ассоциированы с гиперплазией без атипии в 28 (31,8 %) случаях, сочетанием гиперплазии эндометрия с изменениями в эндометрии, характерными для фазы поздней пролиферации – в 32 (36,4 %) и фазы секреции у 17 (19,3 %) пациенток.
- 4) После трёх месяцев терапии комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном наблюдался недостаточный терапевтический эффект. После 6-и циклов терапии комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном происходит уменьшение толщины эндометрия, ликвидация

гиперпластического процесса эндометрия, уменьшение показателя пролиферации Ki-67, снижение экспрессии рецепторов эстрогенов, повышение экспрессии рецепторов прогестерона.

5) Этап профилактики рецидивов и реабилитации после аномального маточного кровотечения, обусловленного овариальной дисфункцией, зависит от репродуктивных планов женщины и заключается либо в продолжение гормональной контрацепции, если женщина не планирует беременность, либо в переходе на приём прогестагенов в циклическом режиме с целью создания оптимальной секреторной трансформации эндометрия в период прегравидарной подготовки.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Аномальные маточные кровотечения овуляторного типа у женщин репродуктивного возраста свидетельствуют о серьёзных нарушениях в системе регуляции репродуктивной функции и являются предикторами нарушений фертильности и развития гиперпластических процессов эндометрия, вплоть до онкологических заболеваний.

Важным этапом диагностического процесса является сбор анамнеза, уточнение сопутствующей и предшествующей патологии репродуктивной системы и соматических органов. Основным методом предварительной диагностики - ультразвуковое исследование эндометрия - позволяет выявить чрезмерную пролиферацию эндометрия, но не всегда дифференцирует истинные изменения в эндометрии, поэтому необходимо морфологическое исследование эндометрия, дополненное иммуно-гистохимическим исследованием белка пролиферации Ki-67 и рецепторов эстрогенов и прогестерона.

Лечение АМК-О после 1-го этапа - гемостатического - должно носить поэтапный характер, направленный не только на ликвидацию патологического процесса в эндометрии, приведшего к кровотечению, но и обеспечить профилактику рецидивов.

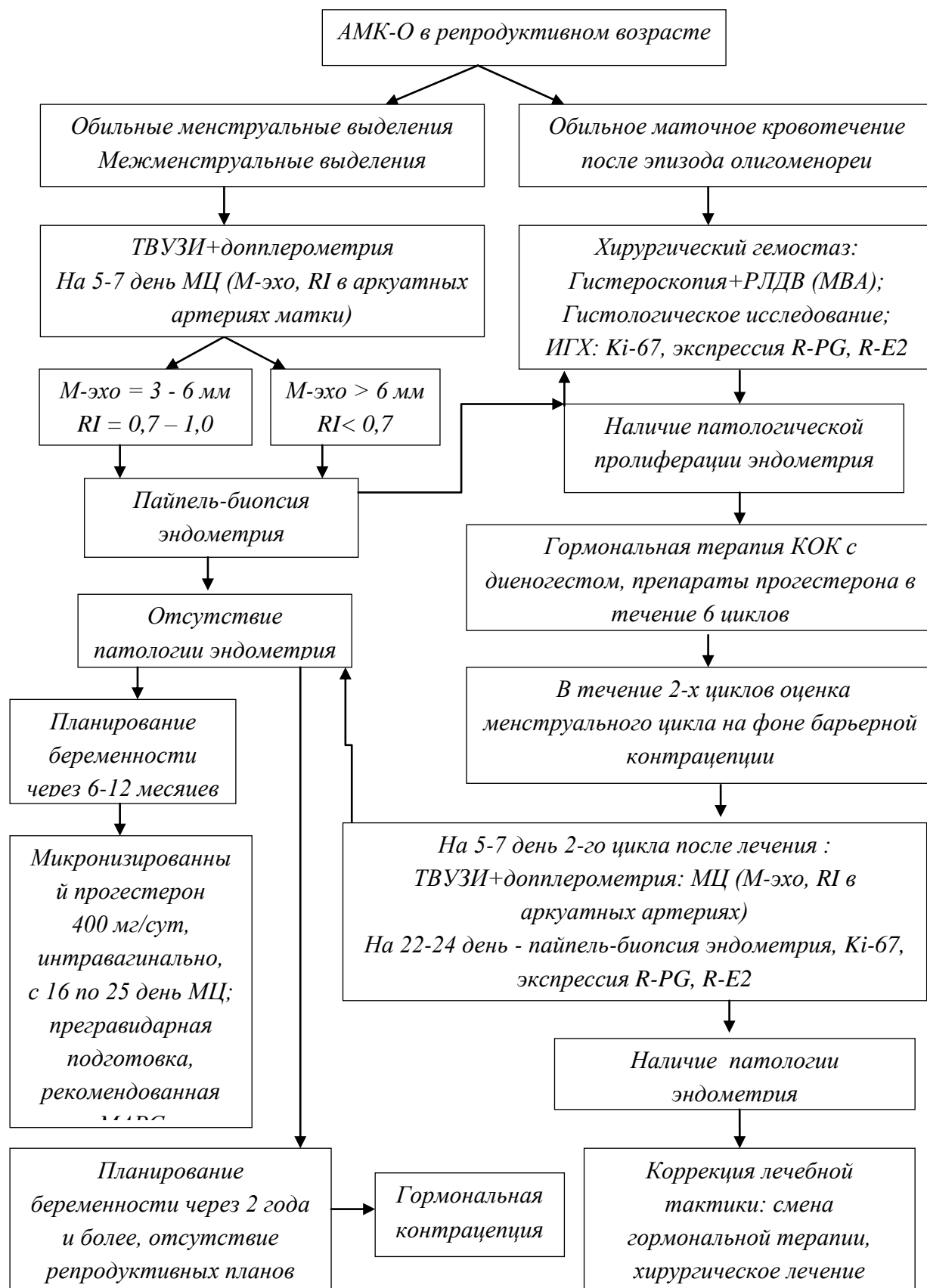
2-й этап лечения - гормональная терапия - может быть проведена с одинаковой эффективностью, как препаратами микронизированного прогестерона, так КОК с диеногестом и гибким режимом дозирования компонентов препарата. Курс лечения составляет не менее 6 циклов.

До и после окончания гормональной терапии показано динамическое ультразвуковое исследование толщины эндометрия и индекса резистентности в аркуатных артериях, являющихся критерием наличия или отсутствия пролиферативного процесса и прогностическим тестом для оценки неопластического риска.

Для оценки ликвидации патологической пролиферации эндометрия объективным параметром является определение белка пролиферации Ki-67 и рецепторов эстрогенов и прогестерона. Дальнейшая тактика ведения пациенток в АМК-О репродуктивного возраста, носит персонифицированный характер и направлена на прегравидарную подготовку, контрацепцию или профилактику рецидива гиперплазии.

Лечебно-диагностический процесс при АМК-О, у женщин репродуктивного возраста представлен в оригинальном алгоритме.

**Алгоритм диагностических, лечебных, реабилитационных мероприятий у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями овуляторного типа**



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тен, А.Р. Современные тенденции медикаментозной терапии простой гиперплазии эндометрия (литературный обзор) / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, И.В. Лаврентьева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 50–54.
2. Тен, А.Р. Некоторые психологические характеристики пациенток в периоперационном периоде / А.Р. Тен, О.В. Прохорова, А.Б. Бакуриных [и др.] // Пермский медицинский журнал, 2017. – Т. 34. – №3. – С. 78-85.
3. Тен, А.Р. Определение чувствительности метода пайпель-биопсии в сравнении с лечебно-диагностическим выскабливанием / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, И.В. Лаврентьева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – №5. – С. 68–70.
4. Тен, А.Р. Особенности ведения женщин различных возрастных групп с аномальными маточными кровотечениями / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, И.В. Лаврентьева [и др.] // Пермский медицинский журнал, 2016. – Т. 33. – №5. – С. 35-37.
5. Обоскалова Т.А. Рецепторы эндометрия, как показатель эффективности терапии аномальных маточных кровотечений / Т.А. Обоскалова, А.Р. Тен // Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы: материалы XXV Юбилейного Всероссийского конгресса. – Москва, 2019. – С. 115-116.
6. Тен А.Р. Сравнительная эффективность терапии гиперплазии эндометрия КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном по данным динамического ультразвукового исследования / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова и др. // Medicus. 2020., №3 (33) – С. 29-38.
7. Тен А.Р. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторными нарушениями / А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова и др. // Гинекология. 2022., № 4 (24) – С. 145-150.

### Список сокращений

АМК – Аномальное маточное кровотечение  
 АМК - О – Аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторной дисфункцией  
 ГПЭ – Гиперплазия эндометрия  
 ИП – Индекс Пирсона  
 КОК – Комбинированные оральные контрацептивы  
 ЛГ – Лютеинизирующий гормон  
 МПГ – Микронизированный прогестерон  
 ОМК – Обильные менструальные кровотечения  
 ПРГ – Прогестерон  
 РЛДВ – Раздельное лечебно-диагностическое выскабливание  
 ТВУЗИ – Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза  
 УЗИ – Ультразвуковое исследование  
 ФСГ – Фолликулостимулирующий гормон  
 Э – Эстрадиол  
 ER – Рецепторы к эстрогену  
 FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics  
 Ki-67 – Индекс пролиферации  
 PrgR – Рецепторы к прогестерону  
 RI – Индекс резистентности