

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Обоскалова Татьяна Анатольевна

Екатеринбург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	16
1.1. Нормальный менструальный цикл. Физиология эндометрия.....	16
1.2. Терминология, номенклатура, классификация аномальных маточных кровотечений	19
1.3. Патогенез АМК, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О)22	22
1.4. Характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях	23
1.4.1. Особенности морфологии эндометрия при аномальных маточных кровотечениях	23
1.4.2. Особенности рецепторного аппарата эндометрия при аномальных маточных кровотечениях	28
1.5. Ультразвуковая характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях	29
1.6. Методы лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией	34
Резюме.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Общая характеристика и принципы формирования групп исследования	40
2.1.1. Дизайн исследования.....	42
2.1.2. Характеристика гормональных препаратов.....	46
2.2. Методы исследования.....	47
2.2.1. Исследование уровня гонадотропных гормонов и половых стероидов	47
2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза	47
2.2.3. Общеклинические методы исследования.....	48
2.2.4. Диагностическая гистероскопия	48
2.2.5. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования.....	49
2.2.6. Статистические методы исследования	52

2.3. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией	53
1.3.1. Гормональный статус пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией.....	57
Резюме	71
ГЛАВА 3. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ.....	73
3.1. Ультразвуковая характеристика при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией у женщин репродуктивного возраста.....	73
3.2. Морфологическая характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией у женщин репродуктивного возраста.....	76
3.3. Рецепторы эндометрия, маркер неспецифической пролиферации Ki-67 при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста.....	79
Резюме	85
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ	87
4.1. Ультразвуковая картина эндометрия на фоне терапии аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном	87
4.2. Рецепция эндометрия у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией, на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном	100
4.3. Пролиферативная активность эндометрия у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными	

овариальной дисфункцией, на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном.....	113
Резюме.....	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

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) [80, 101, 118, 133]. Более 20% женщин к 60 годам имеют в анамнезе какое-либо хирургическое вмешательство по поводу гинекологических заболеваний, обусловленных АМК [54, 55, 62, 65, 102, 103, 107, 108].

Зарубежные и отечественные исследователи отмечают, что АМК репродуктивного возраста в 70% случаев манифестируют как регулярные, длительные и обильные менструальные кровотечения (ОМК), а также могут проявляться межменструальными кровотечениями. Морфологическим субстратом АМК зачастую являются гиперпластические процессы эндометрия с рецидивирующим течением, достигая в популяции 40% [24, 72]. АМК приводят к развитию железодефицитной анемии, ухудшают качество жизни и являются одним из факторов нарушения репродуктивной функции женщин [9, 35, 121]. Длительно существующие гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), приобретающие атипичский 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 [98]. Поэтому выявление гиперплазии эндометрия на ранних стадиях и адекватная терапия выступают как факторы профилактики онкологической патологии [59, 79, 117, 148].

Клиническими рекомендациями 2021г. "Аномальные маточные кровотечения" выделены следующие варианты патологии: 1) Аномальное маточное кровотечение (АМК) — длительное, обильное кровотечение и половых путей, в том числе с нарушением цикла. 2) Обильное маточное кровотечение (ОМК) в виде чрезмерной менструальной кровопотери. По клиническому течению представлены острое АМК, требующее неотложной помощи по остановке кровотечения, и хроническое АМК, продолжающееся или повторяющееся более 3 месяцев. Для остановки кровотечения рекомендуется транексамовая кислота в дозе 3г/сут и/или нестероидные противовоспалительные препараты, однако, не указано, касается это острых или хронических АМК [15]

В то же время, в клинических рекомендациях "Гиперплазия эндометрия", 2021г. сказано, что АМК в виде обильных или межменструальных маточных кровотечений при регулярном менструальном цикле или олигоменорее являются проявлением гиперплазии эндометрия (ГПЭ). Кроме того, характер АМК не позволяет предположить тип ГПЭ [16]. То есть, при наличии АМК целесообразным является уточнение состояния эндометрия, так как существуют риск канцероматозного перерождения гиперплазированного эпителия полости матки, в том числе и у женщин репродуктивного возраста [15, 16]. Поэтому рекомендуется проведение гистероскопии и диагностического выскабливания полости матки при АМК и указаний на внутриматочную патологию по данным УЗИ [15]. Ни в том, ни в другом источнике не указано, на каком этапе диагностики и/или лечения следует проводить инвазивное вмешательство. Методом получения эндометрия указано выскабливание полости матки или биопсия при гистероскопии [16]. В то же время, в современной литературе имеются указания на то, что эндометрий предпочтительнее получать путем аспирации [1, 2, 36].

Методы лечения, рекомендованные после остановки кровотечения, представлены разнообразными консервативными и хирургическими

мероприятиями, которые предполагают планирование персонифицированного подхода со стороны лечащего врача, но обоснованных чётких алгоритмов терапевтического воздействия не разработано [15, 16].

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 [46, 47, 83, 94, 95, 105, 132, 139, 140, 142].

«Золотым стандартом» диагностики патологии эндометрия является его гистологическое исследование [1, 18, 24, 36].

Развитие того или иного патологического процесса в эндометрии зависит от состояния рецепторного аппарата клеток эндометрия, факторов роста, соотношения пролиферации и апоптоза. Q. Wang с соавторами (2019) показали, что чувствительность и специфичность иммуногистохимических маркеров в диагностике рака эндометрия достигает 95% и 66% соответственно, а сравнимость с результатами гистологического исследования была отмечена в 99% исследуемых образцов [70]. Выбор метода лечения зависит от результатов патоморфологической оценки характера изменений в эндометрии [7, 12, 13, 24, 30, 40].

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) на выборке в 184 женщины репродуктивного возраста с АМК, ассоциированными с полипами эндометрия показали рецидивирование заболевания в 32% через 6 месяцев [27].

Подход к лечению и профилактике ГПЭ должен быть комплексным, с использованием хирургических и терапевтических методов [20, 30, 40, 46, 93, 101, 114]. Оптимальная продолжительность лечения составляет не менее шести месяцев гормонотерапии с параллельной коррекцией метаболических нарушений [15, 16, 35, 40]. Исследования Г.Е. Чернухи с соавторами (2018, 2021) показали эффективность циклического применения микронизированного прогестерона (МППГ) при различных видах ГПЭ [9, 31, 35, 40]. В ряде проспективных исследований показано, что интравагинальное введение микронизированного прогестерона обеспечивает более высокие концентрации препарата в эндометрии, по сравнению с пероральными препаратами [101, 108, 147]. Стоит отметить, что не менее эффективными методами лечения ГПЭ у женщин репродуктивного возраста являются применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [27, 35, 96, 141]. Исследования показывают, что положительный эффект КОК реализуется за счет снижения митотической активности клеток эндометрия [20, 22, 27, 35, 96]. Пролонгированный прием КОК стабилизирует работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, уменьшая риск развития дисгормональных состояний [127]. Многоцентровое двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование пациенток с ОМК в возрасте от 18 лет и старше, показало положительный результат применения КОК с эстрогеном, биоидентичным натуральному (эстрадиола валерат) [49, 86].

Всё таки, большая часть исследований, проводимых в России, затрагивает проблемы патологии эндометрия и связанных с ними АМК у женщин возраста менопаузального перехода и постменопаузы [12, 22, 30, 40, 45, 77, 76, 93, 96, 97, 106, 112, 114, 121, 129, 131]. АМК в репродуктивном возрасте изучены в меньшей степени [41, 85, 101, 107, 108, 118, 141].

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/или 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), для предотвращения рецидивов, на основании изучения клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия.

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

Проведено когортное, клиническое, ретро- и проспективное исследование. Объект исследования – 88 пациенток с установленным диагнозом АМК-О и 70 здоровых женщин, обратившихся с целью профилактического осмотра (контрольная группа).

Для решения поставленных задач использовались следующие методы: изучение анамнестических данных, жалоб, общие клинические методы исследования, гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза (включая доплерографию), патоморфологические методы (гистологические, иммуногистохимические), исследование уровня гонадотропных и половых гормонов, статистические методы.

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, доплерографические, 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, доплерографии, 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.

Практическая значимость

- Выявлены факторы риска аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста и параметры гормональных нарушений.
- Выделены наиболее значимые параметры ультразвукового исследования при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О), у женщин репродуктивного возраста.
- 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 трех этапная схема лечения на основании персонифицированного подхода в зависимости от репродуктивных планов женщины.

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 абортов. 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.

Апробация диссертационного материала

Материалы исследования послужили основой для докладов 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); научно – практической конференции для акушеров-гинекологов «Бенедиктовские чтения» (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).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику ООО «Ангио Лайн Плюс» города Екатеринбурга, гинекологического отделения №2, консультативной поликлиники ГАУЗ СО ГKB№40 Екатеринбурга. Теоретические положения исследования включены в программу лекций и практических занятий студентов, ординаторов и курсантов на кафедре акушерства и гинекологии, а также на кафедре акушерства, гинекологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Объем и структура 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.

Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Нормальный менструальный цикл. Физиология эндометрия

Менструальный цикл – это циклические изменения в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, характеризующиеся структурной и функциональной перестройкой репродуктивных органов: влагалища, маточных труб и матки (эндометрий и миометрий). Длительность нормального менструального цикла у женщин репродуктивного возраста колеблется от 24 до 38 дней. С учетом функциональных изменений, в менструальном цикле выделяют 3 фазы: фолликулярную, овуляторную, лютеиновую. Колебания менструального цикла, в первую очередь, связаны с продолжительностью фолликулярной фазы, а лютеиновая фаза является генетически детерминированной и составляет 12 – 14 дней. Основная функция гипоталамо – гипофизарно – яичникового комплекса заключается в подготовке эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если оплодотворения не произошло, то менструальный цикл заканчивается менструацией. Менструация – это циклические кровянистые выделения, первый день которых является началом нового менструального цикла. Эндометрий выстилает внутреннюю поверхность матки и состоит из двух слоев: базального и функционального. Базальный слой представляет собой нерегулярно расположенные трубчатые железы с узким просветом, выстланные цилиндрическим эпителием. Строма базального слоя образована веретенообразными клетками, переплетающимися с аргирофильными волокнами, и пронизывает структуру миометрия. Функциональный слой эндометрия располагается на собственной плотной соединительнотканной пластинке. Железы функционального слоя имеют строение длинных трубочек и располагаются вертикально относительно поверхности слизистой. В течение менструального цикла базальный слой существенно не меняется. Основные структурные и функциональные

изменения происходят в железистом эпителии, строме и сосудах функционального слоя эндометрия под влиянием стероидных гормонов. Ранняя фаза пролиферации эндометрия характеризуется увеличением числа митозов преимущественно в клетках железистого эпителия на фоне повышения уровня эстрогенов (5 – 6 день менструального цикла). Толщина эндометрия в среднем составляет 2 мм, при этом железы функционального слоя эндометрия прямые или незначительно извитые [25]. В раннюю фазу пролиферации эндометрия стромальные и glandулярные клетки функционального слоя имеют на своей поверхности до 75% эстрогеновых рецепторов. В позднюю фазу пролиферации продолжаются процессы митотического деления клеток стромы эндометрия. Железы функционального слоя увеличиваются в размере, за счет клеток цилиндрического эпителия, которые становятся более высокими, просветы желез расширяются. Несмотря на то, что количество рецепторов к эстрогену снижается, на поверхности цилиндрического эпителия формируется большое количество цилиарных микроворсинок, которые способствуют синтезу, продвижению и перераспределению секрета желез эндометрия. В клетках цилиндрического эпителия повышается уровень гликогена, при этом их ядра перемещаются к поверхности. В эту фазу показатель срединного М-эхо будет составлять 5-6 мм [25]. После овуляции начинается фаза ранней секреции эндометрия. В этот период наблюдается снижение числа митозов за счет увеличения количества рецепторов к прогестерону. Начинается процесс секреторной дифференцировки железистого эпителия, характеризующийся формированием цитоплазматических вакуолей, содержащих гликоген. Секрет, богатый гликогеном, начинает изливаться в железистое пространство по апокринному типу. Строма приобретает рыхлую структуру с точечными кровоизлияниями. Срединное М-эхо колеблется в диапазоне 6,5 – 12,5 мм [25, 34]. В позднюю фазу секреции железы функционального слоя эндометрия содержат большое количество секрета, продолжается процесс

спиралевидного скручивания артерий с формированием клубочков. Наблюдается лейкоцитарная инфильтрация и нарастает отек стромы эндометрия, что свидетельствует о первых признаках нарушения кровообращения. Срединное М-эхо достигает 14 мм. В эту фазу различают три зоны эндометрия: первая зона – базальная, структура которой представлена извитыми сосудами и истонченной стромой. Средняя зона характеризуется отечной стромой со спиралевидными сосудами и расширенными железами, наполненными секретом. Третья зона – поверхностная, состоит только из больших стромальных клеток [25, 34].

Физиологический менструальный цикл характеризуется определенной последовательностью цитохимических, молекулярных и морфологических изменений в эндометрии [88, 92]. Фаза секреции поддерживается и осуществляется за счет воздействия на эндометрий эстрогена и прогестерона в течение менструального цикла [64]. Этот процесс определяется, прежде всего, экспрессией рецепторов стероидных гормонов [88, 119]. По своей природе стероидные рецепторы – это белки, регулирующие транскрипцию, то есть взаимодействие происходит на ядерном уровне. Свободно циркулирующие гормоны регулируют экспрессию ядерных рецепторов, которые в свою очередь конкурируют за одни и те же общие транскрипционные факторы [42, 88, 92, 119].

Эндометрий является конечным звеном в системе регуляции менструальной функции, но и сам эндометрий, повреждённый, в частности, воспалительным процессом, теряет нормальную функциональность рецепторного аппарата, вследствие чего нарушается процесс его отторжения, проявляющийся аномальным маточным кровотечением, в отличие от нормального менструального кровотечения.

1.2. Терминология, номенклатура, классификация аномальных маточных кровотечений

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – это кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объем которых превышает 80 мл, с частотой более 4 эпизодов за 90 дней или интервал менее 24 дней [54, 55, 62, 65, 102, 103]. В соответствие с классификационной номенклатурой FIGO предложенной в 2011 году и пересмотренной в 2018 году, различают АМК, связанные с органическими изменениями – PALM и АМК, вызванные функциональными изменениями – COEIN. Аббревиатура PALM включает P - полип, A - аденомиоз, L - лейомиома, M - малигнизация, гиперплазия. Аббревиатура COEIN: C - коагулопатия, O - овуляторная дисфункция, E - эндометриальная патология, I - ятрогенное воздействие, N - еще не классифицировано [54, 55, 62, 65, 102]. Данная классификационная система понятна и удобна, тем не менее, она не включена в основной реестр Международной Классификации Болезней. Кроме того, требует уточнения, какая гиперплазия эндометрия включена в группу PALM вместе с малигнизацией, так как известно, что гиперплазия классифицируется на 2 группы: с признаками атипии и без неё [107, 147]. В то же время, овуляторная дисфункция проявляется ановуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, что приводит к нарушению морфологии эндометрия в виде недостаточной секреторной трансформации, пролиферации или гиперплазии [107, 147]. Все перечисленные морфологические изменения эндометрия клинически проявляются аномальными маточными кровотечениями [107, 147]. Под буквой E в аббревиатуре COEIN определена эндометриальная патология, но что имеется в виду также неясно: патология, обусловленная нарушением гормональных влияний или воспалительными изменениями.

В рутинной практике врач акушер – гинеколог использует Международную Классификацию Болезней 10-го пересмотра (МКБ № 10).

Согласно этой классификации АМК включены в структуру «невоспалительных болезней женских половых органов» и шифруются кодами N80-N98. В этой рубрике выделяют две группы АМК. Первая группа «обильные, частые и нерегулярные менструации» - код шифрования: N92. Включает в себя: «обильные и частые менструации при регулярном цикле» (N92.0), «обильные и частые менструации при нерегулярном цикле» (N92.1), «обильные менструации в пубертатном периоде» (N92.2), «овуляторные кровотечения» (N92.3), «обильные кровотечения в предменопаузальном периоде» (N92.4), «другие неуточненные формы нерегулярных менструаций» (N92.5), «нерегулярные менструации неуточненные» (N92.6). Вторая группа «другие аномальные кровотечения из матки и влагалища» - код шифрования: N93. В эту группу включены: «посткоитальные или контактные кровотечения» (N93.0), «другие неуточненные аномальные кровотечения из матки и влагалища» (N93.8), «аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное» (N93.9). Следует отметить, что причинами АМК могут быть не только функциональные, но и органические изменения органов малого таза. Так в рубрике «невоспалительные болезни женских половых органов» (N80-N98) включены следующие нозологические единицы: «эндометриоз» (N80), «полип женских половых органов» (N84), «другие невоспалительные болезни матки, за исключением шейки матки» (N85.0), в структуре которых классифицируются 2 вида гиперплазии эндометрия: «железистая гиперплазия эндометрия» (N85.0) и «аденоматозная гиперплазия эндометрия» (N85.1). «Лейомиома матки» (D25) входит в структуру рубрики «новообразования» (C00 – D48). Кроме того, что данная классификационная система сложна, в ней не учитываются осложнения в виде кровотечений, связанных с наличием лейомиомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия (ГПЭ). Таким образом, шифрование диагноза АМК на основе МКБ №10 отражает лишь симптоматический характер

нарушений, не раскрывая этиологию возникновения патологического процесса.

Актуальность проблемы постановки диагноза «АМК» напрямую связана со сложностями при статистическом учете первичных случаев маточных кровотечений любой этиологии. Основным регистрационным документом, принятым в Российской Федерации, до настоящего времени является «форма №12». Согласно этому документу АМК и ГПЭ регистрируются в структуре других нарушений менструального цикла (НМЦ), а эндометриоз и миома матки вынесены в отдельную группу статистического учета. Таким образом, в сложившихся условиях невозможно объективно учесть все случаи АМК, особенно связанные с органической патологией органов малого таза, так как после остановки кровотечения, они автоматически шифруются кодом по МКБ №10 согласно установленной нозологической единицы. Поэтому вопросы классификационных подходов и статистического учета АМК и сегодня остаются дискуссионными.

Клинически АМК у женщин репродуктивного возраста в 70% случаев носят характер регулярных, длительных и обильных менструальных кровотечений (ОМК), а также могут проявляться межменструальными кровотечениями [24, 72].

1.3. Патогенез АМК, обусловленных овариальной дисфункцией (АМК-О)

В основе развития АМК-О лежат функциональные изменения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка, связанные с нарушением циклической секреции гормонов яичника [19, 34].

На долю АМК-О в репродуктивном возрасте приходится 10-30% [80, 93, 101, 118, 133, 139]. Патогенез АМК-О недостаточно изучен и сложен. Важную роль в развитии АМК-О играют анамнестические факторы риска: аборт, осложненные роды, воспалительные заболевания репродуктивных органов. В последнее время все чаще отмечают такие предикторы, как стресс и психо-эмоциональное перенапряжение, резкая смена климатических поясов [19, 35, 40]. На данный момент рассматриваются два патофизиологических варианта развития АМК-О. В результате длительного воздействия факторов риска, функциональным изменениям могут подвергаться высшие регулирующие центры (гипоталамус-гипофиз) или первично нарушения могут формироваться на уровне яичников и матки. И в том и в другом случае, изменяется цирхоральный ритм секреции релизинг-факторов гипоталамуса, гонадотропных гормонов гипофиза и стероидных гормонов яичника, с последующим развитием структурных изменений в матке [10, 19, 34, 35, 40]. Вопрос морфофункциональных особенностей эндометрия при АМК репродуктивного возраста неоднозначен. В 30-е годы XX века F.L. Nisaw (1938) определил две модели развития АМК, связанных с формированием в тканях эндометрия «регрессивных деструктивных процессов» [84]. Принимая во внимание то, что эндометрий – это гормонозависимая ткань, для которой характерны циклические изменения, напрямую связанные с ритмом выработки гормонов, F.L. Nisaw предполагал, что АМК могут быть вызваны либо резким снижением концентрации эстрогена или прогестерона, либо длительно существующим постоянным уровнем этих гормонов [84].

Следовательно, гистологическое строение эндометрия при АМК будет соответствовать той фазе менструального цикла, в которую произошло снижение уровня стероидных гормонов или наблюдалась стабилизация их концентрации [84].

1.4. Характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях

1.4.1. Особенности морфологии эндометрия при аномальных маточных кровотечениях

Морфологическим субстратом АМК, зачастую, являются гиперпластические процессы эндометрия с рецидивирующим течением, достигая в популяции 40% [24, 131].

Гиперплазия эндометрия – это гетерогенная группа пролиферативных процессов в слизистой оболочке матки. Характеризуется аномальной пролиферацией желез эндометрия, приводящей к увеличению количества желез по отношению к стромальному компоненту по сравнению с нормальным эндометрием в стадии пролиферации [44, 123]. С 2017 года опубликовано 5593 исследования, посвященных проблеме диагностики и лечения ГПЭ [72]. Из них только 20 рандомизированных контролируемых исследований, 8 интервенционных исследований и 10 наблюдательных исследований. При этом все исследования проводились на выборках пациенток менопаузального и постменопаузального возраста, с применением интравагинальных эстрогенов [72].

В течение многих лет, ГПЭ пытались структурировать в различные классификационные системы, как отечественные, так и зарубежные исследователи. Морфологические изменения в эндометрии при ГПЭ положены в основу всех классификаций. В 1975 году классификация ВОЗ выделяла три формы ГПЭ: кистозная, аденоматозная, атипическая. Позднее, М. Hendrickson (2008) предложил выделить ГПЭ без атипии и

ГПЭ с легкой, умеренной и тяжелой атипией [128]. Тем не менее, в рутинной практике отмечалась терминологическая неопределенность, которая приводила к разногласиям между клиницистами и морфологами. В свою очередь, Я.В. Бохман (2012) выделил фоновые состояния, которые включали железистую ГПЭ и эндометриальные полипы; предраковые заболевания: атипическая ГПЭ и атипические полипы; рак: аденокарцинома, аденоакантома, светлоклеточная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак, серозно-папиллярный рак и недифференцированный рак [5]. Кроме того, структура железистой ГПЭ включала в себя, согласно этой классификации, три типа: железистая, железисто-кистозная гиперплазия (очаговая и диффузная); железистые полипы, из базального или функционального слоя, и фиброзные полипы, из эпителиального слоя; атипическая гиперплазия и аденоматозные полипы [5].

Наибольшее распространение получила классификационная система принятая ВОЗ в 1994 году. В ее основу положены критерии предложенные Н.G. Norris (1992) о проведении параллельной оценки структурных и цитологических характеристик эндометрия [55, 111]. Согласно этой классификации, выделяют простую и сложную ГПЭ. Полипы эндометрия рассматривают как опухолевидные образования слизистой оболочки, без признаков истинной пролиферации. Аденоматозный полип включен в структуру очаговой формы сложной ГПЭ с наличием или отсутствием атипии [145]. Проблема неудовлетворенности гистологическими заключениями оставалась нерешенной [111, 123]. Сравнивая вариабельность заключений, В.G. Skov (2008) установил, что использования двух параметров – атипия и комплексность – для морфологической оценки ГПЭ недостаточно. И только при разделении на атипическую ГПЭ и другие типы ГПЭ, можно достичь согласованности гистологических заключений [109]. Кроме того, ряд авторов не исключали полипы эндометрия из классификации и высказывали мнение в пользу

упрощения, в целом классификационной системы, принятой ВОЗ в 1994 году [5, 39, 43, 61, 73, 76, 110, 115]. Поэтому в 2000 году была разработана «Международная морфологическая классификация эпителиальных опухолей матки» в модификации S.G. Silverberg (1998) [73]. Классификация состояла из 4 групп: эндометриальный полип, типичная ГПЭ без клеточной атипии (простая и сложная), атипическая ГПЭ (простая и сложная) и рак эндометрия.

Учитывая то, что на фоне гиперэстрогении развиваются преимущественно поликлональные пролиферативные процессы, понимание которых укладывается в определение ГПЭ, исследователи задумались о роли моноклональных изменений в эндометрии, которые представляют собой не что иное, как истинную неоплазию [23, 75, 78, 116]. Основываясь на генетических, гистологических и биологических данных S.J. Robboy (2009) предложил включить в классификацию новые термины: «доброкачественная ГПЭ» - вместо простой и комплексной ГПЭ, и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» - состояние, предшествующее эндометриоидной аденокарциноме с высоким риском развития рака эндометрия [124]. Тем не менее, пересмотренная в 2003 году классификация ВОЗ не нашла широкого применения, из-за сложности интерпретации термина «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» [99]. Поэтому, в настоящее время в рутинной практике патологоанатомических отделений применяют классификацию ВОЗ 1994 года, пересмотренную в 2014 году лишь с одной поправкой: термины «атипическая гиперплазия» и «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» объединены в одну группу.

В настоящее время синонимами являются термины: доброкачественная эндометриальная ГПЭ, простая неатипическая эндометриальная ГПЭ, комплексная неатипическая эндометриальная ГПЭ, простая эндометриальная ГПЭ без атипии, комплексная эндометриальная ГПЭ без атипии [26].

Таким образом, вопросы терминологии, номенклатуры и классификационных систем как в отношении АМК, так и в отношении ГПЭ остаются спорными и нуждаются в обсуждении и доработке.

Основным методом получения эндометрия при АМК является раздельное лечебно-диагностическое выскабливание (РЛДВ) полости матки. Это связано с тем, что обильность и длительность АМК зависят от быстроты опорожнения полости матки от отторгающегося эндометрия. Поэтому наиболее частым до настоящего времени остается РЛДВ под контролем гистероскопии [16]. Изменения в макроскопической картине при простой ГПЭ малозаметны. Как правило, эндометрий сохраняет гладкую поверхность и может быть равномерно утолщен. В строме визуализируются единичные фокусы кровоизлияний [47, 90, 122, 132, 136].

Альтернативным способом получения эндометрия матки может являться аспирационная биопсия. Длительно занимался изучением данного вопроса профессор Ю.Ю. Табакман (2007, 2008) [1, 36]. Он отметил ряд преимуществ, взятия материала с помощью биопсии перед РЛДВ. Аспирационная биопсия может проводиться в условиях малой операционной женских консультаций, без расширения цервикального канала и применения анестезиологического пособия. В исследовании на выборке в 194 пациентки, в возрасте до 50 лет, было показано: информативность аспирата для гистологического и цитологического исследования составила 64,4%. Низкую гистологическую и цитологическую информативность аспирационного материала, авторы связывают с недостаточно тщательной преаналитической подготовкой к исследованию: необезжиренные предметные стекла, присутствие в материале избыточного количества слизи, крови, гноя, что затрудняет визуализацию и последующую оценку ткани [1].

Целесообразность РЛДВ или аспирационной биопсии эндометрия при АМК обусловлена необходимостью остановки кровотечения путём одномоментного удаления эндометрия, обладающего фибринолитической

активностью [98], а также потребностью в получении материала для морфологического исследования для верификации диагноза и причины АМК [126]. Исключение составляют подростки и женщины репродуктивного возраста с кровотечением, возникшим впервые и не имеющих изменений в эндометрии по данным УЗИ [7, 12, 13, 24, 30].

Морфологическая картина доброкачественной ГПЭ характеризуется преимущественным разрастанием структуры желез, они становятся более извитыми, но количество их остается прежним [21, 60, 61, 111]. Диффузные изменения в строме связаны, в первую очередь, с гормональной стимуляцией эндометрия. Поэтому основным критерием верификации диагноза является наличие пролиферации желез, опережающей пролиферацию стромы эндометрия. Очень важно определить соотношение желез к строме, при этом оценка площади железистого компонента должна включать не только эпителий желез, а также их просвет. В структуре эндометрия отмечается беспорядочное расположение желез с незначительным их скручиванием. Это приводит к сглаживанию границ между базальным и функциональным слоями эндометрия. Наличие множественных инфарктов и фокальных коллапсов стромы связано с тромбированием капиллярного русла эндометрия, вследствие длительной эстрогеновой стимуляции [18]. Выраженная пролиферация желез приводит к изменению их формы, они становятся тубулярными или угловатыми, часто кистозно расширенные. Эпителий желез – столбчатый, высокий, псевдомногорядный, больше характерен для пролиферативной фазы. При этом ядра имеют овоидную форму, структура которых представлена множественными мелкими ядрышками и нежным хроматином [18, 21, 53, 60, 61, 111]. Еще один признак, который указывает на простую ГПЭ – это наличие трубной метаплазии, а именно появление реснитчатых клеток, более характерных для эпителия фаллопиевых труб [21]. Стромальный компонент эндометрия при простой ГПЭ, характеризуется обилием клеточных структур, с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и

множественными митозами – все эти признаки наблюдаются в фазу пролиферации эндометрия [21].

При комплексной ГПЭ без атипии отмечается очаговое распределение измененных желез. Соотношение железистого компонента к стромальному 3:1. Структура желез усложняется, они располагаются плотно, имеют вид зубчатых структур за счет появления эпителиальных выпячиваний в просвет желез по типу псевдососочков. Ядра клеток ровные, вытянутые, без признаков клеточной атипии. Редко встречаются пенистые клетки, S.J. Robboy (2009) отмечает, что это макрофаги. До настоящего времени не известна их роль в развитии ГПЭ [124].

1.4.2. Особенности рецепторного аппарата эндометрия при аномальных маточных кровотечениях

Рецептивность эндометрия – это уникальная последовательность факторов, которая изменяется в течение физиологического менструального цикла и делает эндометрий восприимчивым к эмбриональной имплантации [66]. Развитие того или иного патологического процесса в эндометрии зависит от состояния рецепторного аппарата клеток эндометрия, факторов роста, соотношения пролиферации и апоптоза. Оценить уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону позволяет иммуногистохимический метод [67, 99]. Кроме того, перспективным остается направление изучения активности генов, регулирующих циклические изменения клеток железистого и стромального компонентов эндометрия [56, 74]. В исследованиях Q. Wang с соавторами (2019) показано, что чувствительность и специфичность иммуногистохимических маркеров в диагностике рака эндометрия достигает 95% и 66% соответственно, а сравнимость с результатами гистологического исследования была отмечена в 99% исследуемых образцов [70]. Golwilkar с соавторами (2018) показали, что экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) в

нормальном эндометрии характеризуется циклическими изменениями [82]. При этом самые высокие значения этих показателей были в пролиферативной фазе. При аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, эндометрий характеризовался признаками поздней секреторной трансформацией с повышенной экспрессией ER [82]. В ряде исследований было статистически значимо показано, что при АМК-О эндометриальный эстроген ($p < 0,01$) и уровни рецепторов прогестерона ($p < 0,05$) были выше в поздней секреторной фазе по сравнению с женщинами с нормальными менструальными потерями [66, 144].

В России маркер пролиферации Ki-67 изучался на выборках пациенток возраста менопаузального перехода, с подтвержденным диагнозом гиперплазии и рака эндометрия [9, 11, 28, 35, 37, 40]. Ранее считалось, что предиктором патологической пролиферации эндометрия является избыточная гормональная стимуляция [4, 50, 89]. Тем не менее, позднее в ряде экспериментальных исследований было показано, что неопластическая трансформация эндометрия развивается вследствие повреждения ДНК клеток продуктами метаболизма катехолэстрогенов [10, 51, 52, 120].

1.5. Ультразвуковая характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) заслуживает внимания с целью верификации причин АМК у женщин репродуктивного возраста и предусмотрено клиническими рекомендациями [15, 16]. ТВУЗИ позволяет косвенно оценить состояние эндометрия по структуре и толщине срединного М-эхо (таблица 1.5.1) [20]. Кроме того, ультразвуковая диагностика органов малого таза дает четкое представление об эхоанатомии и изменениях гемодинамических показателей матки.

Таблица 1.5.1 – Толщина эндометрия у женщин репродуктивного возраста [25]

Фаза цикла	Среднее значение, мм
Ранняя пролиферативная	5,0
Поздняя пролиферативная	7,0
Овуляторный цикл	
Ранняя секреторная	9,0
Средняя секреторная	9,0
Поздняя секреторная	10,0
Ановуляторный цикл	
Ранняя секреторная	8,0
Средняя секреторная	8,0
Поздняя секреторная	7,0

В фазу физиологической пролиферации на 5-7 день менструального цикла эндометрий имеет низкую эхогенность, однородную эхоструктуру, его толщина варьирует от 3 до 6 мм (в среднем 5 мм). Допплерографически эндометрий аваскулярен, тем не менее, активный кровоток в эту фазу наблюдается в маточных, аркуатных, радиальных и базальных артериях миометрия [6, 25]. Скорость кровотока в среднем колеблется в пределах 43 – 45 см/с. Показатель индекса резистентности (RI) максимален и достигает 0,89 – 0,86. Такая доплерографическая картина сохраняется до 19 – 23 дня менструального цикла [6, 25]. Это связано, прежде всего, с особенностями формирования артериального кровообращения в структуре матки. Анатомически маточные артерии терминируются 8-10 аркуатными артериями, формирующими анастомозы или радиальные артерии в толще миометрия. Прорастая в базальный слой эндометрия, радиальные артерии

трансформируются в прямые малые артерии, осуществляющие трофику эндометрия [38]. В свою очередь, спиральные артерии происходят из главной радиальной артерии, которая достигая поверхности эндометрия, сильно закручивается, давая множество артериол и формируя сеть капилляров [6, 25].

С момента внедрения ТВУЗИ в гинекологическую практику, вопрос чувствительности и специфичности данного метода для оценки морфологии эндометрия, интересовал многих авторов [1, 14, 33, 136]. Несмотря на высокий показатель достоверности ультразвуковой диагностики [101], многие авторы сомневаются в объективности данного метода в отношении верификации ГПЭ, особенно у женщин репродуктивного возраста [1, 14, 33]. Сомнения в объективности метода связаны с тем, что диагностика ГПЭ проводится на основании косвенного признака – толщины и структуры срединного М-эха, который может существенно варьировать в зависимости от дня менструального цикла пациентки. Кроме того, Л.А. Ашрафян с соавторами (2009) отмечает, что высокая информативность срединного М-эхо – 97,1% регистрируется у женщин в постменопаузе. А для пациенток репродуктивного возраста данный показатель составляет лишь 48,3% [33]. Согласно последним клиническим рекомендациям трансвагинальное ультразвуковое исследование рекомендуется проводить женщинам репродуктивного возраста на 5-7 день менструального цикла [134]. При этом основными патогномоничными признаками ГПЭ являются увеличение передне-заднего размера матки, повышенная эхотекстура М-эхо и наличие эхонегативных включений. Повышение эхогенности эндометрия может быть вариантом нормы, если ультразвуковое исследование проводится в фазу поздней секреции, так как в этом случае также затруднена визуализация линии смыкания листков эндометрия.

В рекомендациях разработанных Королевской коллегией акушеров-гинекологов Великобритании совместно с Британским обществом

гинекологов-эндоскопистов, пороговое значение М-эхо при ГПЭ составляет 4 мм для женщин в постменопаузе, а по данным систематического обзора за 2021 год [101] толщина эндометрия составляет 3 мм. С целью выявления ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, было предложено проводить измерение эндометрия сразу же после менструации, так как в норме в эту фазу он визуализируется как гипоэхогенное образование, а наличие гиперэхогенных очагов будет свидетельствовать в пользу ГПЭ [101]. Проводить исследование в лютеиновую фазу не рекомендуется, так как в этой фазе наблюдается физиологическое увеличение толщины эндометрия до 8-16 мм и при ультразвуковом исследовании он визуализируется как гиперэхогенное образование [134].

Для оценки васкуляризации эндометрия при гиперпластических процессах наиболее информативной является 3D энергетическая доплерография. Показатели кровотока при ГПЭ характеризуются низкой скоростью и обычно не превышают 14 см/с. Как правило, при ГПЭ артериальный кровоток наблюдается в 30% исследований, тогда как венозный лишь в 10% [8]. Особое значение придается такому показателю, как индекс резистентности (RI) в аркуатных артериях, характеризующий изменение сосудистой сети в виде появления новых сосудов, шунтов и анастомозов между ними, нарушением строения сосудистой стенки [6, 25]. Усиление васкуляризации свидетельствует об интенсивности пролиферативного процесса и повышении неопластического риска [6, 25, 81] (таблица 1.5.2):

Таблица 1.5.2 – Критерии неопластического риска [94]

RI	Неопластический риск
0,2 – 0,4	Высокий
0,5 – 0,6	Средний
0,8 – 1,0	Низкий

В ряде исследований были зарегистрированы значения индекса резистентности в диапазоне 0,54-0,77 [6, 25, 81]. Использование доплерографии, безусловно, не позволяет определить вариант ГПЭ, но уровень васкуляризации эндометрия с помощью цветового доплеровского картирования дает возможность прогнозировать рост и распространение патологического процесса.

В настоящее время, в Российской Федерации нет клинических рекомендаций по ультразвуковой диагностике ГПЭ. На наш взгляд, наиболее полные требования к критериям ТВУЗИ изложены в рекомендациях по гиперплазии эндометрия [16]. С целью выявления ГПЭ, необходимо проведение трансабдоминального (3,5–5 МГц) и влагалищного (5-7,5 МГц) исследование на 5-7 день менструального цикла, с использованием 2D-режима, цветового доплеровского картирования. А Королевская коллегия акушеров-гинекологов Великобритании рекомендует проведение PW-доплера, с последующим расчетом индекса резистентности (RI) [101].

Ультразвуковая картина недостаточности секреторной фазы характеризуется признаками повышения эхогенности (82-83%) и неоднородной структурой эндометрия (52,3-63,8%) в фолликулиновую фазу менструального цикла [6, 25, 130]. Часто на фоне неизмененного эндометрия визуализируются мелкие гипо- и анэхогенные включения округлой формы, линия смыкания переднего и заднего листков слизистой отсутствует, RI колеблется в интервале 0,55 – 0,73 [6, 25].

Таким образом, ТВУЗИ можно рассматривать как метод ранней диагностики патологии эндометрия матки.

1.6. Методы лечения аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией

Подход к лечению пациенток репродуктивного возраста с АМК-О должен быть комплексным и персонифицированным. Первый этап терапии направлен на остановку кровотечения. С этой целью применяют хирургический (раздельное лечебно-диагностическое выскабливание или мануальную вакуумную аспирацию) или терапевтический гемостаз (транексамовая кислота) [7, 15, 24, 60]. Надо отметить, что остановка кровотечения не является конечной точкой терапии. Так как в основе патогенеза лежат функциональные и структурные изменения в эндометрии, то пациентки репродуктивного возраста с АМК-О нуждаются в адекватной гормонотерапии [9, 19].

Несмотря на разнообразие схем лечения АМК, ассоциированного с овариальной дисфункцией, в основе выбора метода лежит заключение патоморфологической характеристики эндометрия, полученной путем инвазивной диагностики. Так, простая железистая гиперплазия эндометрия, как результат хронической ановуляции, не является показанием к радикальному оперативному лечению и хорошо поддается медикаментозной коррекции. Тем не менее, первым этапом лечения АМК должно быть удаление патологически измененного эндометрия, путем лечебно-диагностического выскабливания или мануальной вакуумной аспирации, под контролем гистероскопии [7, 24, 60, 143]. После получения гистологического заключения должна начинаться медикаментозная терапия, направленная на устранение нарушенной морфологии эндометрия, явившейся причиной кровотечения, с переходом на этап профилактики рецидива патологической пролиферации, а следовательно и рецидива АМК [13, 30, 60], однако методы медикаментозной коррекции зависят от репродуктивных планов женщины [7, 12, 13, 24, 30].

Главным принципом профилактики рецидива и АМК, и ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста является восстановление нормальной секреторной трансформации эндометрия [143]. Так Г.Е. Чернуха с соавторами (2017, 2018) отмечает, что лечение и профилактика рецидива ГПЭ должно быть комплексным и включать шести месячный курс гормонотерапии с коррекцией имеющихся метаболических нарушений в сочетании с противовирусной и противовоспалительной терапией, по показаниям [9, 40]. Исследования последних десяти лет показали, что важным фактором успешной профилактики злокачественных новообразований тела матки и маточных кровотечений, является патогенетическая терапия ГПЭ [7, 9, 13, 20, 22, 24, 30, 48, 100].

Современный фармацевтический рынок предлагает большое разнообразие гормональных препаратов, действие которых направлено на трансформацию эндометрия. Так как эстрогены индуцируют начало клеточного цикла, а прогестерон блокирует этот процесс, то, начиная с 80-х годов XX века, основным препаратом для защиты эндометрия стал биоидентичный прогестерон [19, 20].

Альтернативный вариант терапии - прогестагены, применяемые в циклическом или непрерывном режимах [91, 100]. Так, по данным разных авторов, для профилактики ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, не заинтересованных в настоящий момент в беременности, является левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС). Эффективность профилактики составляет от 60 до 97% [24, 48, 84, 87, 90, 98, 137]. Кроме того, ЛНГ-ВМС не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен у пациенток с различными экстрагенитальными заболеваниями (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы), ввиду локального воздействия левоноргестрела [24, 48, 90, 119]. После использования ЛНГ-ВМС в контрацептивных целях отмечается реализация репродуктивных планов пациенток в 91,4%, при

длительности возврата фертильности в течение 12 месяцев, что соответствует критериям нормы ВОЗ [29, 32].

Современные исследования в области эффективного лечения ГПЭ направлены на изучение механизмов действия препаратов на функциональный слой эндометрия. Широко изучается уровень экспрессии половых стероидных гормонов при ГПЭ [69, 71, 113, 125, 135, 146]. В то же время, есть данные о влиянии микронизированного прогестерона на стромальный компонент эндометрия [91, 100, 121]. Так, Г.Е. Чернуха с соавторами (2018, 2021) определяли эффективность разнообразных схем циклического применения микронизированного прогестерона при различных видах ГПЭ [9, 31]. В результате исследования было установлено, что регресс простой ГПЭ после шестимесячного курса приема микронизированного прогестерона, наблюдался у 75% женщин репродуктивного возраста, а динамика снижения экспрессии рецепторов ER- α и PgR не зависела от длительности циклического его применения [9]. При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия у женщин в группе приема микронизированного прогестерона наблюдалось ремоделирование эндометрия по секреторному типу с формированием желез, выстланных однорядным эпителием [9]. Авторы считают, что снижение экспрессии ER- α , PgR и наличие активации апоптоза, можно рассматривать, как один из патофизиологических механизмов действия микронизированного прогестерона [9, 125].

В этой же связи, интерес представляют и исследования применения микронизированного прогестерона в программах подготовки ЭКО у женщин-реципиентов эмбрионов с нефункционирующими яичниками [58, 63, 68, 104, 138, 145]. В проспективных исследованиях было показано, что вагинальный путь введения микронизированного прогестерона в виде геля обеспечивает более высокие концентрации препарата в эндометрии, по сравнению с препаратами микронизированного прогестерона в капсулах [58, 138]. Это способствует поддержке лютеиновой фазы, что в дальнейшем

обеспечивает большую частоту наступления беременности у женщин репродуктивного возраста [63, 68, 104, 145]. Таким образом, применение микронизированного прогестерона эффективно в послеоперационном периоде у женщин репродуктивного возраста с ГПЭ, планирующих беременность.

Одним из наиболее эффективных методов лечения и профилактики ГПЭ у женщин репродуктивного возраста является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [59, 113]. Положительное влияние на эндометрий реализуется в снижении риска развития рака эндометрия (до 50%) за счет снижения митотической активности клеток эндометрия [79].

Согласно наблюдениям И.В. Кузнецовой с соавторами (2011, 2012), КОК могут назначаться пациенткам только при отсутствии клеточной атипии эндометрия [19]. Автор отмечает, что особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК, поэтому наиболее эффективными в лечении ГПЭ являются норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден. По результатам данного исследования положительное влияние КОК на эндометрий наблюдалось у 50% пациенток репродуктивного возраста с ГПЭ, кроме того, у 60% из них отмечено быстрое восстановление овуляции при отмене пролонгированного режима препаратов против 32,1% получавших КОК в стандартном режиме.

По мнению Kaunitz et al. (2018), пролонгированный режим приема КОК приводит к стабилизации работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и уменьшает степень риска развития дисгормональных гинекологических заболеваний [117]. Некоторые исследователи отмечают снижение тяжести и частоты побочных эффектов при лечении ГПЭ без стандартного 7-дневного интервала [1, 117, 122, 148].

Jensen et al. (2017), провели многоцентровое плацебо контролируемое исследование женщин в возрасте 18 лет и старше с ОК и показали

результат применения КОК, содержащего эстроген, биоидентичный натуральному (эстрадиола валерат) и диеногест [86]. В исследовании, проводимом Kochawan Boonyawat et al. (2019), была определена группа женщин репродуктивного возраста с полным восстановлением нормальной менструации после проводимого лечения (43,8%). Авторы отмечают, что данный эффект достигается за счет непрерывного воздействия эстрадиола валерата на эндометрий, способствуя его ранней пролиферации и увеличению экспрессии прогестероновых рецепторов [49].

Зависимость эффективности лечения ГПЭ от режима приема КОК показали Mireille Le Guen et al. (2021) Отсутствие колебания уровня эндогенного эстрадиола в период отмены препарата улучшает прогноз лечения ГПЭ [122].

В последнее время активно проводятся исследования, посвященные изучению применения негормональных антиэстрогенных противоопухолевых препаратов для лечения простой ГПЭ. Механизм действия этих средств направлен на торможение неоангиогенеза. Ю.Э. Доброхотова с соавторами (2008) показала эффективность комбинации таких препаратов для лечения простой ГПЭ у женщин перименопаузального возраста (в 87,5%), при отказе пациенток от гормонального лечения и при отсутствии показаний к оперативному лечению [30].

Резюме

Внедрение в реальную гинекологическую практику клинических рекомендаций безусловно вносит ясность в диагностику и лечение АМК, однако современные номенклатурные подходы не позволяют учесть все случаи АМК, так как после остановки кровотечения они шифруются кодом по МКБ№10, согласно установленной нозологической единицы.

Как метод ранней диагностики патологии эндометрия, ТВУЗИ является важным диагностическим критерием, однако целесообразно

рассматривать и доплерометрию при условии формирования четких диагностических критериев (сроки проведения, режимы диагностики).

Отдельного внимания заслуживает вопрос морфологической характеристики эндометрия. Разнообразные классификации, используемые морфологами для описания и формирования заключений, характеризующих гиперпластический процесс в эндометрии, зачастую вводят врача-клинициста в заблуждение. Это влечет за собой несвоевременное, необоснованное с точки зрения этиологии и патогенеза назначение терапии, которая в результате может оказаться неэффективной. Поэтому, несмотря на многообразие препаратов, используемых в лечении АМК-О и патологических процессов эндометрия, существует необходимость в персонифицированном подходе к выбору лекарственных средств. Кроме того, наличие сопутствующей патологии у женщин с АМК-О, создает проблему выбора схем лечения, особенно, если они заинтересованы в восстановлении фертильности. Таким образом, вопросы диагностики, лечения АМК-О остаются актуальными и дискуссионными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика и принципы формирования групп 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 «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 в возрасте 18 – 40 лет.

Расчет исследуемой выборки проводился с помощью программы: «OPEN еrі», 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
- Информированное согласие женщины

Критерии исключения:

- Отказ пациентки от исследования
- Гиперплазия эндометрия с атипией
- Рак молочной железы

- Рак шейки матки и эндометрия
- Беременность и лактация
- Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ТЭЛА, тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, пороки сердца)
- Цирроз печени
- Вирусный гепатит, ВИЧ, туберкулез, сифилис
- Опухоли печени (печеночно-клеточный рак, печеночно-клеточная аденома, гемангиома)
- Мигрень с аурой
- Сахарный диабет в сочетании с нефропатией, ретинопатией, нейропатией
- Курение

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 получения оперативного лечения в объеме гистероскопия, с последующим отдельным 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 рецепторов к эстрогену и прогестерону.

Всем пациенткам было проведено комплексное клинико-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 клинико-анамнестического статуса разработана индивидуальная регистрационная карта, включающая в себя следующие разделы: «Паспортные данные», «Жалобы», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Консультации узких специалистов».

2.1.1. 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, исключения и невключения в исследование, 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 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)», раздел «Лечебные мероприятия, N92.0», а также с учетом репродуктивных планов женщин.

1а-группа – 40 женщин, не планировавшие беременность в течение ближайших 2 лет, которым назначался комбинированный оральные контрацептив с натуральным эстрогеном на 6 месяцев, прием препарата пациентки начинали с 1 дня менструального цикла.

1б-группа – 48 женщин, которые планировали беременность в ближайшие 6 – 12 месяцев, им 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 – сменила место жительства, 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 – сменили место жительства, 4 женщины – отказались от участия в исследовании. Окончательный анализ эффективности лечения проводился по результатам обследования 70 женщин: 1а-группа - 35 пациенток, 1б-группа - 35 пациенток.

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 во 2-м цикле 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.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

<p>I этап – ретроспективный</p>	<p>Изучение историй болезни пациенток с АМК-О в гин.отд.№1 ГАУЗ СО ГКБ№40 Екатеринбурга за 2016г., n=323</p>	
<p>II этап – Проспективный диагностический</p>	<p>Проведение диагностических мероприятий у женщин с АМК-О; 1 группа, n=88</p>	<p>Проведение диагностических мероприятий у здоровых женщин, обратившихся для профосмотра, случайная выборка, 2 группа, n=70</p>
<p>III этап – Проспективный лечебный</p>	<p>1а-группа, n= 40, применение КОК с биоидентичным эстрогеном Исключены из исследования: 5 женщин 1а-группа итоговая n= 35</p>	<p>1б-группа, n= 48, применение микронизированного прогестерона Исключены из исследования: 13 женщин 1б-группа итоговая n= 35</p>
<p>IIIа этап – через 3 месяца лечения, 1 менструальный цикл перерыв в лечении, оценка гормонального статуса, морфологии и рецепторного аппарата эндометрия на 20-23 день данного цикла, продолжение лечения ещё 3 месяца</p>		
<p>IIIб этап – по завершении 6-и месячного курса лечения оценка гормонального статуса, морфологии и рецепторного аппарата эндометрия 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.</p>		

2.1.2. Характеристика гормональных препаратов

Комбинированный оральный контрацептив с биоидентичным эстрогеном относится к фармакологической группе «контрацептивное средство комбинированное (эстроген+гестаген)». В своем составе имеет два активных компонента: эстрадиола валерат (микро, 20) и диеногест (микро). Препарат показан для назначения не только с целью контрацепции, а также для лечения и профилактики обильных, частых и нерегулярных менструаций (N92), болевых и других состояний, связанных с женскими половыми органами и менструальным циклом (N94). Блистер препарата содержит 28 таблеток разного цвета. Темно-желтые таблетки с гравировкой «DD» содержат эстрадиола валерат, микро 20 – 3 мг – 2 шт; розовые таблетки с гравировкой «DJ» содержат эстрадиола валерат, микро 20 – 2 мг и диеногест, микро – 2 мг – 5 шт; бледно-желтые таблетки с гравировкой «DH» содержат эстрадиола валерат, микро 20 – 2 мг и диеногест, микро – 3 мг – 17 шт; красные таблетки с гравировкой «DN» содержат эстрадиола валерат, микро 20 – 1 мг – 2 шт; белые таблетки (плацебо) с гравировкой «DT» - 2 шт. Препарат назначается согласно «критериям приемлемости назначение гормональных препаратов».

Микронизированный прогестерон относится к фармакологической группе «гестаген». Активным компонентом препарата является прогестерон (натуральный микронизированный). Выпускается в виде капсул по 100 мг или 200 мг, для перорального или интравагинального введения. Препарат назначается при дисфункции яичников (E28), диффузной кистозной мастопатии (N60.1), синдроме предменструального напряжения (N94.3), дисменорее неуточненной (N94.6), других неуточненных состояниях, связанных с женскими половыми органами и менструальным циклом (N94.8), женском бесплодии, связанном с отсутствием овуляции (N97.0) и других состояниях.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Исследование уровня гонадотропных гормонов и половых стероидов

Исследование уровня гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего – ФСГ, лютеинизирующего - ЛГ) и половых стероидов (эстрадиола, прогестерона) проводили в лаборатории ООО «Семейная Клиника» г. Екатеринбурга, с использованием иммунохимического анализатора ARCHITECT i2000SR. Принцип метода основан на применении технологии хемилюминесцентных иммунных исследований на микрочастицах ChemiFlex CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay) для определения антигенов, антител, аналитов в образцах.

2.2.2. Ультразвуковое исследование органов малого таза

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 помощью УЗИ определяли: положение и размеры (длину, толщину, ширину) матки, контуры, внутреннюю структуру; срединное маточное эхо (М - эхо) для выявления патологии эндометрия. Осмотр придатков матки: визуализация яичников – форма, характер контуров, определение их размеров (объем яичников рассчитывался по формуле: $0,523 \times ABC$, где А-длина, В-толщина, С-ширина.), увеличение объема яичников, либо одного из них, более 1/4, наличие деформации контура и изменения в эхоструктуре, рассматривались нами, как признаки патологического процесса.

Индекс резистентности (RI) определялся автоматически при доплерометрии матки в пакете программ аппарата «SSD-2000 Multi View» фирмы «Aloka» (Япония). Индекс резистентности является угломнезависимым показателем, рассчитывается в условных единицах в диапазоне 0,0-1,0.

2.2.3. Общеклинические методы исследования

Общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе «Swelab Alfa» производства компании «Boule Medical AB» (Швейцария), предназначенного для анализа проб человеческой крови. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли с помощью автоматического анализатора «SRT – 10/П» фирмы «ELECTA-LAB s.r.l.» (Италия).

Показатели гемостаза: МНО, АЧТВ, фибриноген определяли на анализаторе «CoaDATA 2001» - это коагулометр с оптическим принципом определения времени образования сгустка.

Данные методы исследования позволили установить, что причина аномального маточного кровотечения не была связана с нарушениями в системе гемостаза у пациенток в исследуемой группе.

2.2.4. Диагностическая гистероскопия

Диагностическую гистероскопию проводили жестким панорамным гистероскопом производства фирмы «KARL STORZ» (Германия). Угол обзора 30 градусов, увеличение X 20, в качестве жидкой среды применялся 0,9% раствор хлорида натрия, под внутривенным наркозом, по общепринятой методике. Пациенткам, поступающим в плановом порядке, гистероскопия проводилась на 5 – 10 день менструального цикла. При экстренной госпитализации – 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).

2.2.5. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования

На втором и третьем этапах исследования, с целью контроля эффективности терапевтического лечения аномального маточного кровотечения, всем пациенткам выполнена пайпель – биопсия слизистой полости матки. Процедура осуществлялась с помощью маточного пайпеля, на 20-23 день менструального цикла. Полученный материал направляли на морфологическое и иммуногистохимическое исследование.

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, наличии 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 α -рецепторов к эстрадиолу 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 [17]. 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 [81].

Шкала оценки: отдельно оценивается содержание рецепторов к эстрогену (ER- α) и рецепторов к прогестерону (PgR) в железистом и стромальном компонентах, а также их соотношение (PgR к ER). Для оценки используют показатель H-Score [81]:

$H\text{-score}=3a+2b+1c$, где а - % интенсивно окрашенных клеток, b - % умеренно окрашенных клеток, с- % слабо окрашенных клеток (Таблица 2.2.5.1).

Таблица 2.2.5.1 – Оценка характера экспрессии по показателю H-Score

Процент окрашенных клеток (%)	Характер экспрессии
0 – 10	Отсутствие экспрессии
11 – 100	Слабая экспрессия
101 – 200	Умеренная экспрессия
201 – 300	Выраженная экспрессия

Использование показателя по Allred Score: Allred Score = PS + IS (range 0-8). PS – балл пропорции (0-5) позитивных клеток. IS – балл интенсивности (0-3) реакции (Таблица 2.2.5.2).

Таблица 2.2.5.2 – Оценка степени экспрессии по показателю Allred Score

Показатель по Allred Score (баллы)	Степень экспрессии
3 – 4	Слабая экспрессия
5 – 6	Умеренная экспрессия
7 – 8	Выраженная экспрессия

Соотношение PgR/ER: $PgR/ER \geq 2$ (2-4) – норма, $PgR/ER < 2$ – снижение рецептивности эндометрия.

Маркер пролиферации Ki-67 по своей природе является белком, который образуется в результате деления клеток и не продуцируется клетками в состоянии покоя. Данный показатель оценивался согласно классификации St. Gallen Consensus (2009): низким индексом пролиферативной активности считается уровень Ki-67 менее 15%, средним – 16-30%, а высоким – более 30% [81].

2.2.6. Статистические методы исследования

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 стандартное отклонение $M(SD)$, 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 t -критерий 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 качественных 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. Максимову за консультативную помощь при выполнении статистических расчетов.

2.3. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией

В исследовании приняли участие 158 пациенток. Первая группа (N=88) женщины с аномальными маточными кровотечениями, которые получали лечение в 2016 году, в гинекологическом отделении ГАУЗ СО ГKB №40. Вторая группа (N=70) женщины, обратившиеся в женскую консультацию для прохождения профосмотра.

Средний возраст пациенток 1 группы составил 30,3 (4,9), 2 группы – 34 (4,8) года. По возрастному критерию пациентки значимо не различались ($p=0,06$). Пациентки исследуемой группы и группы контроля значимо не различались и по уровню образования ($p=0,18$). Высшее образование имели 79 (89,7 %) пациенток исследуемой группы и 53 (75,7 %) женщины группы контроля.

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 (рисунок 2.3.1) 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 аборт – 1,1 (1,7) ($p=0,015$).

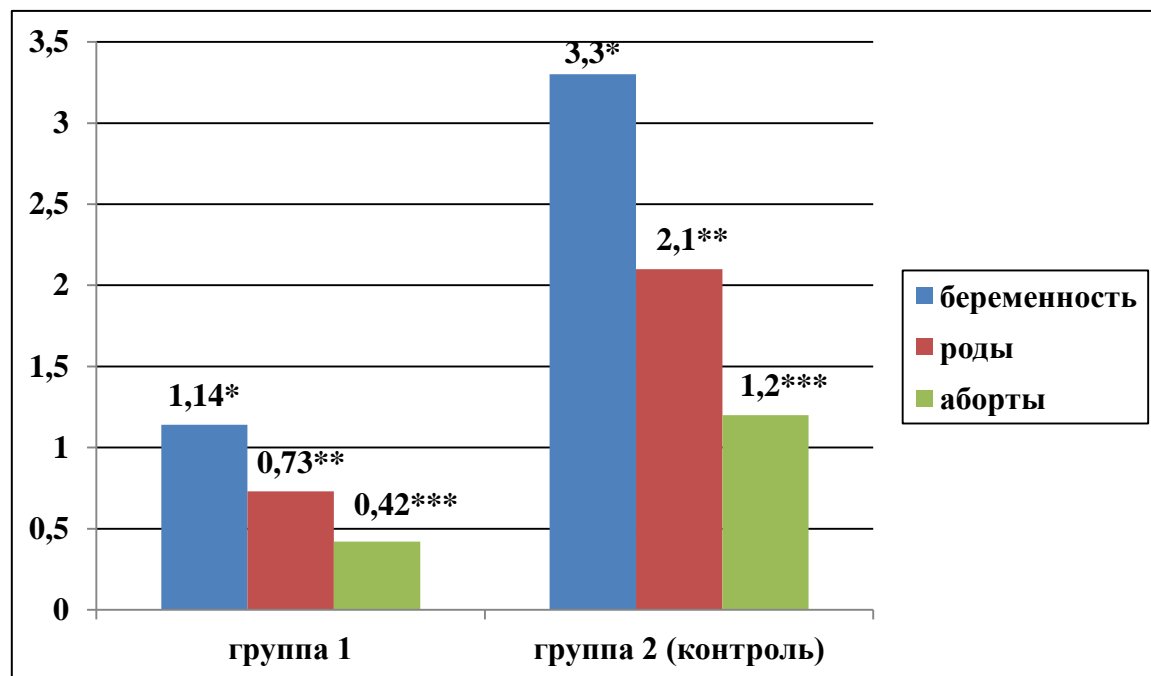


Рисунок 2.3.1 – Паритет «беременность-роды-аборты» у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и здоровых, средние значения ($n=158$), $p<0,05$.

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. Структура экстрагенитальных заболеваний представлена на рисунке 2.3.2.

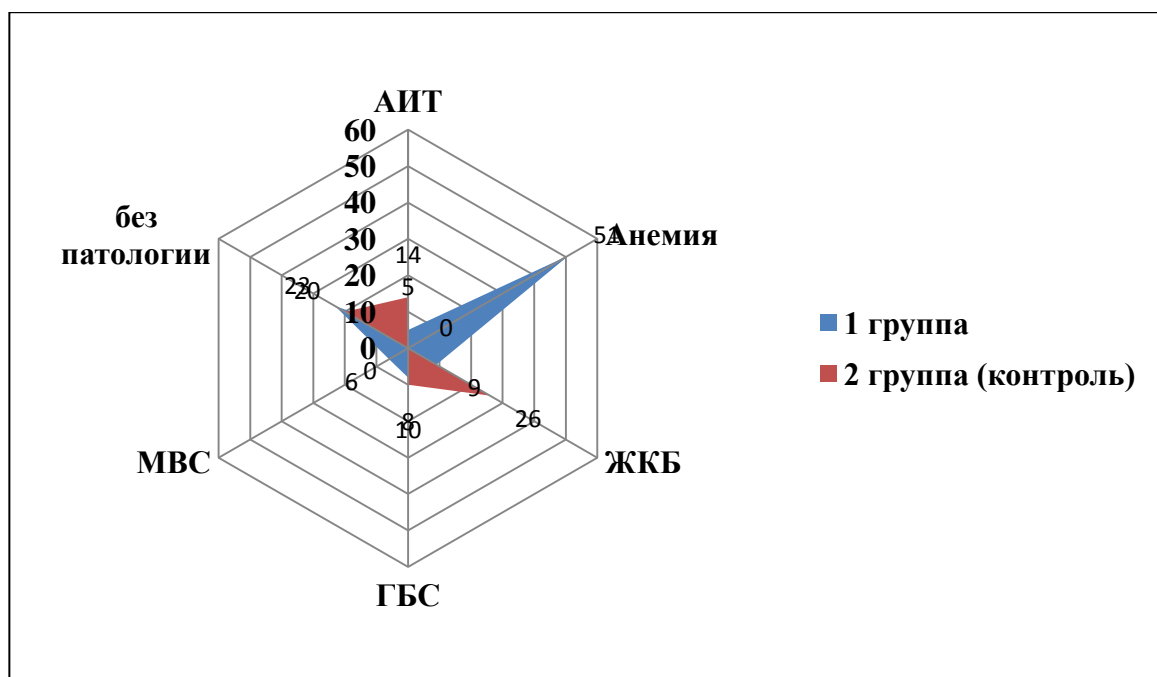


Рисунок 2.3.2 – Структура экстрагенитальной патологии у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями и здоровых, абсолютные значения (N=158), $p < 0,05$.

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, передающиеся преимущественно 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 тиреоидитом 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 олигименореи 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 ($p=0,019-0,038$).

Дальнейшее наблюдение проводилось только у женщин с АМК-О, в связи с планируемым назначением гормональной терапии и применением пайпель-диагностики.

В анамнезе у 30 (34,09%) пациенток не было указаний на АМК. Проявления аномального маточного кровотечения ранее отмечались у 40 (45,4%) пациенток. Структура основных симптомов была представлена: болевым синдромом разной степени интенсивности с преимущественной локализацией внизу живота в 10 (11,3%) случаях. Обильные менструальные кровотечения (ОМК) отмечались у 9 (10,2%) пациенток. Межменструальные кровотечения (ММК) были отмечены в анамнезе у 3 (3,4%) пациенток. Следует отметить, что случаи ОКМ и ММК отмечались за 2-3 года до эпизода настоящего кровотечения (рисунок 2.3.3).

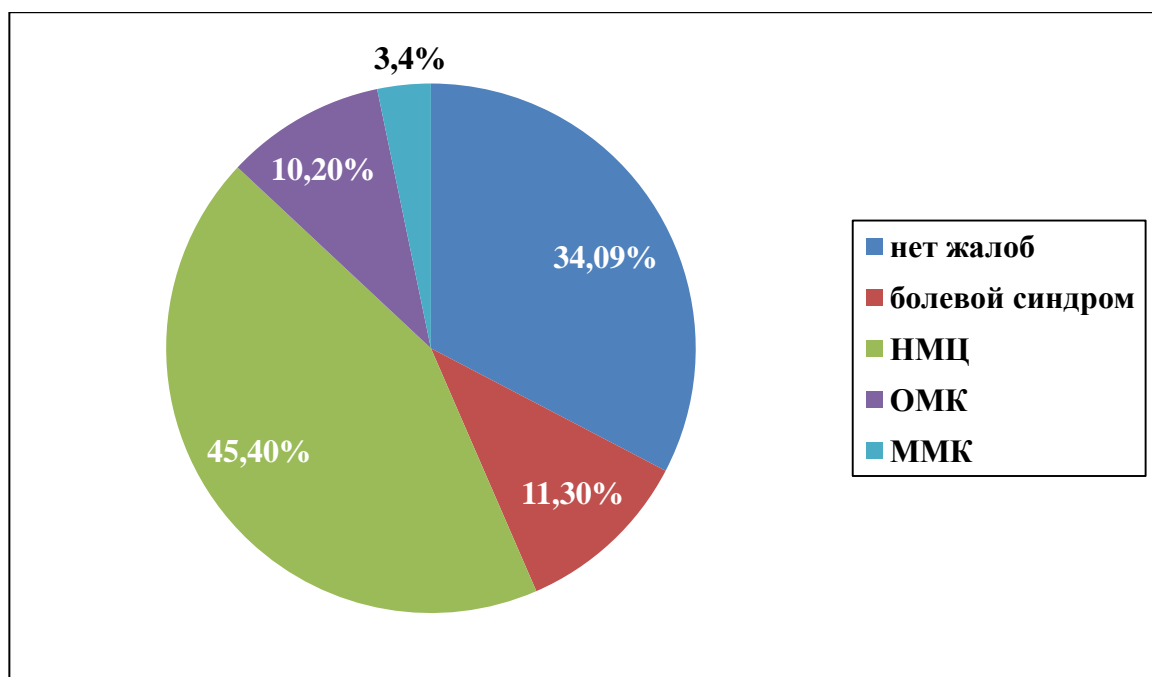


Рисунок 2.3.3 – Анамнестические данные пациенток с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией (N=88).

1.3.1. Гормональный статус пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией

Исследование гонадотропных и стероидных гормонов в 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.

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 (таблица 2.3.1.1).

Таблица 2.3.1.1 – Показатели гормонов крови у пациенток репродуктивного возраста с АМК-О, М (SD) на фоне гормональной терапии

гормон	1а-группа n=35			1б-группа n=35			P-value
	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	
1	2	3	4	5	6	7	8
ФСГ мМЕ/мл	8,95 (3,29)	7,21 (2,3)	5,7 (1,6)	9,09 (3,34)	7,16 (2,4)	5,6 (1,4)	$p_2p_3, p_5p_6 = 3,5$ $p_3p_4, p_6p_7 = 0,002$ $p_2p_4, p_5p_7 = 0,009$
ЛГ мЕД/мл	6,11 (5,1)	4,74 (2,2)	4,75 (1,4)	6,13 (5,2)	4,67 (2,2)	4,76 (1,5)	$p_2p_3, p_5p_6 = 4,3$ $p_3p_4, p_6p_7 = 0,0009$ $p_2p_4, p_5p_7 = 1,4$
ПРГ нг/мл	14,8 (4,5)	15,3 (4,9)	41,5 (28,1)	14,8 (4,1)	14,8 (4,9)	42,2 (28,5)	$p_2p_3, p_5p_6 = 6,7$ $p_3p_4, p_6p_7 = 0,4$ $p_2p_4, p_5p_7 = 0,01$
Э пг/мл	100,7 (65,3)	76,2 (70,8)	84,4 (78,9)	103,5 (68,1)	78,9 (73,5)	84,4 (78,9)	$p_2p_3, p_5p_6 = 0,4$ $p_3p_4, p_6p_7 = 0,5$ $p_2p_4, p_5p_7 = 0,1$

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 (таблица 2.3.1.1, рисунки 2.3.1.1, 2.3.1.2), 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.

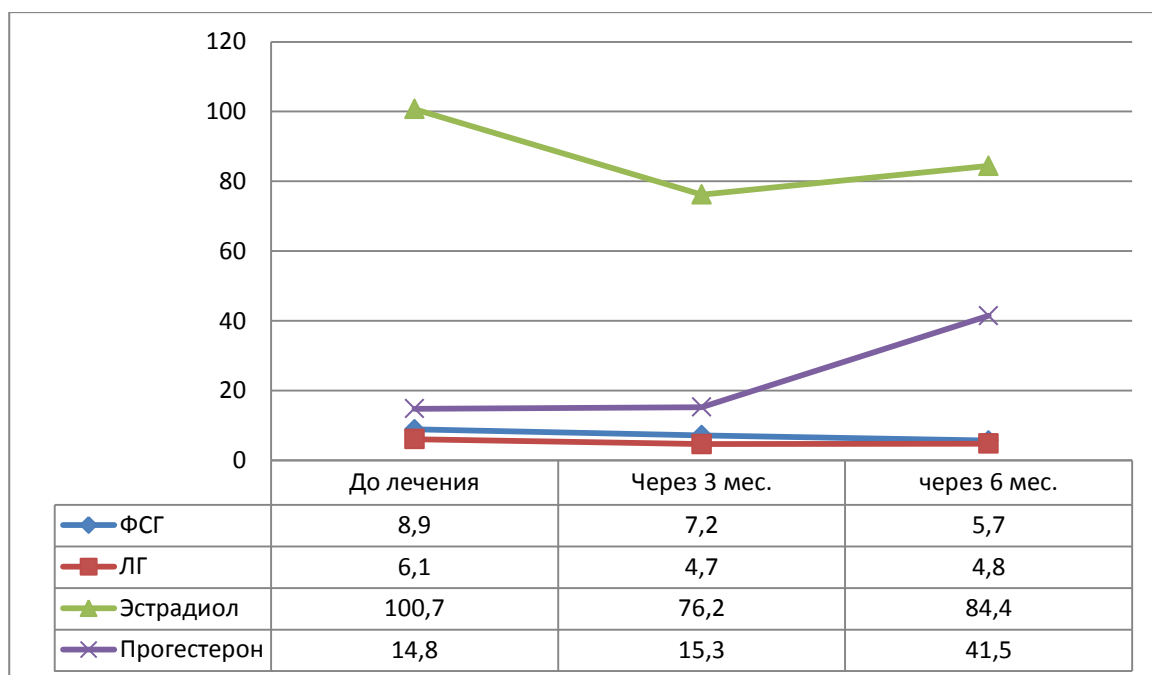


Рисунок 2.3.1.1 – Динамика гонадотропных и половых гормонов до и после лечения АМК-О КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом, n=35, M(SD).

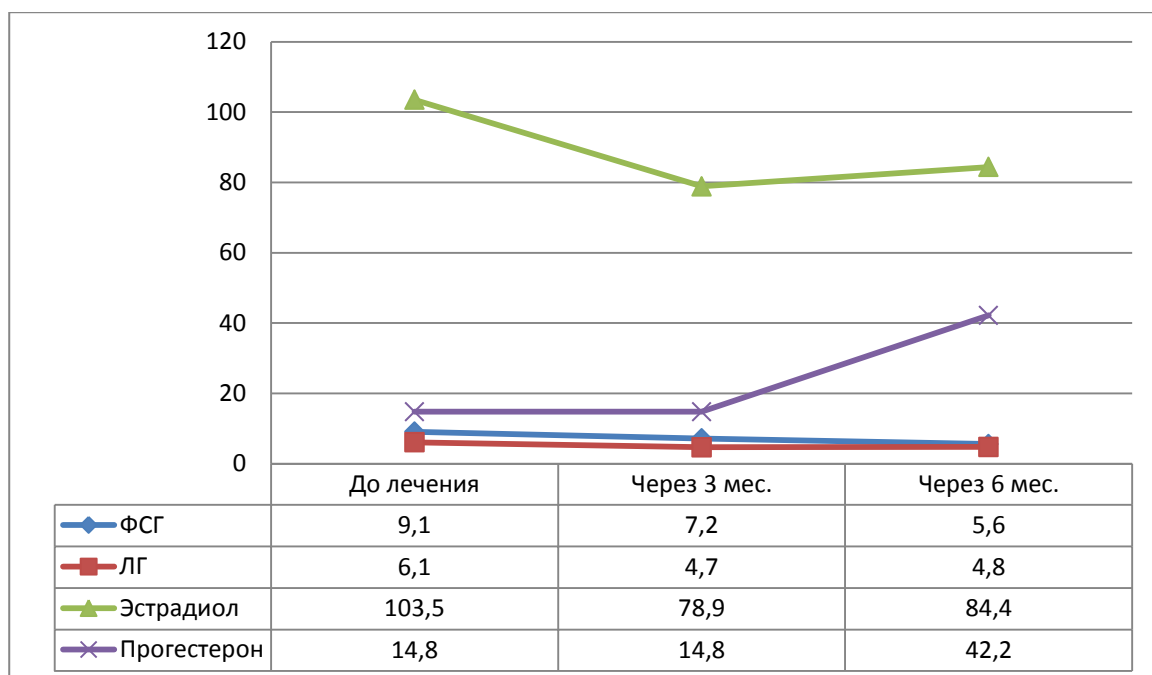


Рисунок 2.3.1.2 – Динамика гонадотропных и половых гормонов до и после лечения АМК-О микронизированным прогестероном, $n=35$, $M(SD)$.

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 (таблица 2.3.1.1, рисунки 2.3.1.1, 2.3.1.2).

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 (таблица 2.3.1.1, рисунки 2.3.1.1, 2.3.1.2)

Дальнейший корреляционный анализ гормональных показателей проводился на всю когорту пациенток с АМК-О ($n=70$), без деления на группы 1а и 1б.

Перед назначением гормональной терапии пациенткам с АМК-О, индекс Пирсона (ИП) для пары ФСГ - эстрадиол составил $-0,219771516$ ($p>0,05$), что указывает на слабую отрицательную связь между этими

гормонами, когда для высоких значений ФСГ характерны относительно низкие значения эстрадиола (рисунок 2.3.1.3).

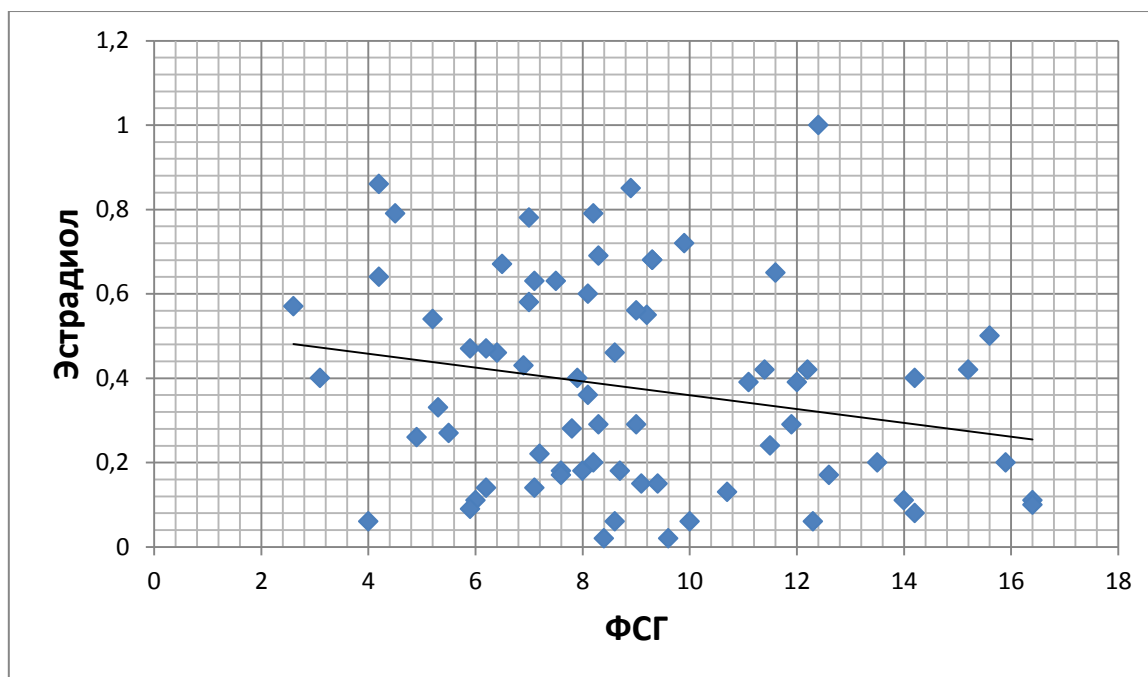


Рисунок 2.3.1.3 – Корреляционная зависимость ФСГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О до назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,219771516, $p=0,004$.

Через 3 месяца гормональной терапии (рисунок 2.3.1.4) между показателями ФСГ и эстрадиола имела место слабая положительная корреляция (ИП= 0,06), что можно объяснить антигонадотропным эффектом экзогенных гормонов. Диапазон значений эстрадиола был в пределах от 2,7 до 381 пг/мл.

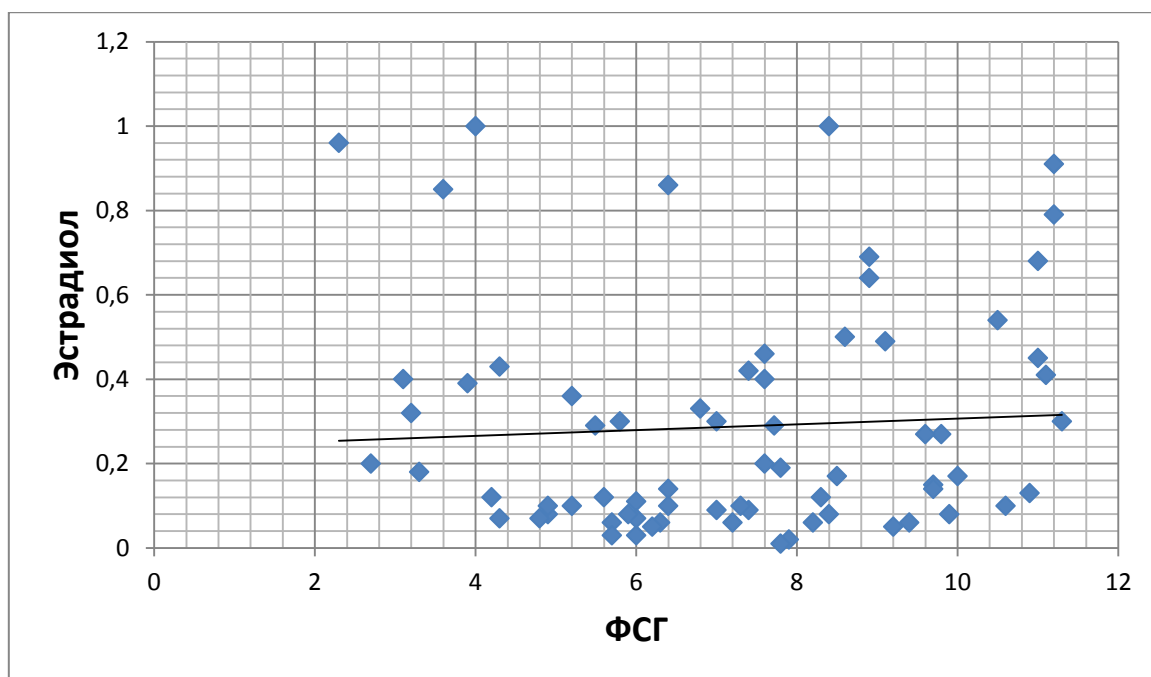


Рисунок 2.3.1.4 - Корреляционная зависимость ФСГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 3 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = 0,06, $p=0,003$.

По окончании 6 месячного курса гормональной терапии (рисунок 2.3.1.5) наблюдается слабая отрицательная корреляция (ИП = -0,028964, $p=0,08$), что статистически не значимо. На фоне отсутствия экзогенных гормонов вновь стали регистрироваться значения эстрадиола свыше 100,7 пг/мл.

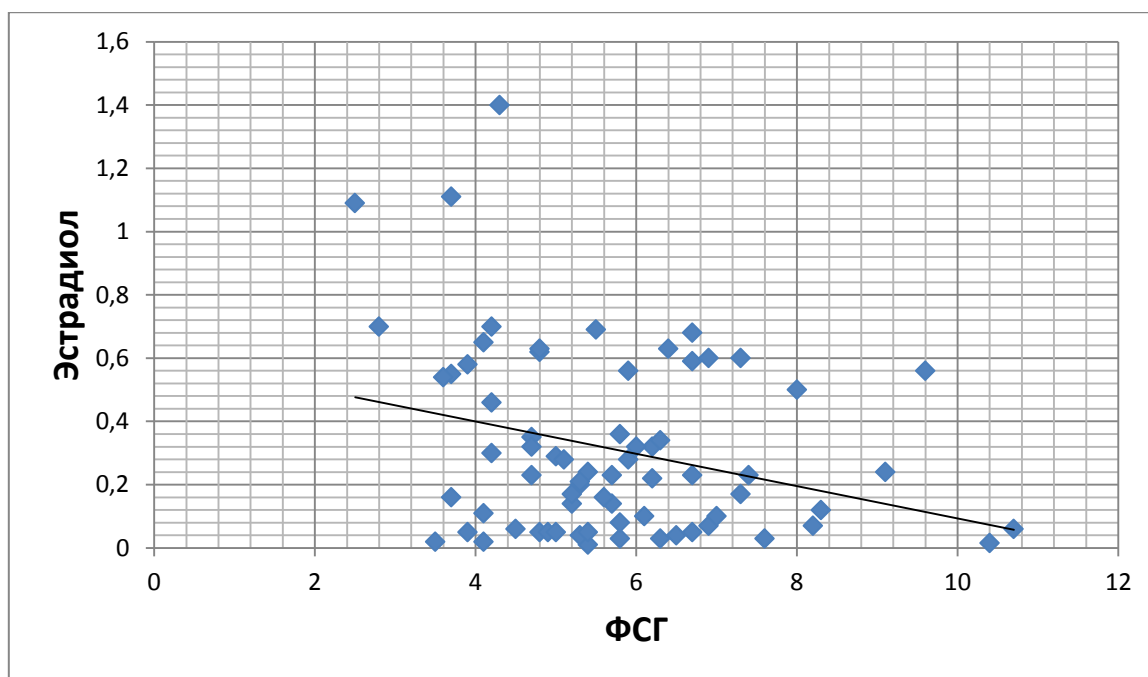


Рисунок 2.3.1.5 – Корреляционная зависимость ФСГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 6 месяцев назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = - 0,28964, $p=0,08$.

На рисунках 2.3.1.6, 2.3.1.7, 2.3.1.8 представлена динамика корреляционных изменений ФСГ и прогестерона. До назначения лечения корреляция между ФСГ и прогестероном была статистически незначимой. После 3-х месячного курса гормональной терапии отмечена очень слабая положительная значимая связь, отражающая невысокие показатели ФСГ и прогестерона. По окончании 6-и месячного курса гормональной терапии отмечалась слабая, но более тесная положительная корреляция между показателями ФСГ и прогестерона - индекса Пирсона 0,180530778 ($p=0,005$).

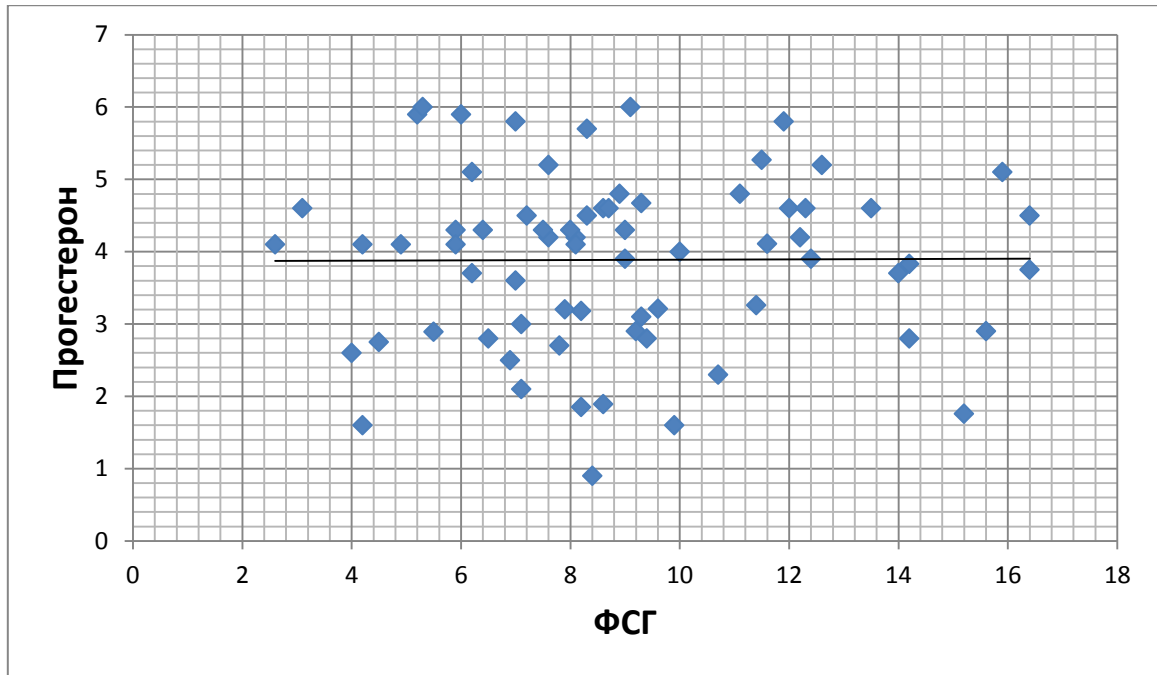


Рисунок 2.3.1.6 – Корреляционная зависимость ФСГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О до назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = 0,010030975, $p > 0,05$.

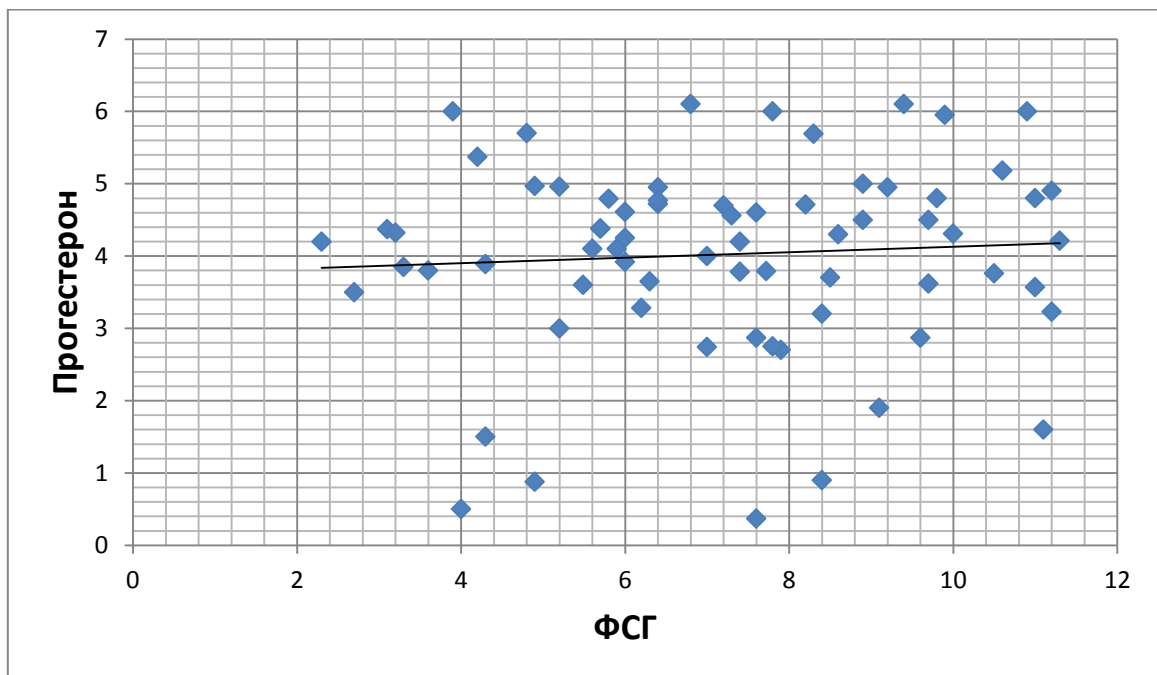


Рисунок 2.3.1.7 – Корреляционная зависимость ФСГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 3 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона= 0,07, $p = 0,004$.

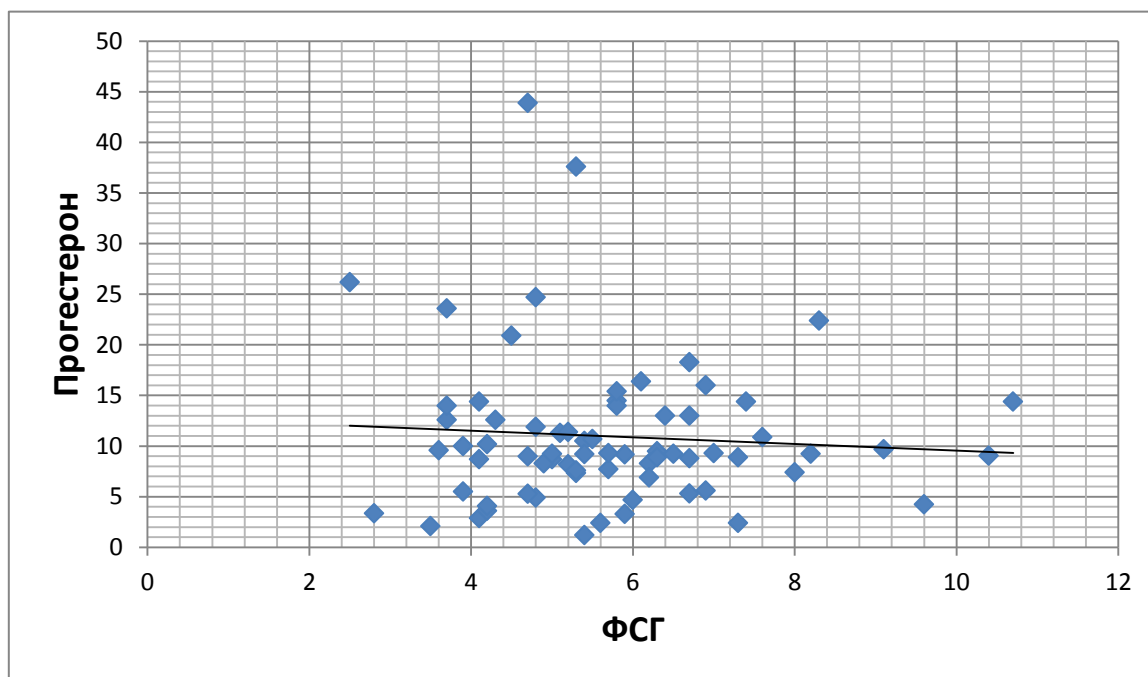


Рисунок 2.3.1.8 – Корреляционная зависимость ФСГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 6 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона= 0,180530778, $p=0,005$.

Уровень лютеинизирующего гормона до начала лечения имел слабую, но статистически значимую связь с эстрадиолом (рисунок 2.3.1.9). Поскольку уровень эстрадиола практически не менялся, а ЛГ снижался, то через 3 и 6 месяцев терапии получены слабые отрицательные статистически значимые зависимости (рисунки 2.3.1.10, 2.3.1.11).

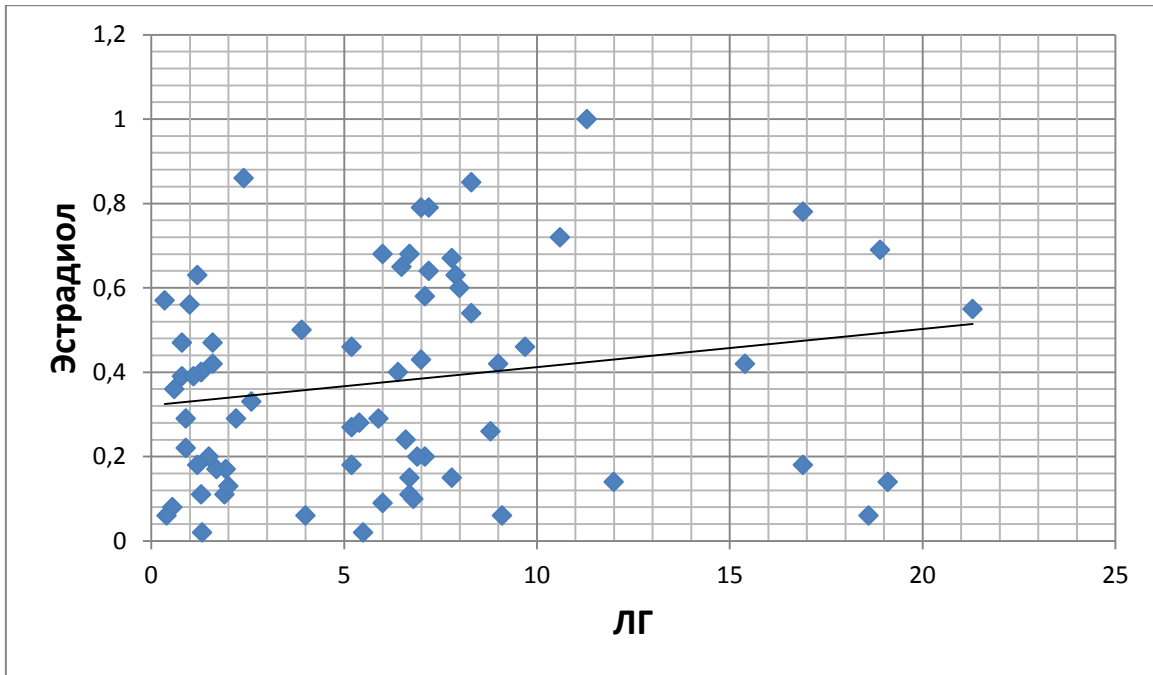


Рисунок 2.3.1.9 – Корреляционная зависимость ЛГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О до назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = 0,187677349, $p=0,003$.

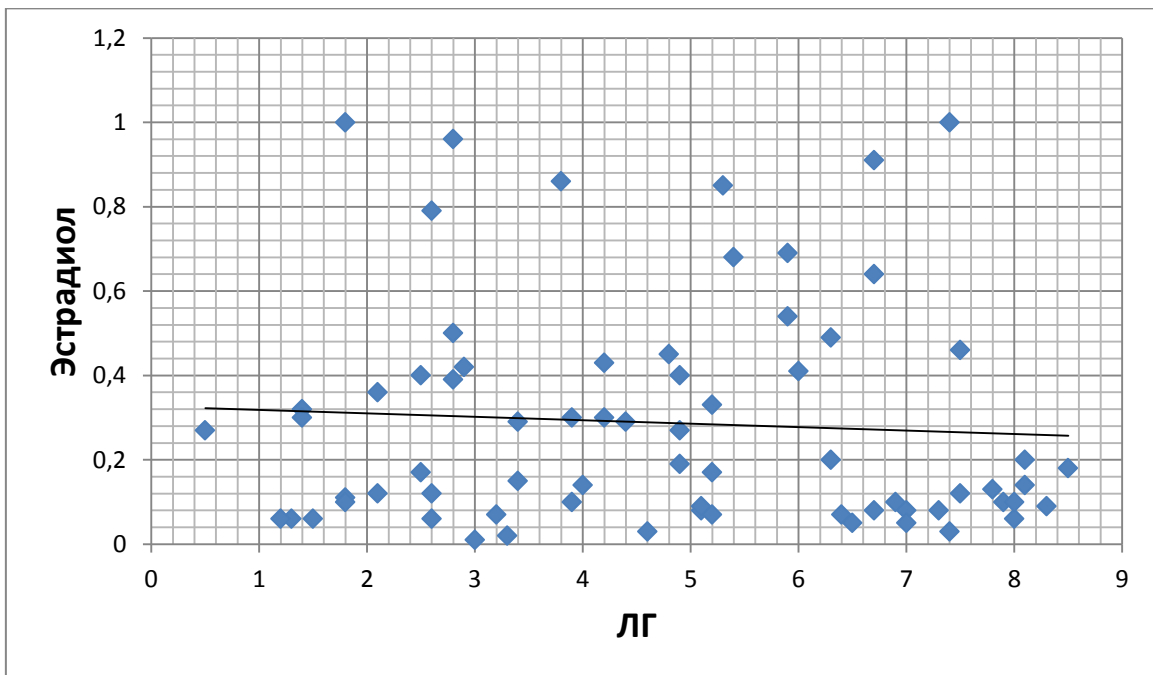


Рисунок 2.3.1.10 - Корреляционная зависимость ЛГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 3 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,067508311, $p=0,004$.

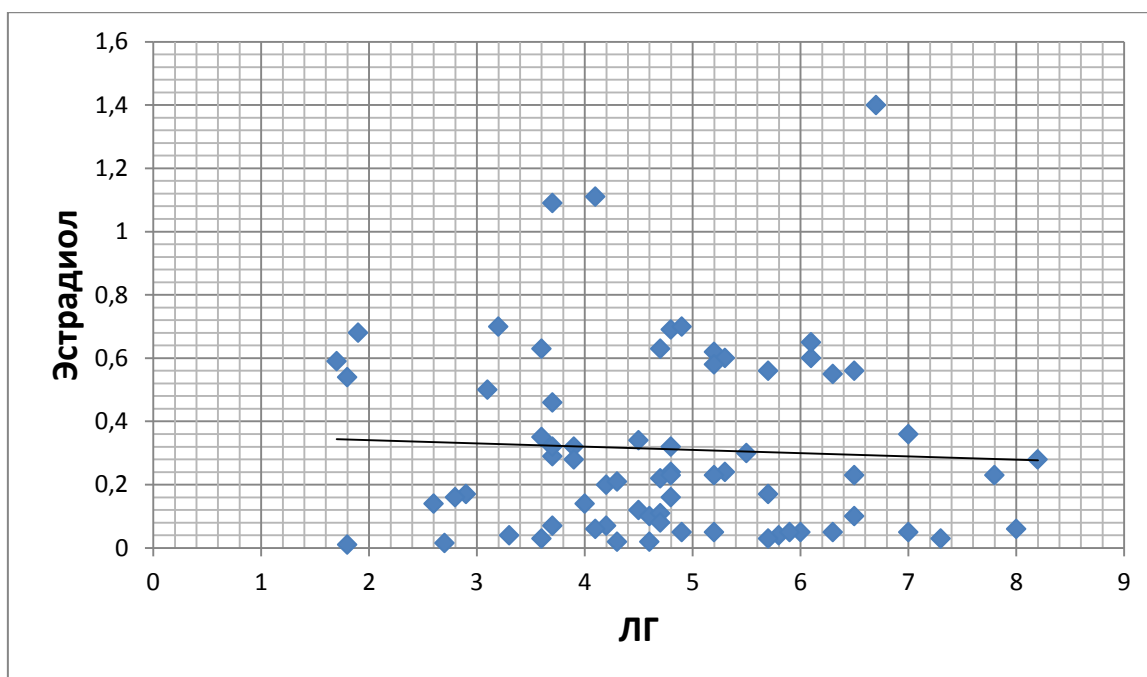


Рисунок 2.3.1.11 – Корреляционная зависимость ЛГ и эстрадиола у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 6 месяцев назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,051547577, $p=0,002$.

До начала лечения статистически значимой зависимости между ЛГ и прогестероном не установлено (рисунок 2.3.1.12).

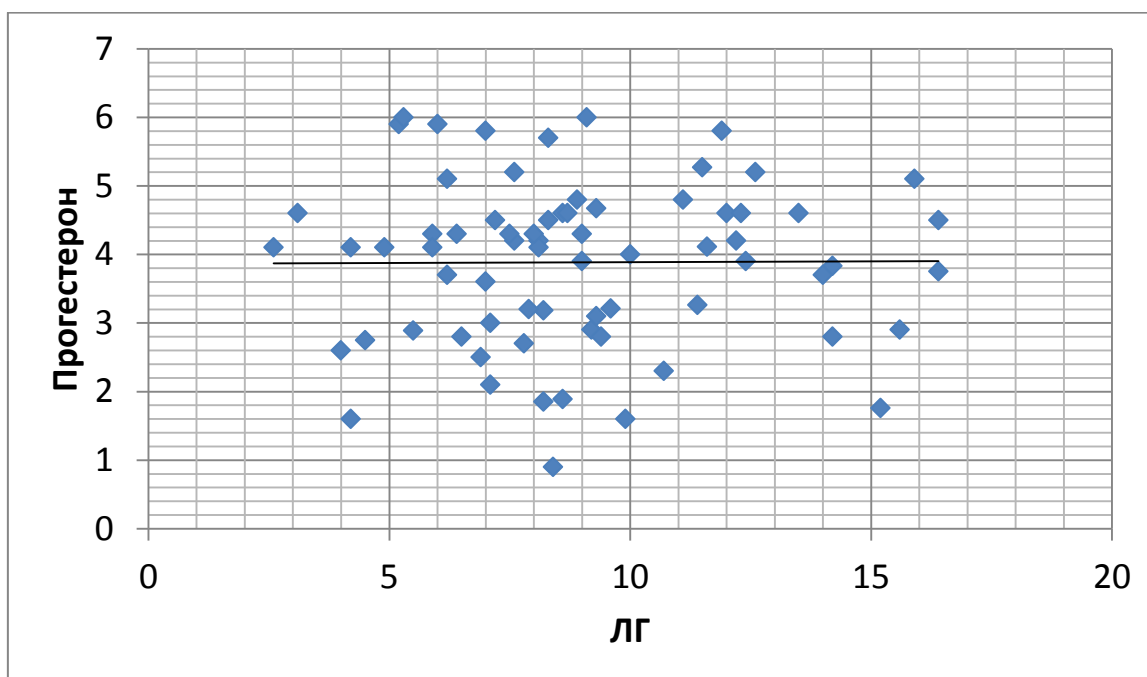


Рисунок 2.3.1.12 – Корреляционная зависимость ЛГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О до назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,104365076, $p>0,05$.

После 3-х и 6-и месячного курса лечения установилась значимая слабая положительная корреляция между ЛГ и прогестероном (рисунки 2.3.1.13, 2.3.1.14).

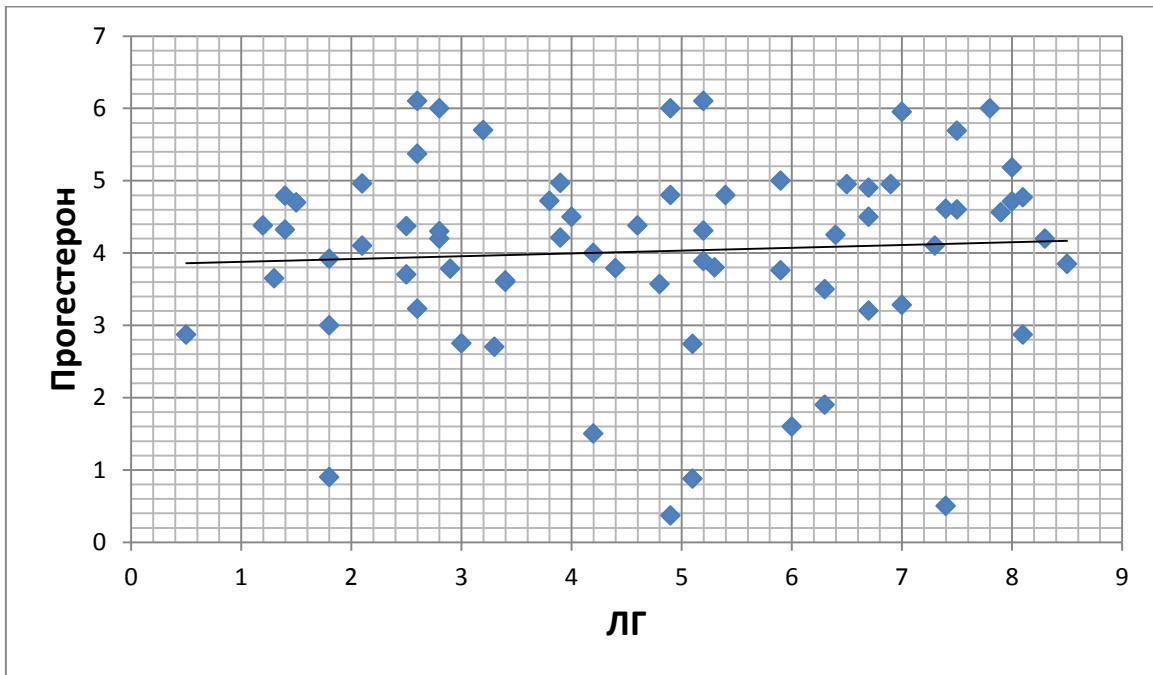


Рисунок 2.3.1.13 – Корреляционная зависимость ЛГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 3 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона=0,07, $p=0,004$.

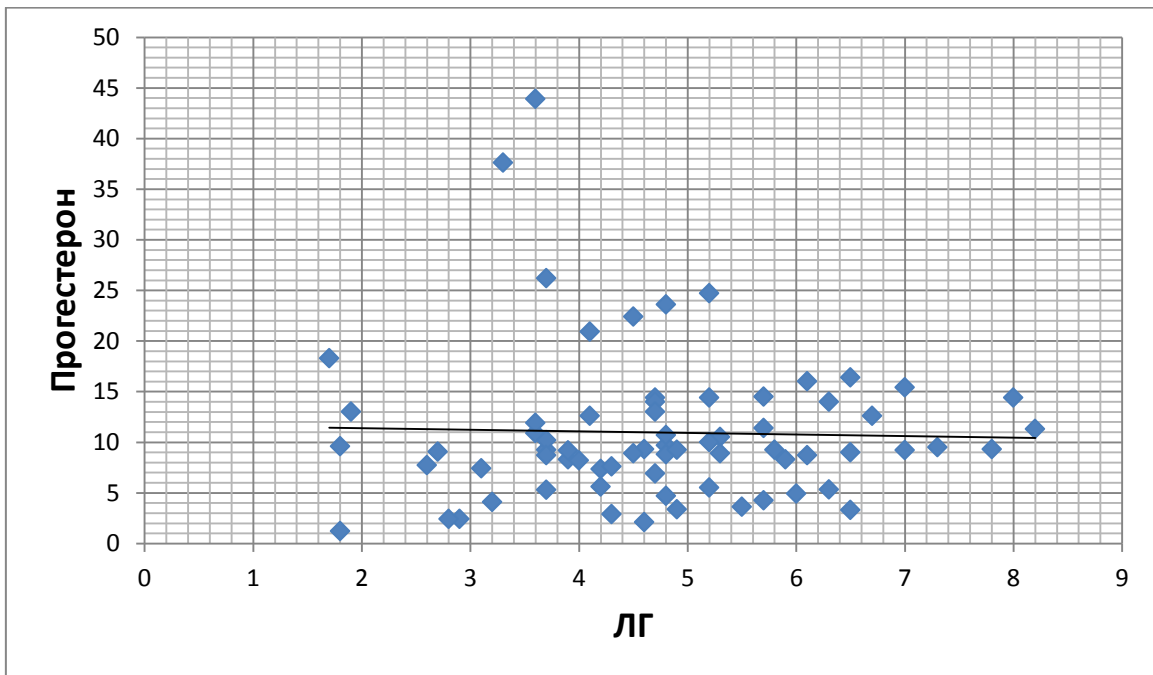


Рисунок 2.3.1.14 – Корреляционная зависимость ЛГ и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 6 месяцев назначения гормональной терапии, индекс Пирсона=0,061204793, $p=0,001$.

До начала лечения показатели эстрадиола и прогестерона находились в слабой положительной статистически значимой связи, но по мере увеличения уровня прогестерона после завершения 6-и месячного курса лечения корреляция стала отрицательной, носила умеренный характер и была статистически значимой (рисунки 2.3.1.15, 2.3.1.16, 2.3.1.17).

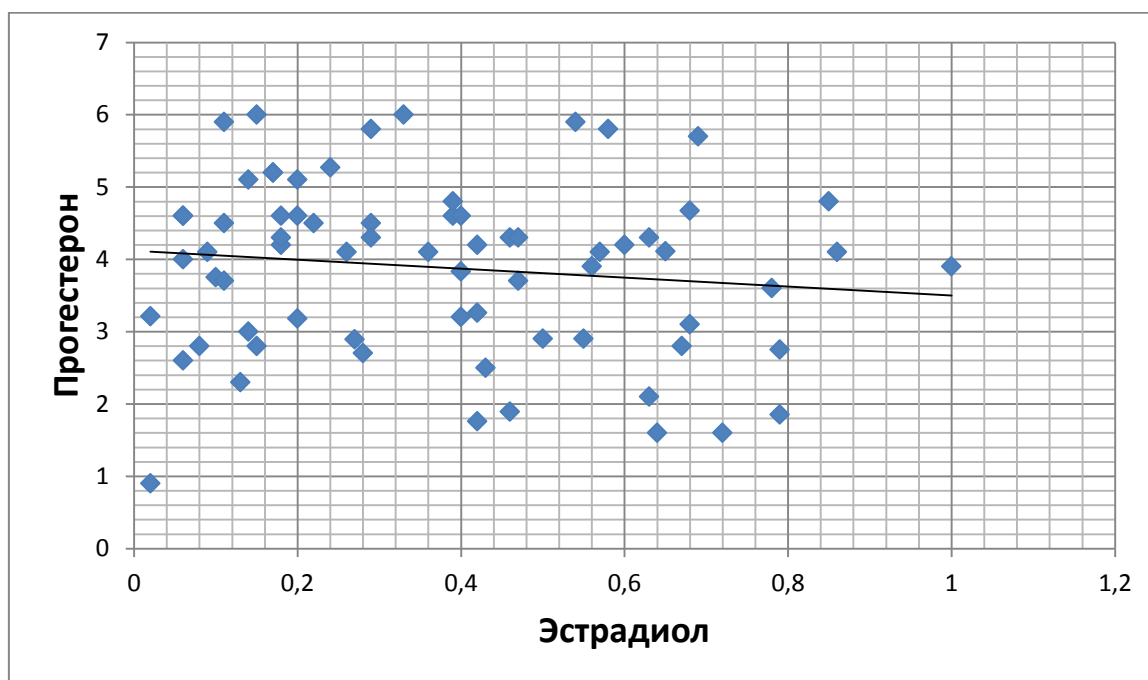


Рисунок 2.3.1.15 – Корреляционная зависимость эстрадиола и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О до назначения гормональной терапии, индекс Пирсона= 0,050692565, $p=0,01$.

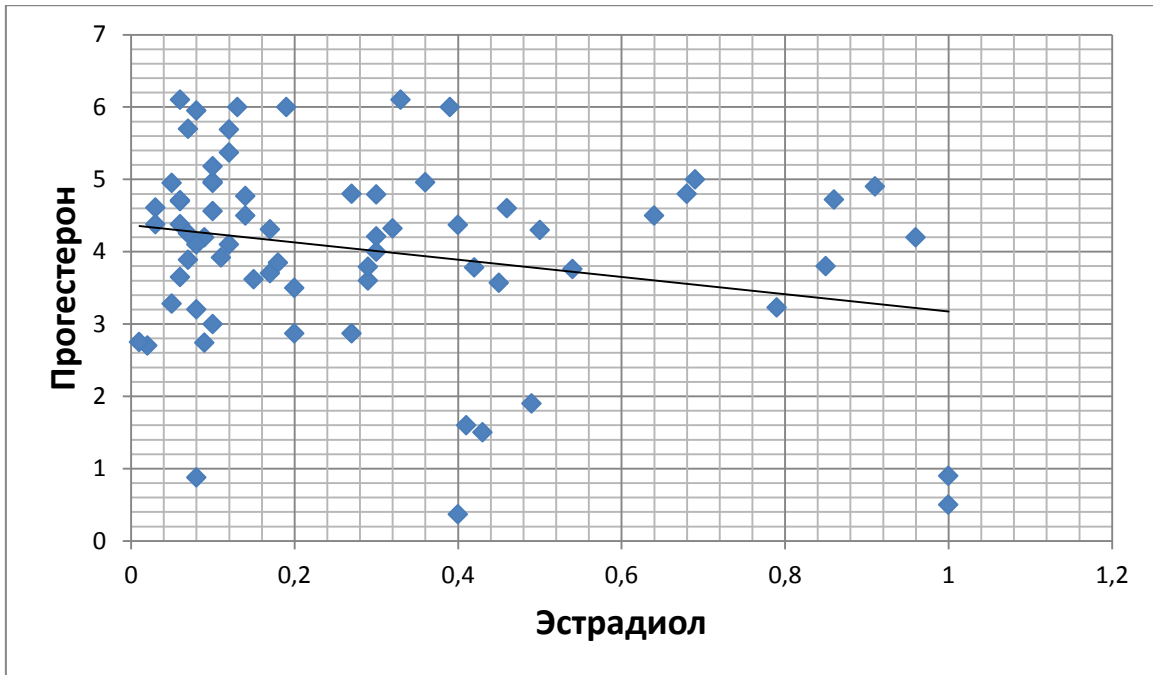


Рисунок 2.3.1.16 – Корреляционная зависимость эстрадиола и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 3 месяца после назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,246140337, $p=0,06$.

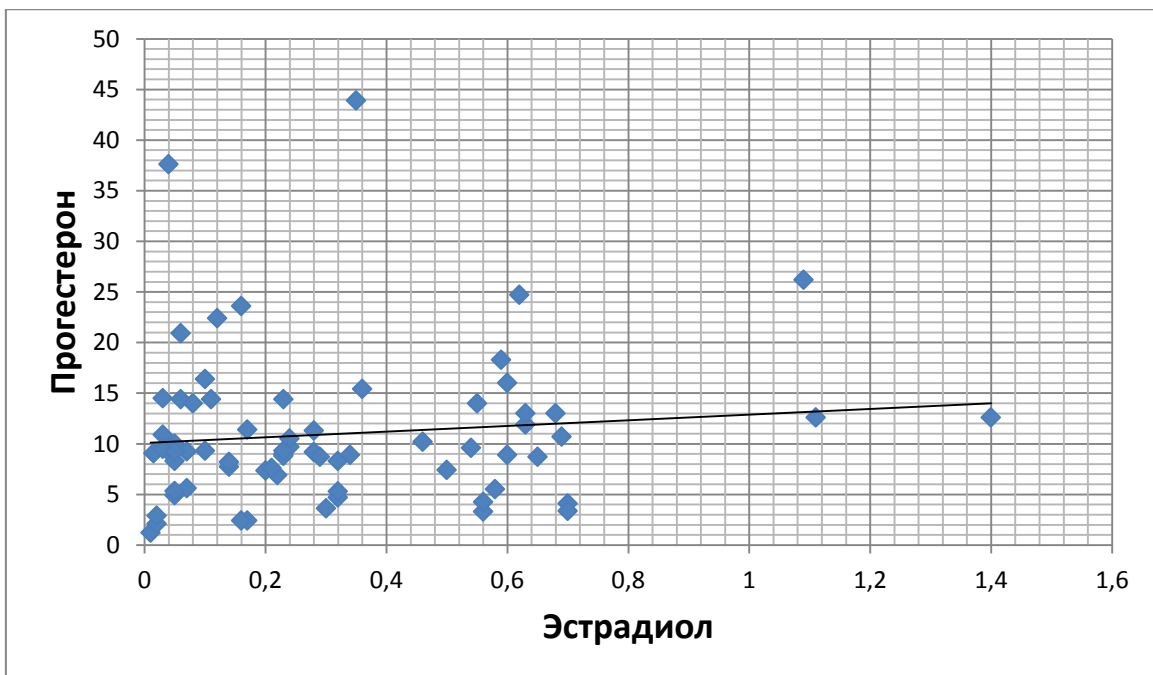


Рисунок 2.3.1.17 – Корреляционная зависимость эстрадиола и прогестерона у женщин репродуктивного возраста с АМК-О через 6 месяцев назначения гормональной терапии, индекс Пирсона = -0,174877697, $p=0,01$.

Таким образом, большой разброс показателей всех исследованных гормонов указывает на выраженный диссонанс в функционировании гипофизарно-яичниковой оси к моменту начала АМК, что и подтверждает функциональный генез данного вида маточных кровотечений, когда нарушение цикличности продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках приводит к нарушению циклических морфологических процессов в эндометрии, который является мишенью для воздействия яичниковых гормонов. Срыв чередования пролиферации, вызванной эстрогенами, с секрецией, обусловленной прогестероном, приводит к нарушению цикличности десквамации эндометрия и проявляется АМК. Поскольку в основе этих процессов лежит дисфункция яичников, логично относить их к категории кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, или АМК-О, согласно классификации FIGO.

Резюме

При оценке клинико-anamnestических данных пациенток с АМК-О и женщин группы сравнения, не представляется возможным говорить о преимущественном влиянии того или иного анамnestического фактора или триггерного компонента в отношении возникновения АМК-О, несвязанного с органической патологией.

Малое количество беременностей и родов у женщин исследуемой группы обусловлено длительно существующей дисфункцией репродуктивной системы в виде ановуляции или лютеиновой недостаточности, что проявляется снижением фертильности, олигоменореей и АМК.

Частота соматической патологии, у женщин репродуктивного возраста с АМК-О, ниже данных представленных в литературе [9, 11, 28, 33, 35, 37, 40, 72]. Это связано с тем, что исследования авторов чаще всего проводились у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы. К этому возрасту уровень коморбидности значительно

возрастает. Следует отметить, что низкий процент анемии у исследуемой когорты женщин репродуктивного возраста с АМК-О обусловлен острым характером кровотечения и своевременным обращением за медицинской помощью.

В исследуемой когорте женщин при аномальном маточном кровотечении имело место нарушение гипофизарно-яичниковых взаимоотношений, что привело к ановуляции, состоянию относительной гиперэстрогемии на фоне дефицита прогестерона. Отсутствие физиологических регулирующих взаимодействий между гипофизом и яичниками с одной стороны, и яичниками, и эндометрием с другой, привели к срыву циклических процессов пролиферации и секреции в эндометрии с преобладанием пролиферативных изменений, вплоть до гиперплазии с последующим клиническим проявлением в виде аномального маточного кровотечения.

Динамика показателей эндокринного статуса отражает изменение гормональной активности на протяжении курса терапии половыми стероидами, в частности, статистически значимое повышение уровня прогестерона во 2-й фазе менструального цикла по завершении 6-и месячного курса лечения и КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом, и микронизированным прогестероном, свидетельствует о восстановлении овуляции и нормальном функционировании жёлтого тела. Отрицательная корреляционная связь между прогестероном и эстрадиолом указывает на устранение относительной гиперэстрогемии, как триггера пролиферативной активности эндометрия.

Уровень гормонов в крови, безусловно, влияет на функционирование эндометрия, однако реализация гормонального воздействия происходит через рецепторный аппарат органа-мишени, поэтому полное представление о генезе заболевания и способах его коррекции можно получить при изучении рецепторного аппарата и пролиферативной активности ткани.

ГЛАВА 3. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

3.1. Ультразвуковая характеристика при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией у женщин репродуктивного возраста

При анализе протоколов ультразвукового исследования органов малого таза, с которыми пациентки поступали на госпитализацию, было установлено, что исследование проводилось преимущественно на 10,3 (6,3) (Me = 8; Mo = 7) день от начала кровотечения.

Средние размеры матки составили: 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). Минимальный показатель 4,5 мм, максимальный 25,4 мм. Причём, медиана значения М-эхо у пациенток, обратившихся до 5 дня кровотечения, составило 17,3 мм, при более длительном периоде кровотечения медиана показателя М-эхо сократилось до 8,6 мм ($p = 0,014$). Уменьшение М-эхо происходит вследствие отторжения эндометрия, на фоне кровотечения, поэтому, чем длительнее эпизод кровотечения, тем менее достоверным для верификации гиперплазии эндометрия является ультразвуковое исследование.

Средний объем правого яичника составил 5,86 (3,7) см³ (Me = 4,8 см³), средний объем левого яичника 5,35 (2,5) см³ (Me = 4,8 см³).

При оценке индекса резистентности (RI), как ультразвукового показателя неопластического риска [6, 25], установлено, у женщин с АМК-О до начала гормональной терапии его значение составило 0,55 (0,097), что указывает на средний риск неопластического перерождения.

При анализе показателей М-эхо и RI установлена обратная корреляционная зависимость (индекс Пирсона -0,04486165). Это свидетельствует, что при увеличении толщины эндометрия за счет избыточной пролиферации эпителиоцитов, уменьшается RI, а значит, растет риск неопластического перерождения эндометрия.

С целью верификации диагноза «гиперплазия эндометрия», был проведен сравнительный анализ заключений по протоколам ТВУЗИ органов малого таза и гистологического исследования биоптатов, полученных после лечебно-диагностического выскабливания полости матки под контролем гистероскопии (рисунок 3.1.1). По заключениям протоколов ТВУЗИ признаки ГПЭ определялись у 74 (84 %) пациенток ($p=0,03$), из которых диффузная ГПЭ выявлена у 31 (35,2 %) женщин, очаговая - у 43 (48,8 %) пациенток. Диффузная ГПЭ характеризовалась повышением эхогенности эндометрия, неоднородностью его структуры – наличием мелких ан- и гипозоногенных включений, а также прерывистым наружным контуром М-эхо [6, 25]. При очаговой ГПЭ на фоне практически неизменного эндометрия визуализировались участки повышенной эхогенности [6, 25].

Изменения, характерные для фазы пролиферации (снижение эхогенности эндометрия с четко выраженной границей, повышенной эхогенности с миометрием) визуализировались у 11 (12,5 %) пациенток и признаки секреции (отмечалось повышение эхогенности функционального слоя эндометрия, в некоторых случаях он становился изоэхогенным) определялись у 3 (3,4 %) женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями.

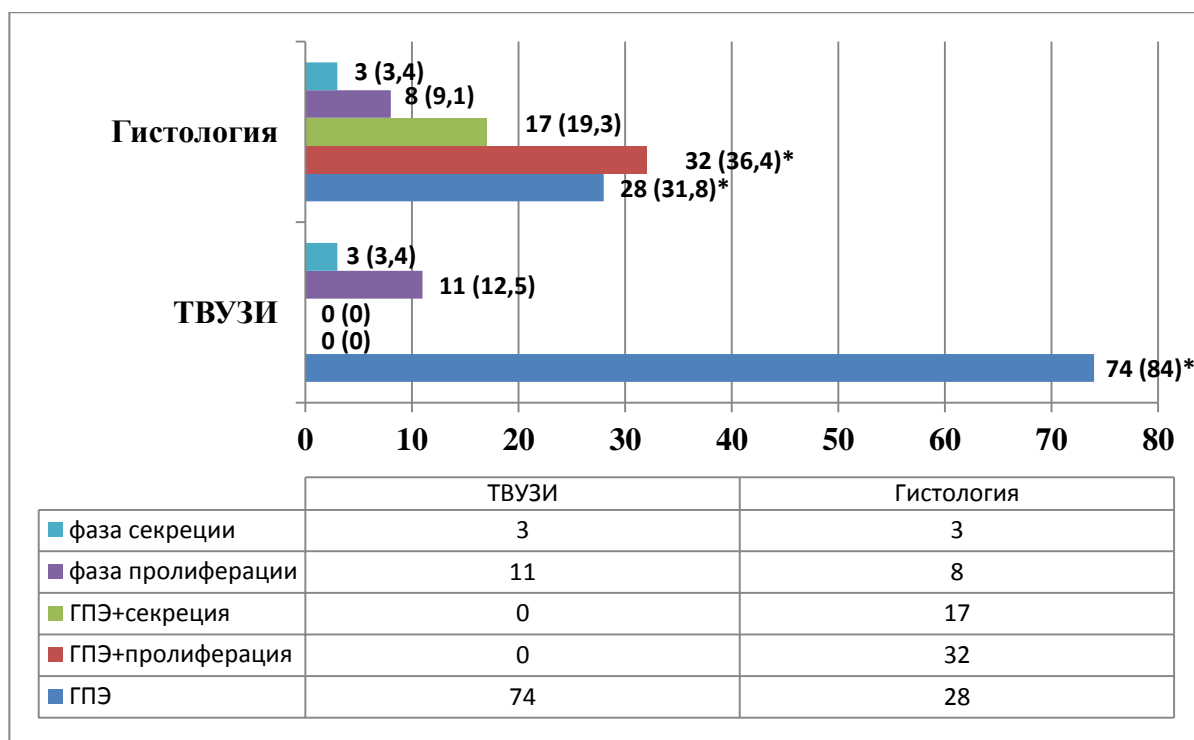


Рисунок 3.1.1 – Сопоставимость ТВУЗИ и гистологической картины у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, абс., (%), N=88, $p^* < 0,05$.

Рассчитать показатели чувствительности и специфичности ТВУЗИ не представляется возможным, так как не проводилось гистологическое исследование эндометрия у здоровых женщин, по причине инвазивности методики получения биоптата. Принимая во внимание, что заключение гистологического исследования является «золотым стандартом», результаты этого исследования были приняты как эталонные. Поэтому при оценке верификации диагнозов результаты гистологических заключений были приняты за 100%, а показатели выявляемости патологии эндометрия с помощью ТВУЗИ рассчитывались относительно эталона.

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. По заключениям

трансвагинального ультразвукового исследования гиперплазия эндометрия диагностируется в 2,6 раза чаще, чем при гистологическом исследовании.

3.2. Морфологическая характеристика эндометрия при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией у женщин репродуктивного возраста

Всем пациенткам, исследуемой группы с аномальными маточными кровотечениями, выполнялась гистероскопия с отдельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки. Полученный материал был отправлен на гистологическое исследование.

Результаты гистологического исследования (рисунок 3.2.1) носили разнообразный характер. Гиперплазия эндометрия без атипии выявлена в 28 (31,8 %) случаев ($p=0,017$), сочетание ГПЭ с изменениями в эндометрии, характерными для фазы поздней пролиферации в 32 (36,4 %, $p=0,01$), для фазы секреции – 17 (19,3 %, $p=0,012$) образцах. Кроме того, 3 (3,4 %, $p=0,017$) образца соответствовали фазе поздней секреции, в 8 (9,1 %, $p=0,018$) случаях определялась фаза поздней пролиферации.

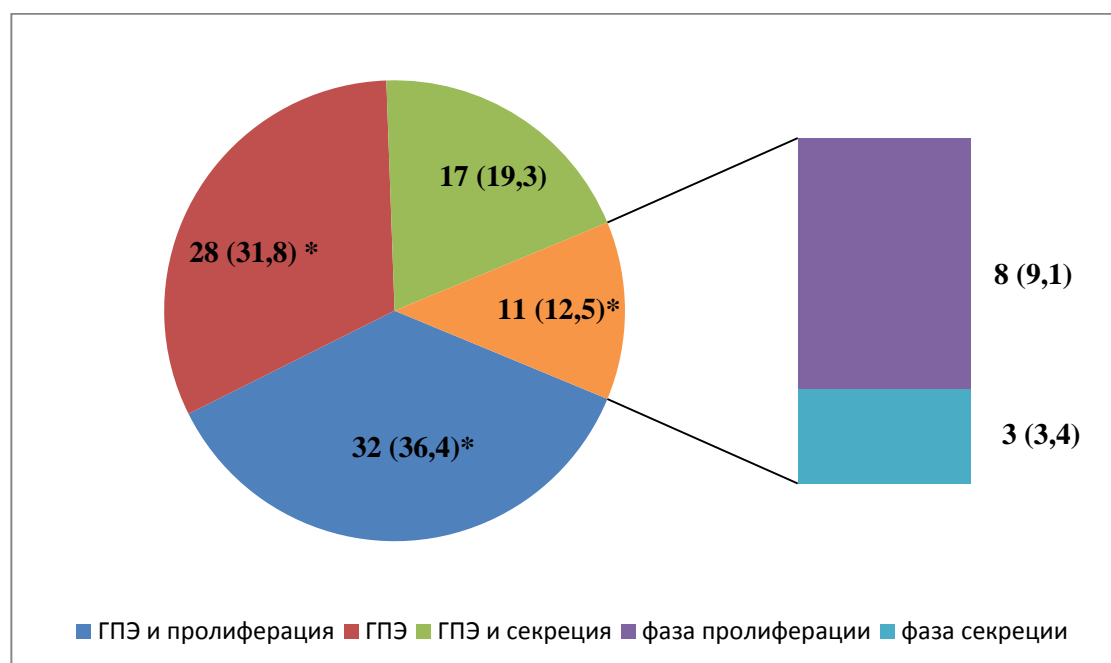


Рисунок 3.2.1 – Гистологические варианты эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями (N=88), абс., %, $p<0,05$.

Морфологическая картина биоптатов слизистой оболочки матки у женщин с АМК-О характеризовалась, преимущественно, сочетанием гиперпластического процесса с пролиферативными или секреторными изменениями эндометрия. В гиперпластическом эндометрии визуализировались типичные железы с эстрогеновым эффектом и начальными признаками секреторной трансформации в виде субнуклеарной вакуолизации эпителия (рисунок 3.2.2).

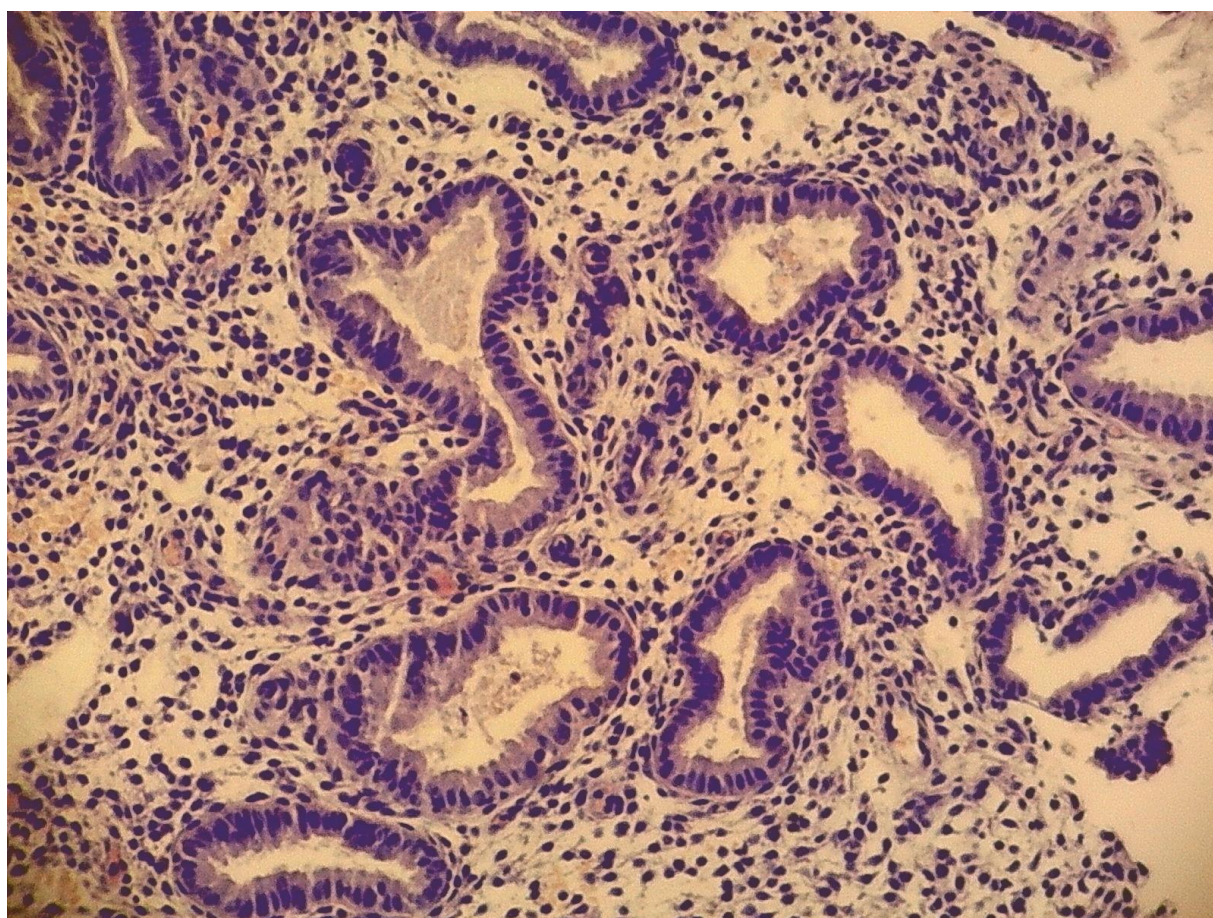


Рисунок 3.2.2 – Гиперплазия эндометрия с пролиферативными изменениями. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

Гиперплазии эндометрия с выраженными секреторными признаками характеризовалась нормохромией, при этом ядра железистых клеток округлые, и в просвете желез большое количество секрета (рисунок 3.2.3).

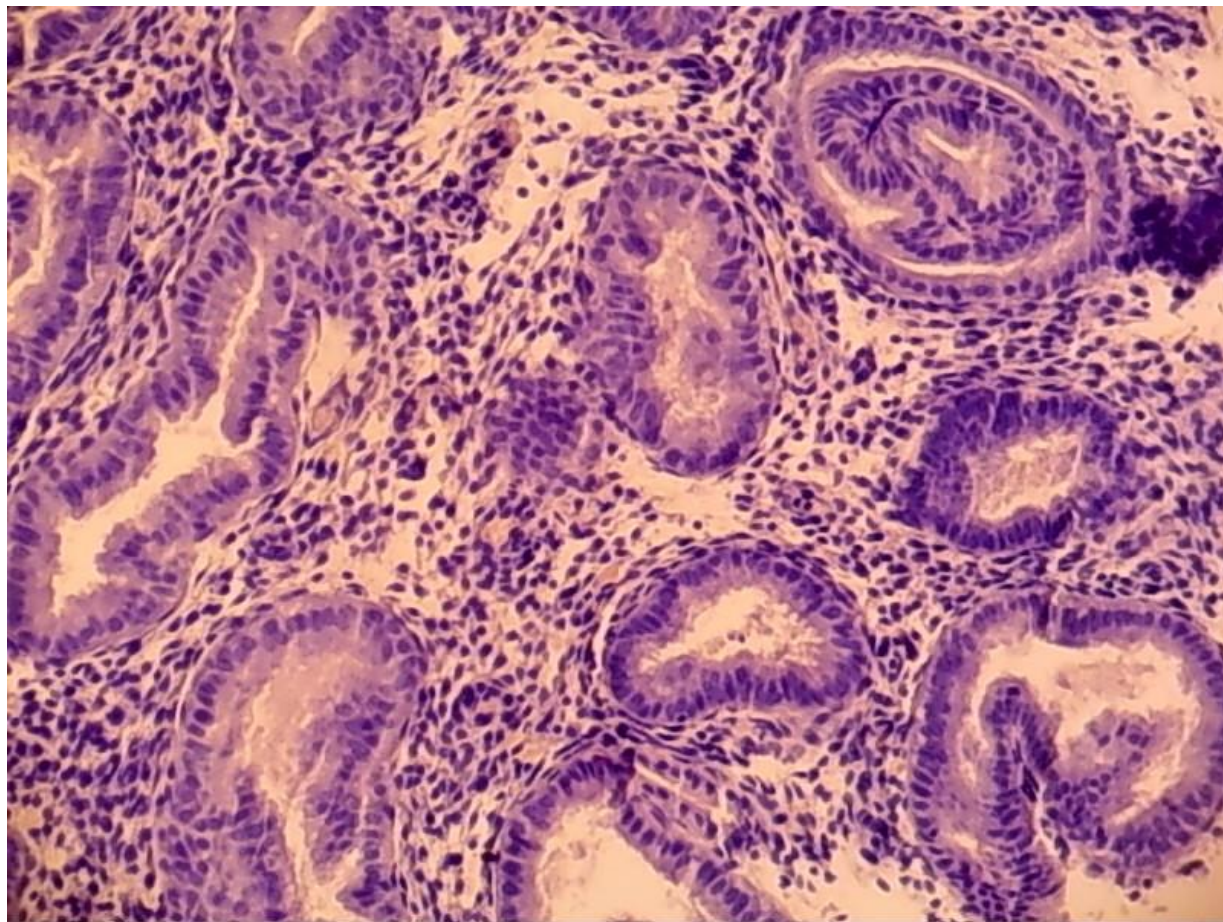


Рисунок 3.2.3 – Гиперплазии эндометрия с выраженными секреторными проявлениями. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

Таким образом, при морфологическом исследовании эндометрия при АМК-О выявляются и гиперпластические процессы эндометрия, и состояния, соответствующие его физиологическим изменениям. В свою очередь, при гиперпластических процессах присутствуют элементы пролиферации и секреторной трансформации эндометрия: типичные железы с эстрогеновым эффектом и начальными признаками секреторной трансформации в виде субнуклеарной вакуолизации эпителия (рисунок 3.2.2).

3.3. Рецепторы эндометрия, маркер неспецифической пролиферации Ki-67 при аномальных маточных кровотечениях, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста

С целью прогнозирования распространения гиперпластического процесса и оценки эффективности гормонального лечения было проведено иммуногистохимическое исследование с определением маркера пролиферации Ki-67 и экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону. Оценка показателей осуществлялась как в железистом, так и в стромальном компонентах эндометрия.

До начала гормональной терапии, 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 строме, так и в железах: 188,4 (55,6) (рисунок 3.3.1).

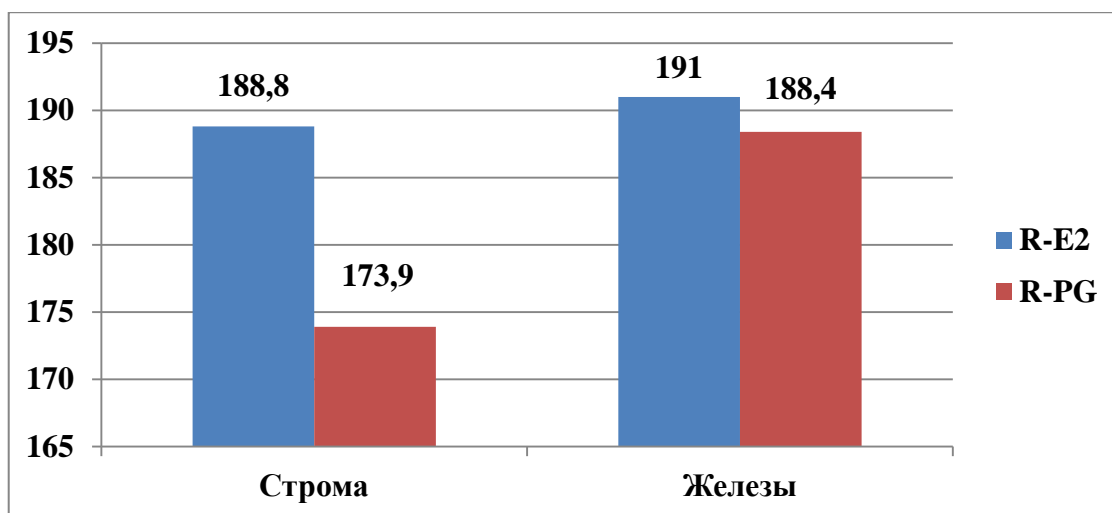


Рисунок 3.3.1 – Характеристика показателя экспрессии рецептора к эстрогену и прогестерону в стромальном и железистом компонентах эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями (M(SD)), N=88.

В ходе анализа показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (рисунки 3.3.2, 3.3.3), была выявлена прямая умеренная корреляция как в железах (индекс Пирсона = 0,583741641), так и в строме (индекс Пирсона=0,614094744) эндометрия (t-Student=5,6226, $p < 0,01$). То есть, при АМК-О до начала гормональной терапии имеет место высокая экспрессия рецепторов и к эстрогену, и к прогестерону. По данным литературы в фазу пролиферации эндометрия экспрессия рецепторов к эстрогену приводит к увеличению экспрессии рецепторов к прогестерону [9, 35].

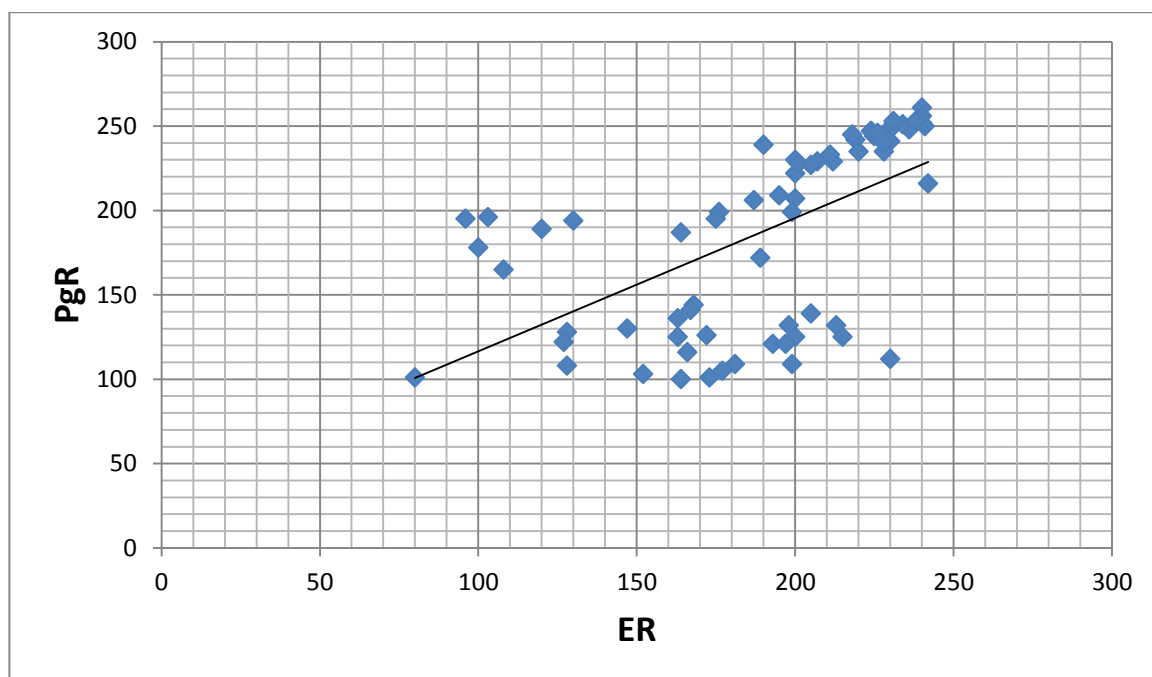


Рисунок 3.3.2 – Корреляционная связь показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в железах N=88, индекс Пирсона=0,583741641(t-Student=5,6226, $p<0,01$).

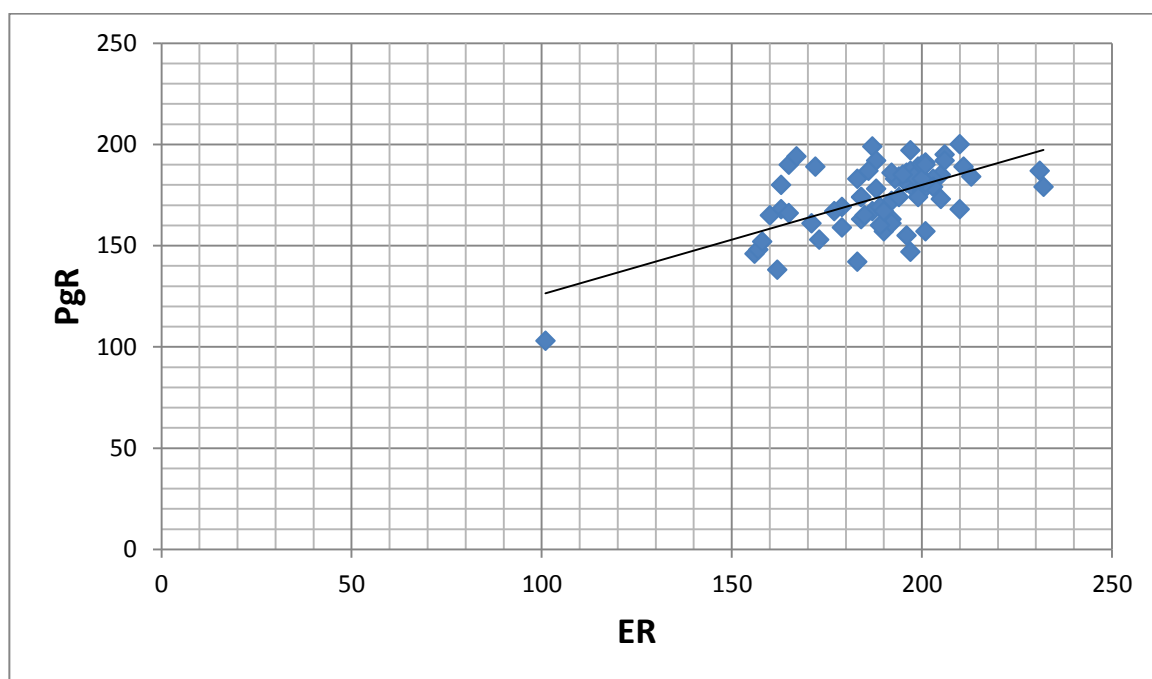


Рисунок 3.3.3 – Корреляционная связь показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме N=88, индекс Пирсона=0,614094744 (t-Student=5,6226, $p<0,01$).

Показатель маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК-О 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)), $t\text{-Student}=3,52277$, $p<0,01$ (рисунок 3.3.4).

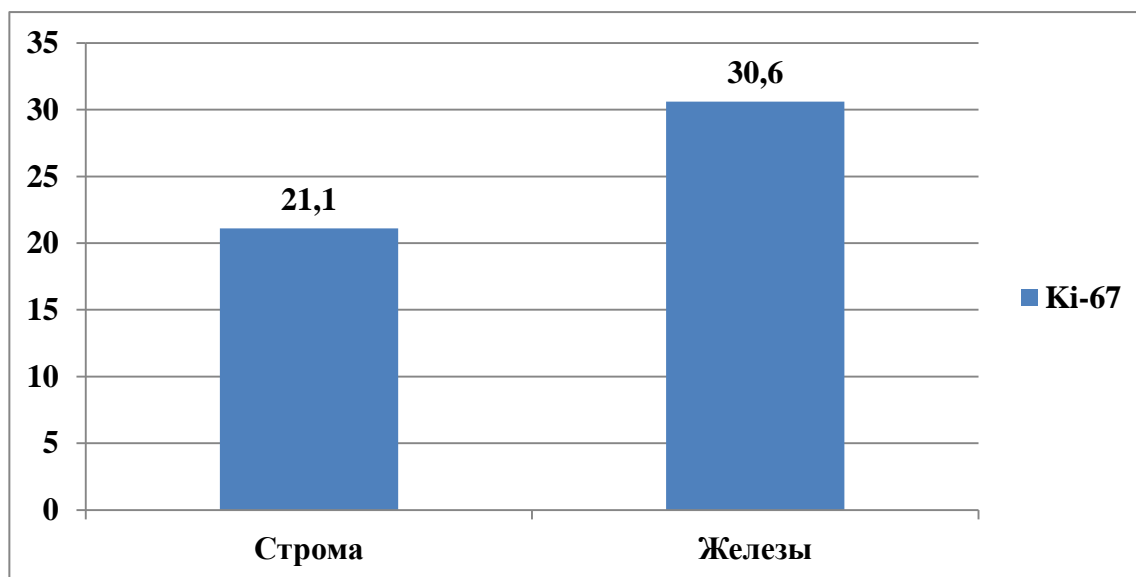


Рисунок 3.3.4 – Характеристика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с аномальными маточными кровотечениями (M(SD)), N=88, $t\text{-Student}=3,52277$, $p<0,01$.

При определении взаимосвязей Ki-67 и рецепторов эндометрия (рисунки 3.3.5, 3.3.6) выявлена слабая отрицательная корреляция с рецепторами к эстрогену (индекс Пирсона= - 0,16153, $p=0,08$) и умеренная отрицательная корреляция с рецепторами к прогестерону (индекс Пирсона= - 0,48090, $p=0,0002$). То есть, в железистом эпителии эндометрия высокая активность Ki-67 сопровождается низкой экспрессией рецепторов к прогестерону, что и является триггером пролиферативного процесса.

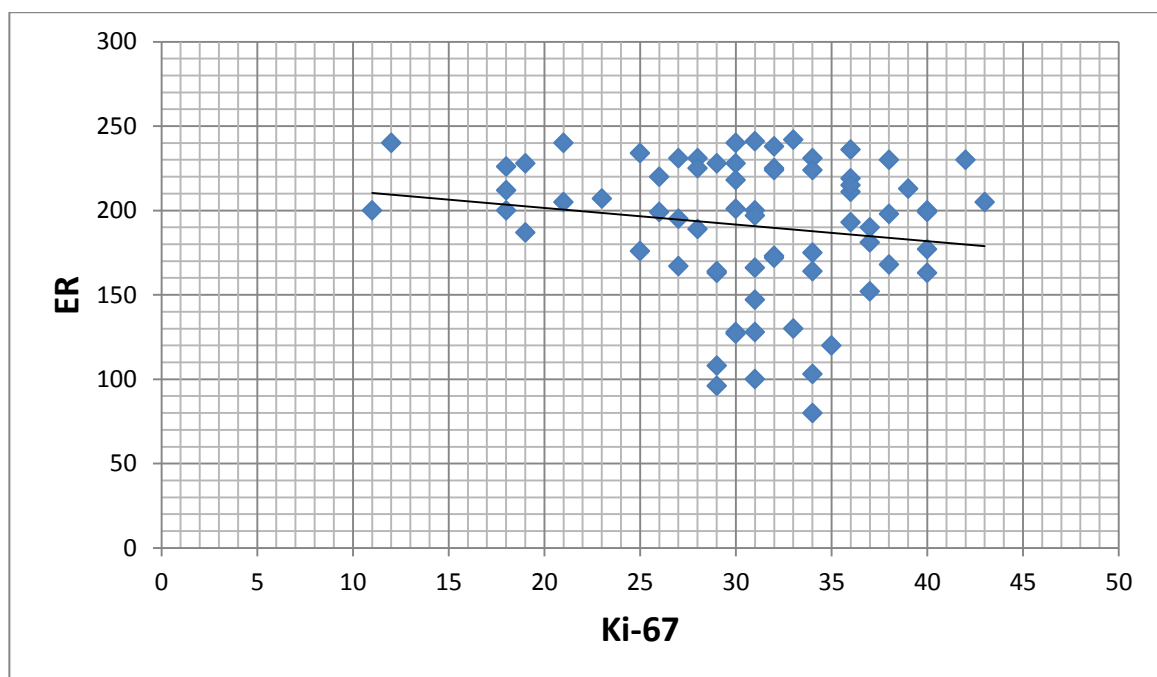


Рисунок 3.3.5 – Корреляционная связь показателей Ki-67 и рецепторов к эстрогену в железах эндометрия N=88, индекс Пирсона= - 0,16153 (p=0,08).

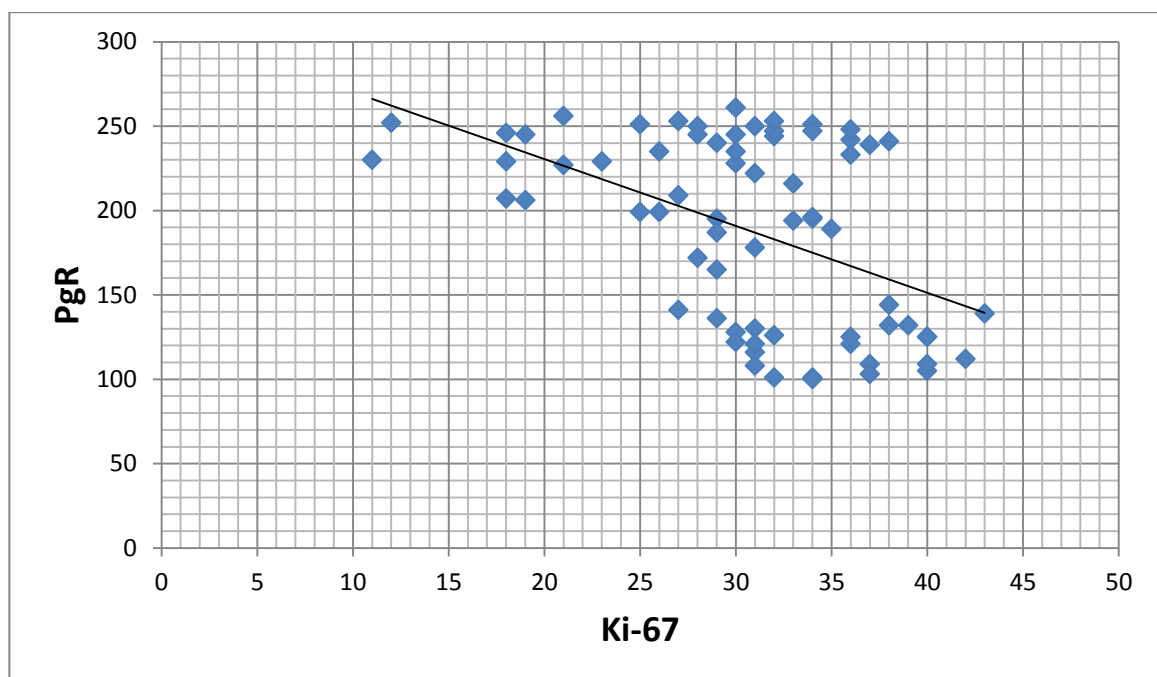


Рисунок 3.3.6 – Корреляционная связь показателей Ki-67 и рецепторов к прогестерону в железах эндометрия N=88, индекс Пирсона= - 0,48090 (p=0,0002).

В строме эндометрия (рисунки 3.3.7, 3.3.8) выявлена слабая прямая корреляционная зависимость показателя экспрессии рецепторов к эстрогену (индекс Пирсона=0,271413846, $p<0,01$) и маркера пролиферации Ki-67. Корреляция маркера пролиферации Ki-67 в строме эндометрия с экспрессией рецепторов к прогестерону была в 2,5 раза слабее - индекс Пирсона=0,112292696, $p<0,01$.

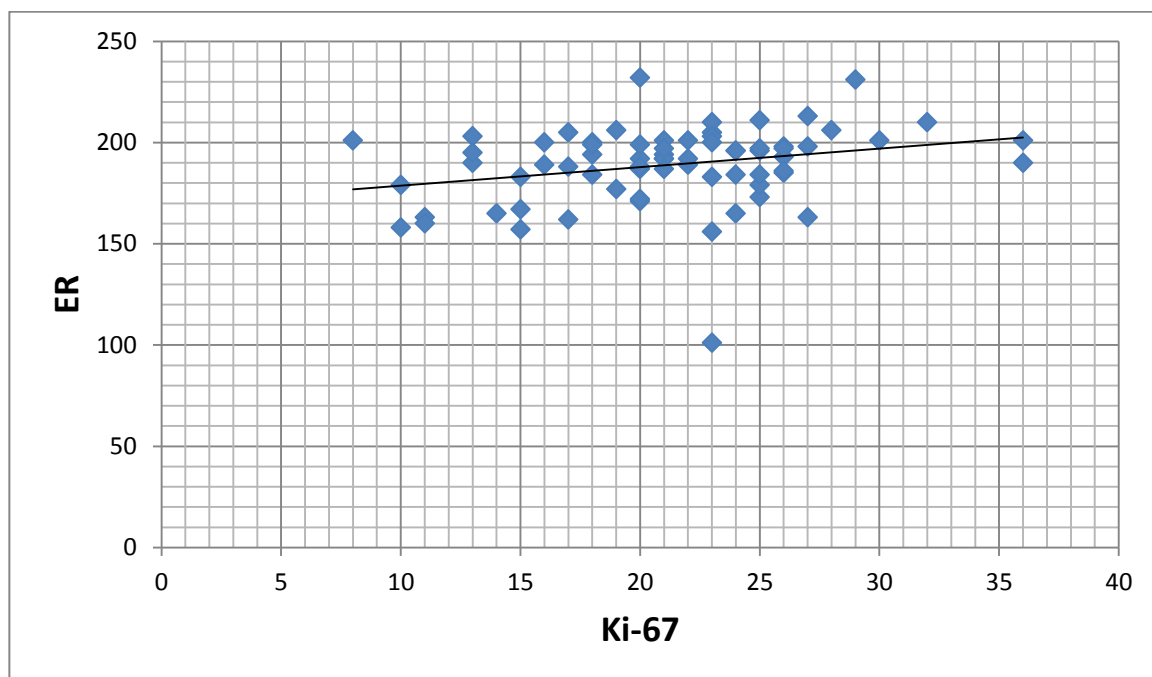


Рисунок 3.3.7 – Корреляционная связь показателей Ki-67 и рецепторов к эстрогену в строме эндометрия N=88, индекс Пирсона=0,271413846 ($p<0,01$).

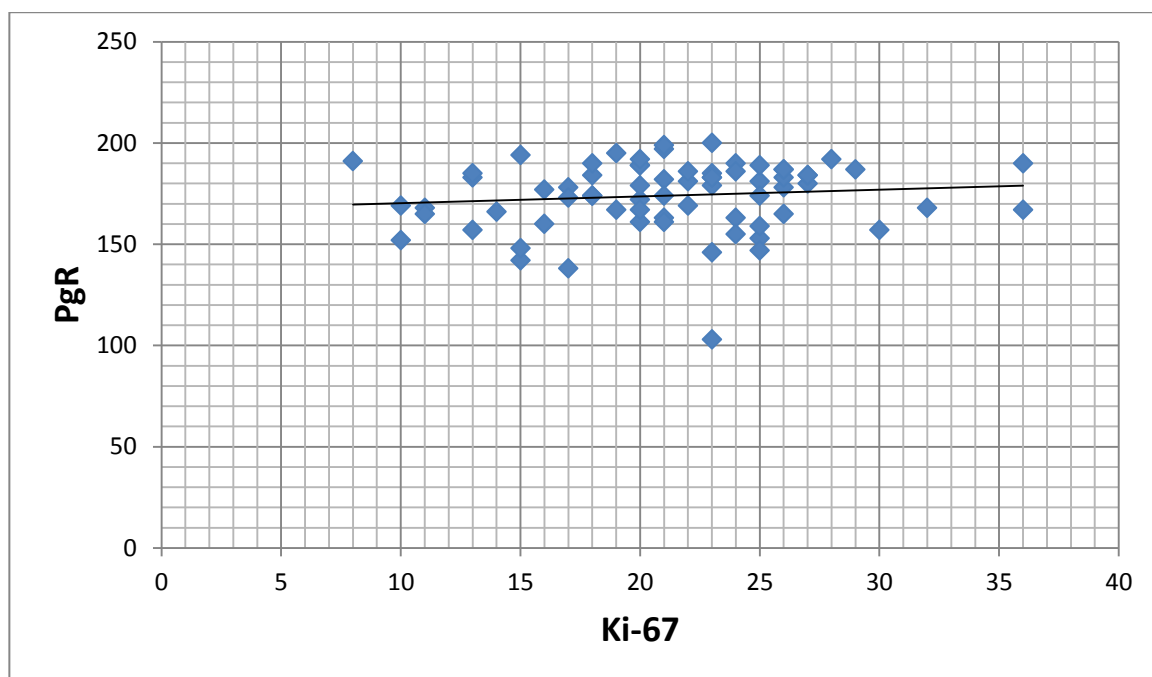


Рисунок 3.3.8 – Корреляционная связь показателей Ki-67 и рецепторов к прогестерону в строме эндометрия N=88, индекс Пирсона=0,112292696 ($p<0,01$).

Прямая корреляцией маркера пролиферации Ki-67 с рецепторами к эстрогену в железах и строме и обратная корреляция с рецепторами к прогестерону объясняет прогрессирование пролиферативного процесса эндометрия, что подтверждается данными морфологических исследований, в которых преобладала гиперплазия эндометрия, как максимальное проявление пролиферативной активности.

Резюме

Таким образом, трансвагинальное УЗИ не является эффективным инструментом для визуализации эндометрия при АМК-О, и не исключает субъективную интерпретацию результатов. Это подтверждается данными сравнительного анализа по сопоставимости заключений трансвагинального УЗИ и гистологического исследования, когда при УЗИ в значительном проценте случаев выявляется ГПЭ, не находящая подтверждения при гистологическом исследовании. По заключениям трансвагинального

ультразвукового исследования гиперплазия эндометрия диагностируется в 2,6 раза чаще, чем при гистологическом исследовании.

Особого внимания заслуживает оценка индекса резистентности (RI), как ультразвукового показателя неопластического риска, который составил 0,55 (0,097), что указывает на средний риск неопластического перерождения эндометрия [5, 24].

Корреляционный анализ показал, что чем больше толщина М-эхо, тем ниже индекс резистентности, что также должно настораживать в плане возрастания риска неопластического перерождения эндометрия.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону установлено, что при АМК-О не выявлено статистически значимых различий в строме и железах. Однако, и в железах, и в строме экспрессия эстрогеновых рецепторов была значимо выше, чем рецепторов к прогестерону.

Результаты определения маркера пролиферации Ki-67 характеризовались статистически значимым увеличением в железистом компоненте эндометрия по сравнению со стромой (21,1 (5,7)), t -Student=3,52277, $p<0,01$, что указывает на выраженную пролиферативную активность в железах эндометрия. Кроме того, в железистом эпителии и строме эндометрия высокая активность Ki-67 сопровождается низкой экспрессией рецепторов к прогестерону и более выраженной экспрессией рецепторов к эстрогену.

Имуногистохимические параметры пролиферативного процесса эндометрия подтверждаются данными морфологических исследований, в которых преобладала гиперплазия эндометрия, как максимальное проявление пролиферативной активности при АМК-О.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

4.1. Ультразвуковая картина эндометрия на фоне терапии аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном

К третьему месяцу наблюдения из исследования вышли 18 пациенток в соответствии с критериями исключения. Общее количество женщин в исследуемой группе составило 70 человек (N=70).

ТВУЗИ органов малого таза проводилось на 5-7 день менструального цикла через 3 и 6 месяцев терапии, на 2-ой менструальный цикл после отмены препаратов.

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 ($t\text{-Student}=7,4313$; $p<0,01$). 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) ($t\text{-Student}=5,06163$; $p<0,01$) (рисунки 4.1.1, 4.1.2). Как известно, низкий индекс резистентности обусловлен усилением васкуляризации в пролиферирующих тканях и является маркером неопластического риска [6, 25, 81]. Следовательно, повышение RI также является ультразвуковым признаком снижения интенсивности пролиферации, приводящей к гиперплазии эндометрия.

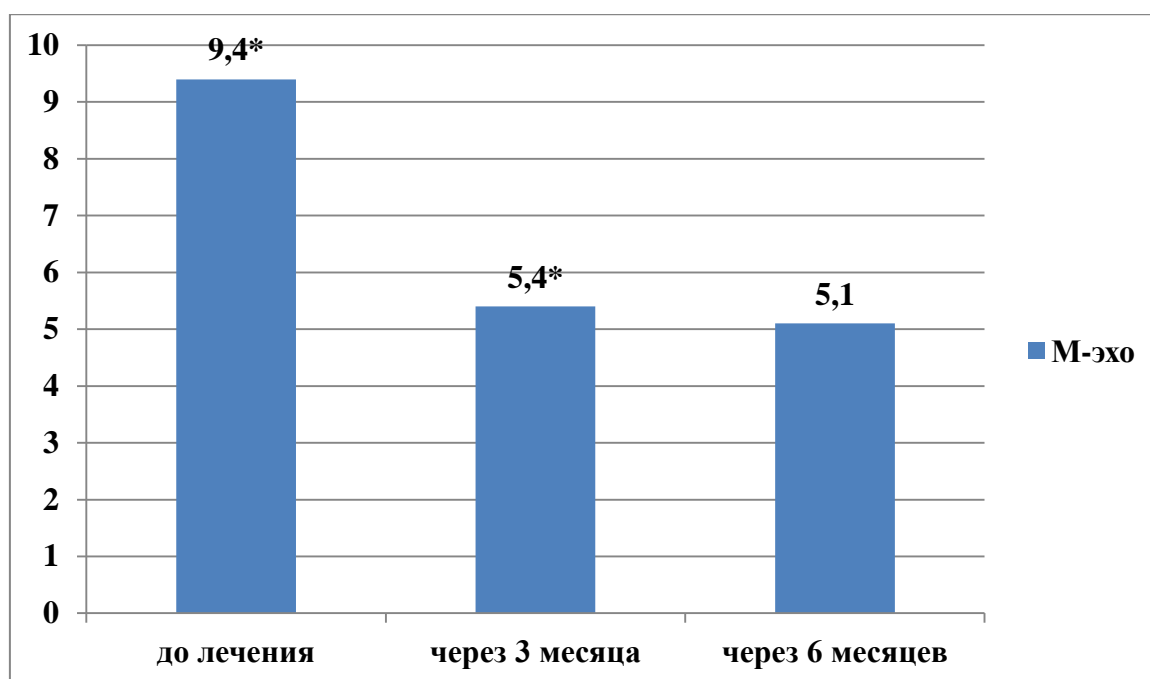


Рисунок 4.1.1 – Динамика показателя М-эхо у женщин с АМК-О до лечения, через 3 и 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, средние значения, мм, N=70, $p^* < 0,01$.

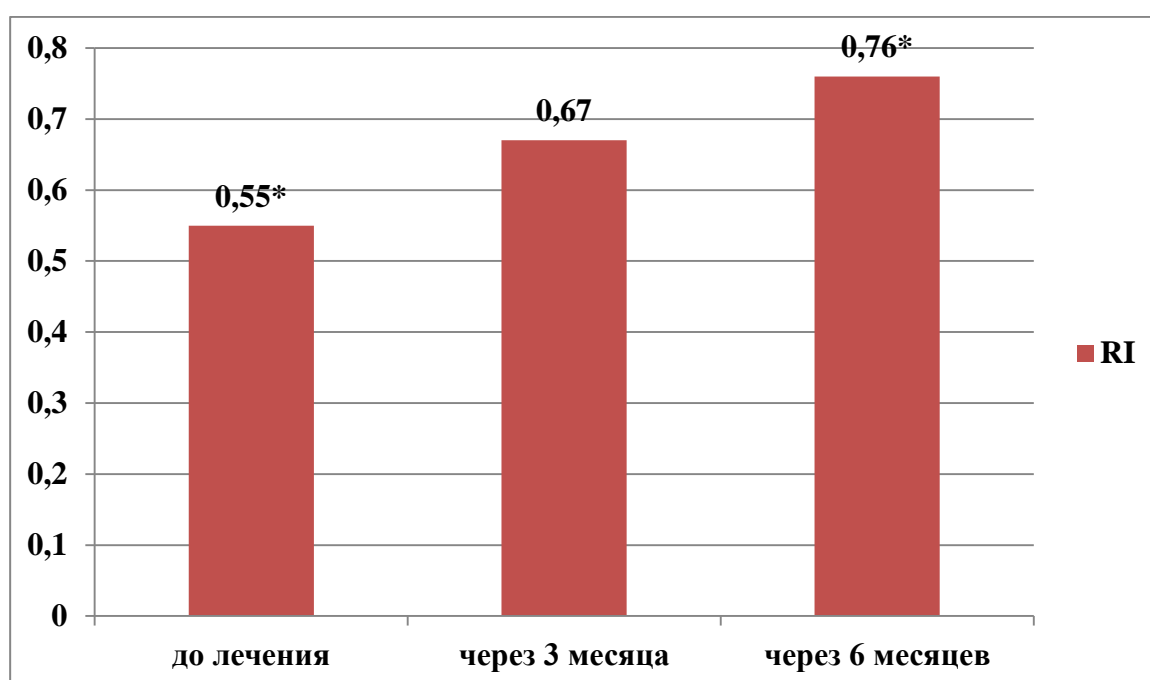


Рисунок 4.1.2 – Динамика показателя RI у женщин с АМК-О до лечения, через 3 и 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, средние значения, N=70, $p^* < 0,01$.

Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI представлена на рисунках 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5. Распределение переменных М-эхо и RI было нормальным, поэтому для оценки корреляции применен коэффициент Пирсона. До лечения выявлена слабая отрицательная корреляция между средними значениями М-эхо и RI (индекс Пирсона - 0,04486165, t-Student=7,4313; $p < 0,01$; t-Student=5,06163; $p < 0,01$), что объясняется большим разбросом значений, как RI, так и М-эхо (рисунок 4.1.3), однако статистическая значимость индекса Пирсона указывает на то, что чем больше М-эхо, тем меньше RI, то есть пролиферативный процесс в эндометрии идёт активно.

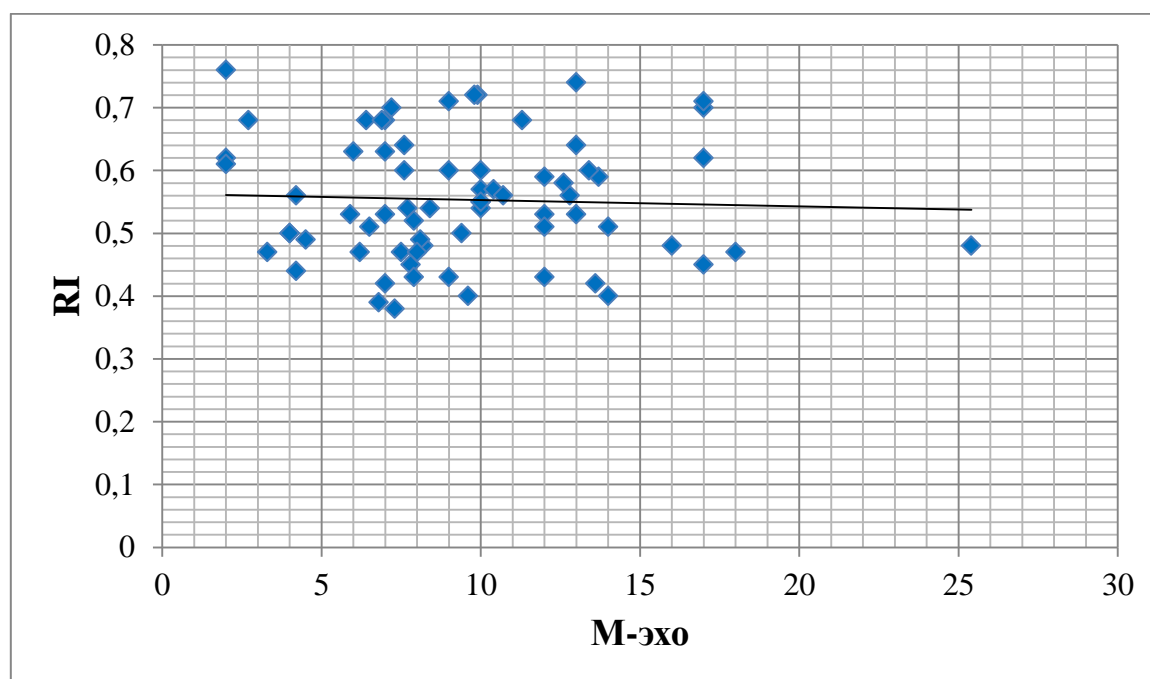


Рисунок 4.1.3 – Корреляционная связь показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О до начала терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, мм, N=70, индекс Пирсона= - 0,04486165.

Обращает на себя внимание факт, что у 27 женщин (38,6%) RI был ниже 0,5, что указывает на высокую степень неопластического риска, а у 38 женщин (54,3%) М-эхо превышало 8 мм, что является верхней границей

нормы для 1-7 дня нормального цикла. В том числе, у 6 пациенток (8,5%) М-эхо было 15-25 мм.

На фоне гормональной терапии, через 3 месяца на фоне уменьшения показателя М-эхо, свидетельствующего об уменьшении гиперплазии эндометрия, повышался RI в 1,5 раза. Отрицательная корреляция сохранялась, но коэффициент Пирсона возрос и составил -0,18372654, что указывает на формирование соотношений близких к нормальным у большего числа пациенток (рисунок 4.1.4).

RI менее 0,5 не зарегистрирован ни у одной пациентки, 0,5-0,7 - у 22 (31,4%), свыше 0,7 - у 48 (69,6%), только у 2-х (2,8%) женщин толщина эндометрия превышала 8 мм.

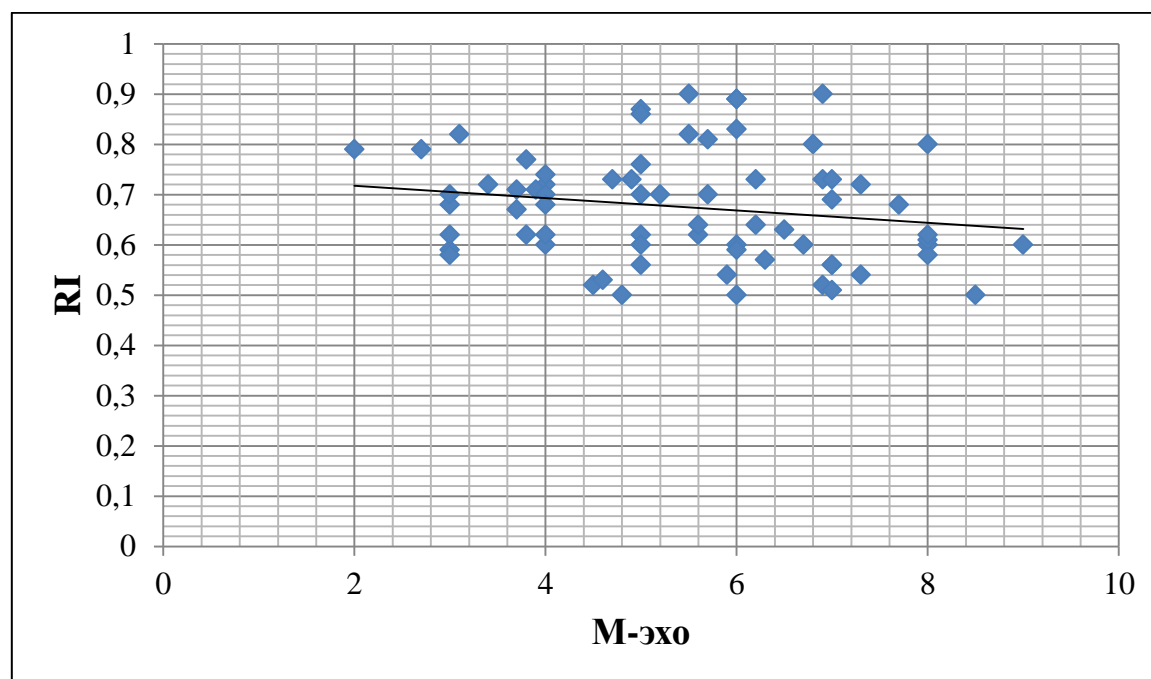


Рисунок 4.1.4 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О через 3 месяца терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном мм, N=70, индекс Пирсона= -0,18372654.

Через 6 месяцев гормональной терапии отмечалась положительная динамика в отношении показателя RI. RI менее 0,5 не зарегистрирован ни у одной пациентки, только 17 женщин (24,3%) имели показатель 0,5-0,7, у 53

(76,7%) пациенток RI достигал 0,9, что свидетельствует о дальнейшем снижении неопластического риска. У всех обследованных показатели М-эхо соответствовали норме (менее 8 мм). При этом теснота корреляционной связи между показателями сохранялась на прежнем уровне (индекс Пирсона= 0,112498). (рисунок 4.1.5).

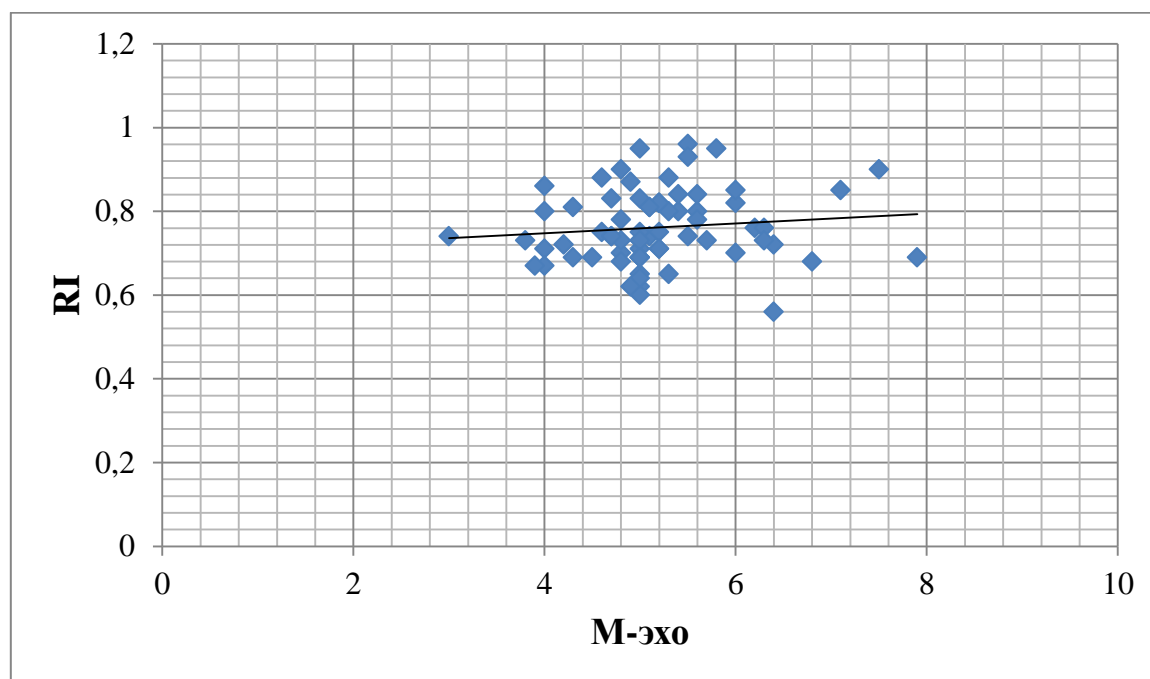


Рисунок 4.1.5 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, мм, N=70, индекс Пирсона= 0,112498.

Аналогичная динамика изменений УЗ-показателей прослеживается в группах (рисунки 4.1.6, 4.1.7, 4.1.8, 4.1.9). 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) мм до 4,2 (1,0) мм ($t\text{-Student}=1,82771$; $p>0,05$). Еще через 3 месяца терапии наблюдалось незначительное увеличение толщины эндометрия в 1,2 раза – до 4,9 (0,6) мм (рисунок 4.1.6). Через 6 месяцев гормональной терапии КОК с биоидентичным эстрогеном показатель М-эхо значительно снизился относительно исходного уровня ($t\text{-Student}=8,38409$; $p<0,01$).

Доля женщин с М-эхо более 8 мм перед началом терапии составила 65,7% (n=23), через 3 и 6 месяцев терапии у всех пациенток толщина эндометрия не превышала 8 мм.

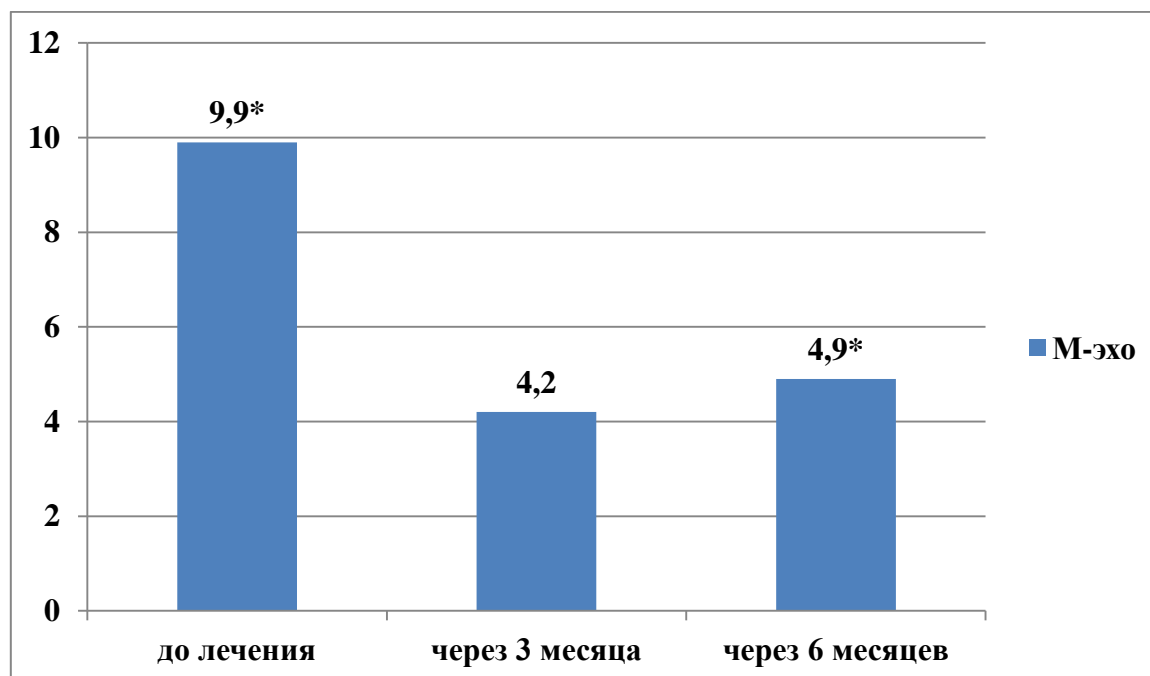


Рисунок 4.1.6 – Динамика показателя М-эхо у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, N=35), мм, $p^* < 0,01$.

На протяжении всего периода лечения пациенток 1а-группы отмечалась стойкая тенденция увеличения показателя RI (рисунок 4.1.7). Статистически значимое повышение отмечено через 3 месяца терапии в 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 индекса резистентности составил 0,77(0,06) ($t\text{-Student}=1,47516$; $p=0,15$).

Перед началом лечения доля женщин с $RI < 0,5$ составляла 25,7% (n=9), в последующие периоды наблюдения столь низких показателей не регистрировалось. Напротив, доля женщин с $RI > 0,7$ неуклонно возрастала с исходных 3(8,5%) до 17 (48,5%) через 3 месяца терапии и 26(74,3%) по окончании всего курса лечения.

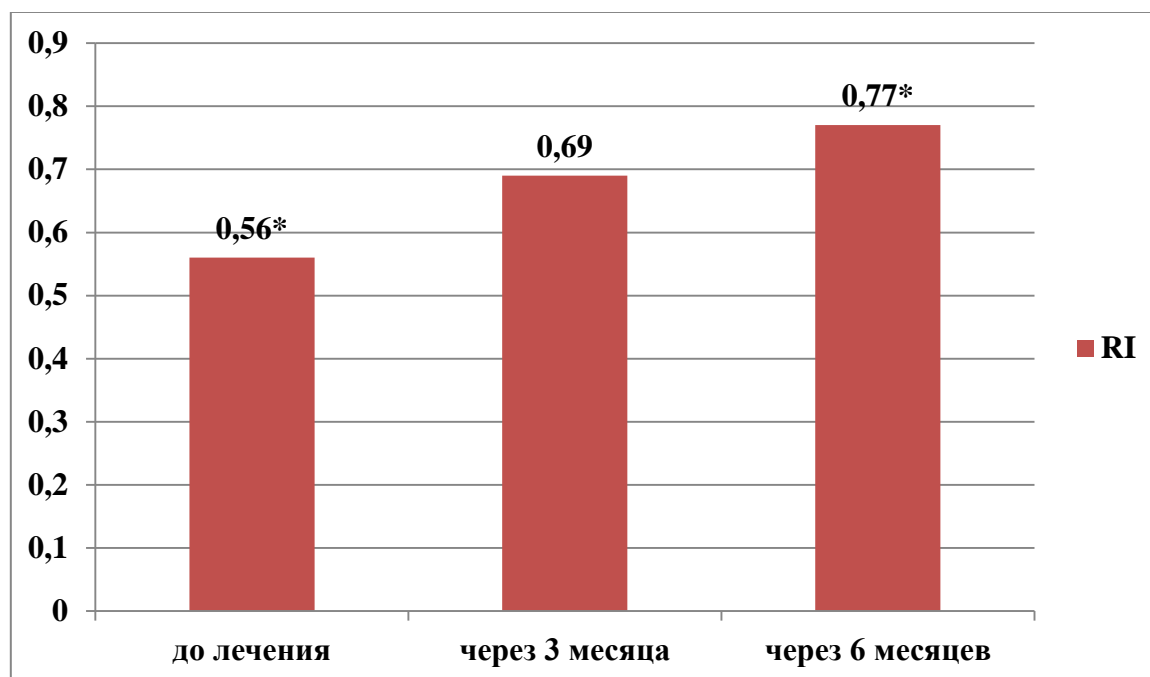


Рисунок 4.1.7 – Динамика показателя RI у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, N=35), $p^* < 0,01$.

В 1б-группе пациенток, получавших терапию микронизированным прогестероном, отмечено более равномерное изменение УЗ-показателей (рисунки 4.1.8, 4.1.9). Так, значение М-эхо после 3 месяцев лечения снизилось в 1,3 раза – с 8,9 (4,7) мм до 6,7 (1,05) мм (t -Student= 0,003244524; $p > 0,3$), а после 6 месяцев терапии показатель составил 5,4 (0,9) мм (t -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 -Student=1,81597 ; $p > 0,05$), через 6 месяцев терапии в 1,1 раза до 0,76 (0,1), а от исходного уровня в 1,4 раза (t -Student= 3,09908; $p < 0,01$).

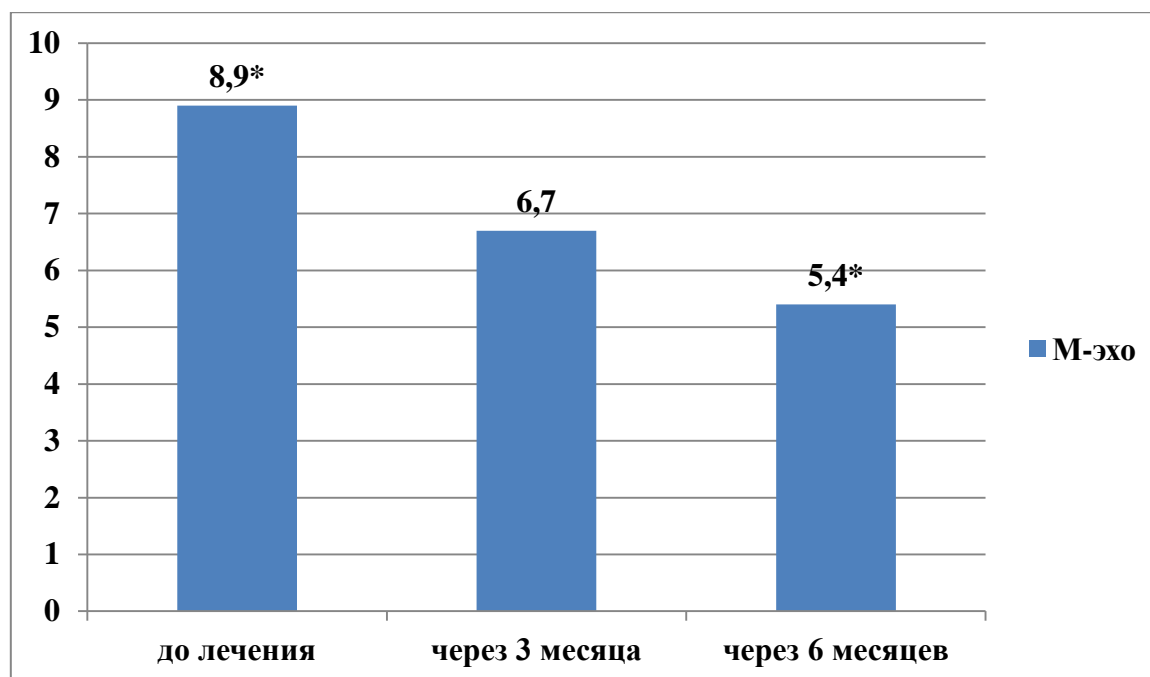


Рисунок 4.1.8 – Динамика показателя М-эхо у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев терапии микронизированным прогестероном (1б-группа, N=35), мм, $p^* < 0,01$.

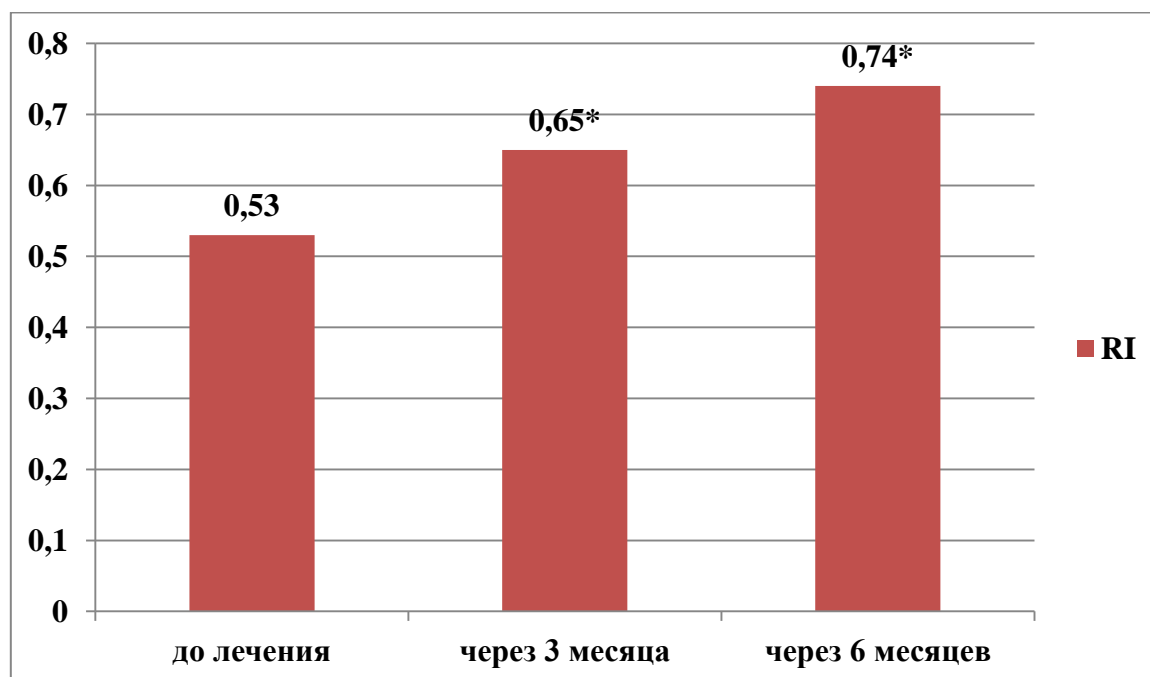


Рисунок 4.1.9 – Динамика показателя RI у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев терапии микронизированным прогестероном (1б-группа, N=35), $p^* < 0,01$.

Доля женщин с М-эхо более 8 мм перед началом терапии составила 42,8% (n=15), через 3 месяца 5,7% (n=2), через 6 месяцев терапии толщина эндометрия не превышала 8 мм у всех пациенток.

Перед началом лечения доля женщин с $RI < 0,5$ составляла 37,1% ($n=13$), в последующие периоды наблюдения столь низких показателей не регистрировалось. Доля женщин с $RI > 0,7$ возрастала от исходных 1(2,8%) до 10 (28,5%) через 3 месяца терапии и 18(51,4%) по окончании всего курса лечения, как и в 1а-группе.

На рисунках 4.1.10, 4.1.11 и 4.1.12 представлена динамика корреляционных изменений показателя М-эхо и RI в 1а-группе, пациенток, получавших лечение КОК с биоидентичным эстрогеном.

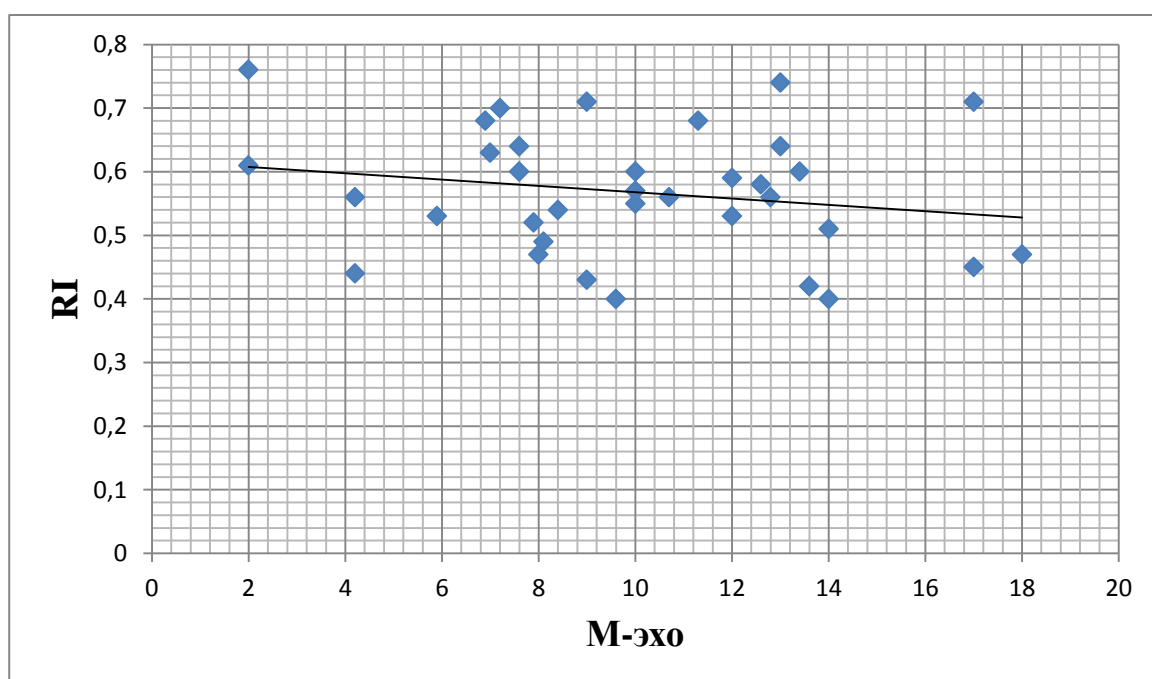


Рисунок 4.1.10 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК до начала терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, мм, N=35), индекс Пирсона -0,198099904.

До начала лечения корреляционная связь между показателями была низкой – это иллюстрирует выраженный разброс значений (рисунок 4.1.10), а индекс Пирсона -0,198099904 указывал на отрицательную зависимость, то есть для высоких значений показателя М-эхо характерны низкие значения RI, как показателя неопластического риска.

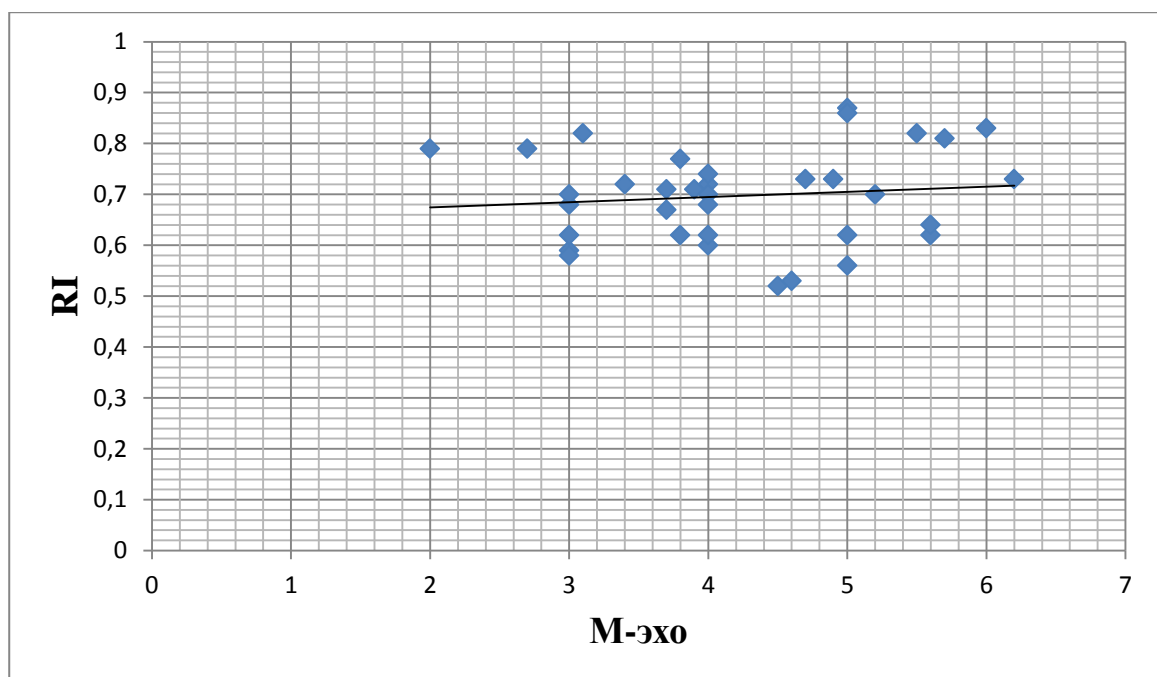


Рисунок 4.1.11 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК через 3 месяца терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, мм, N=35), индекс Пирсона 0,114500036.

Через 3 месяца терапии М-эхо уменьшилось, но оставалось ещё достаточно высоким, индекс резистентности возрастал, что нашло отражение в положительном слабом коэффициенте корреляции.

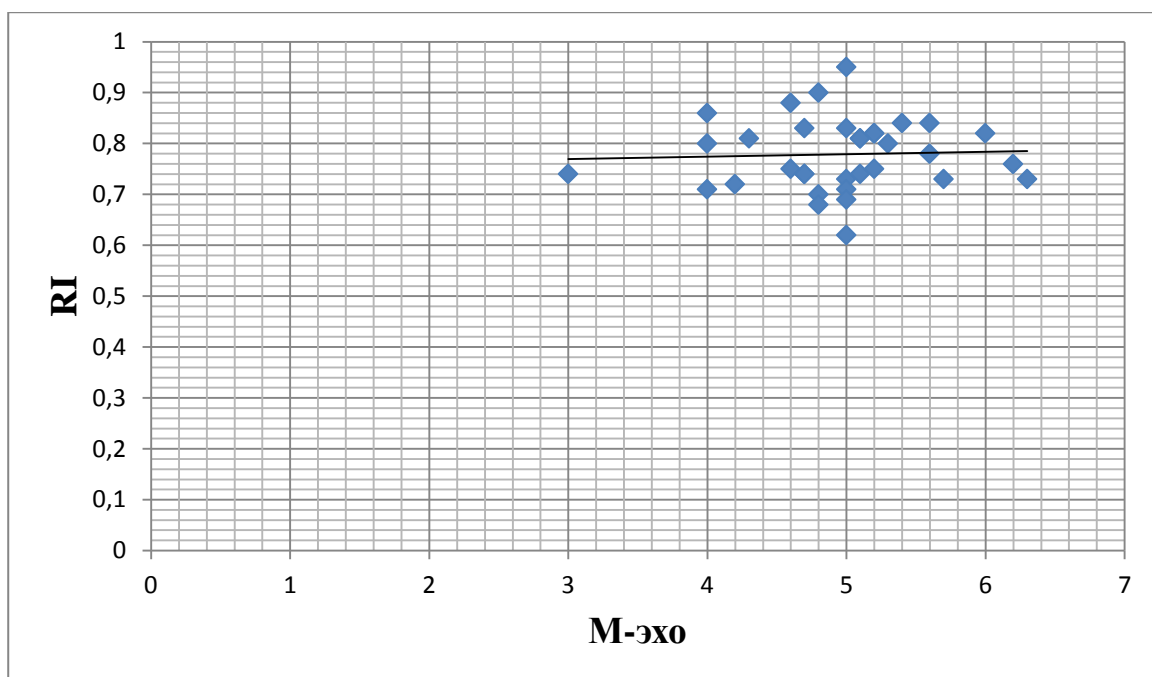


Рисунок 4.1.12 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группы, мм, N=35), индекс Пирсона 0,045802109.

Через 6 месяцев терапии, когда наблюдалось значительное снижение М-эхо и возрастание RI, корреляция была слабой (коэффициент Пирсона 0,045802109) (рисунок 4.1.11).

На рисунках 4.1.13, 4.1.14, 4.1.15 представлена динамика корреляционных изменений показателя М-эхо и RI в 1б-группе, пациенток, получавших лечение микролизированным прогестероном.

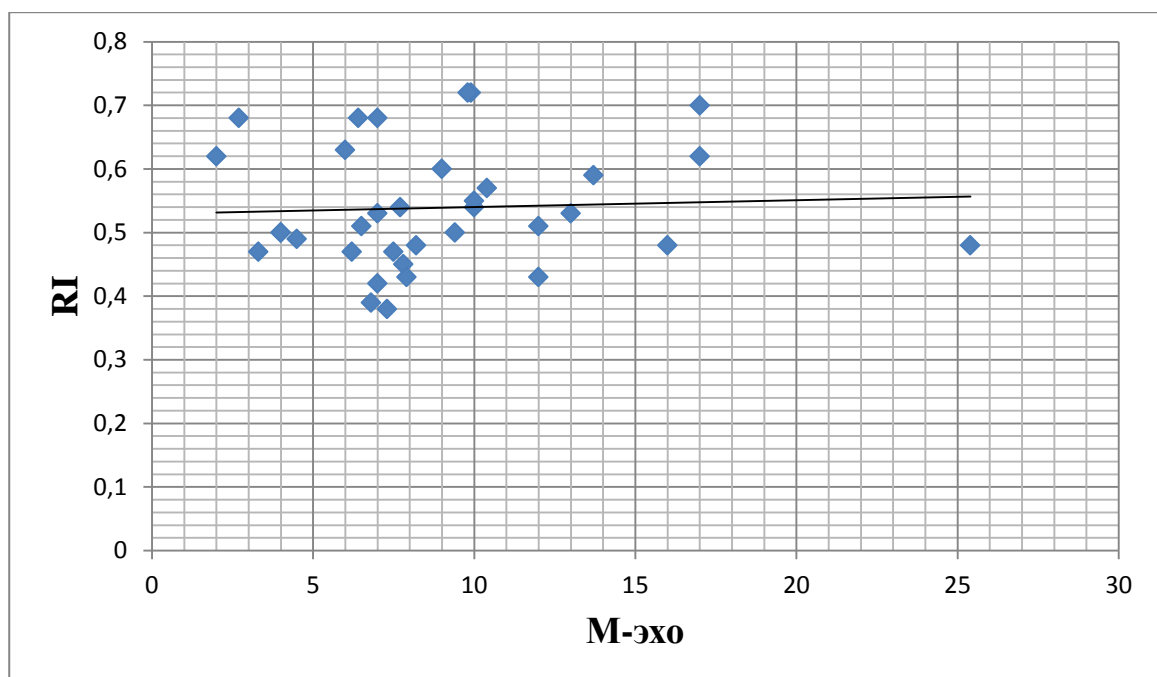


Рисунок 4.1.13 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК до начала терапии микронизированным прогестероном (1б-группа, мм, N=35), индекс Пирсона 0,053544147.

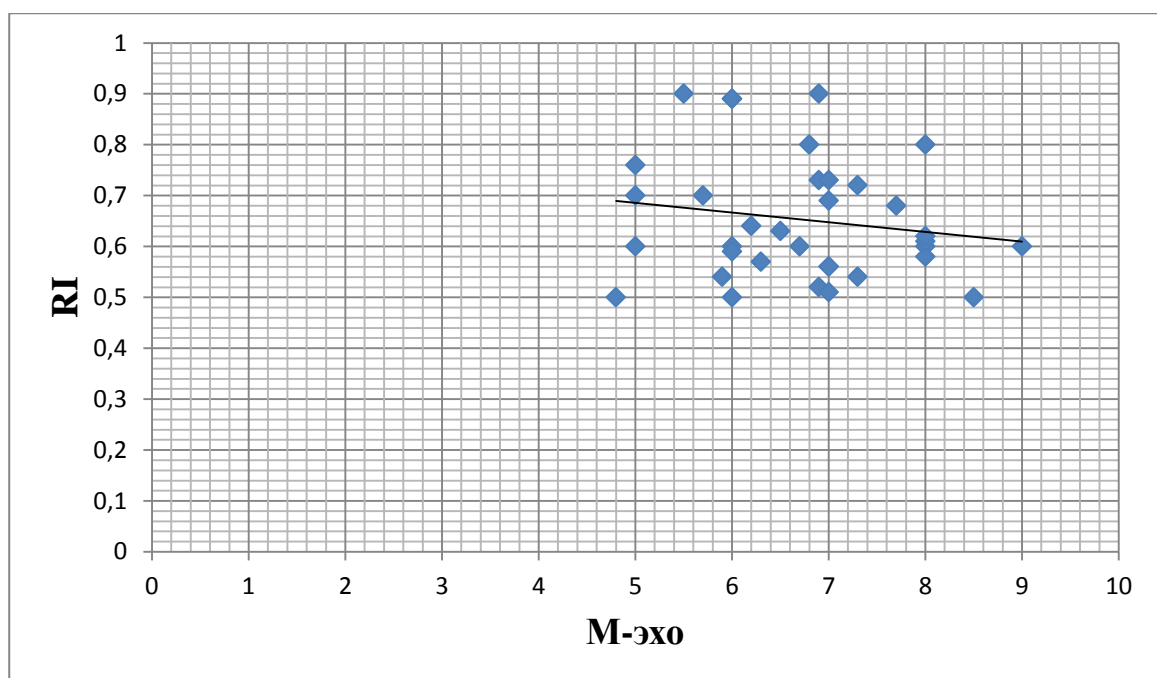


Рисунок 4.1.14 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О через 3 месяца микронизированным прогестероном (1б-группа, мм, N=35), индекс Пирсона -0,165377218.

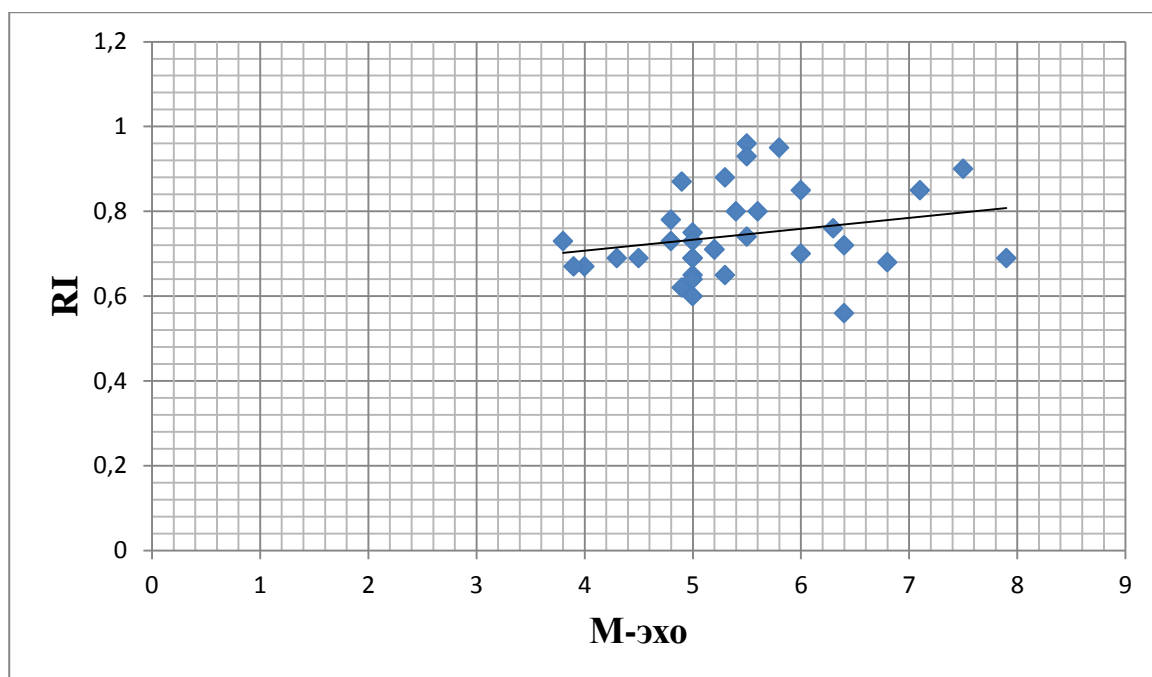


Рисунок 4.1.15 – Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI у женщин с АМК-О через 6 месяцев терапии микронизированным прогестероном (1б группы, мм, N=35), индекс Пирсона 0,241173247.

Корреляционная зависимость показателей М-эхо и RI в 1б-группе женщин, получавших лечение, менялась несколько иначе, чем в 1а-группе. До лечения индекс Пирсона 0,053544147 показывал слабую положительную корреляционную связь, при большом разбросе значений высоких показателей М-эхо и низких показателей RI (рисунок 4.1.13). Через 3 месяца терапии индекс Пирсона -0,165377218 указывал на формирование отрицательной корреляции показателей М-эхо и RI при высокой частоте разброса значений, тем не менее, можно говорить о наличии тенденции к уменьшению процессов пролиферации в эндометрии на фоне всё ещё низкого сосудистого сопротивления, а значит и сохраняющегося неопластического риска. При сравнении с 1б-группой установлено, что снижение показателя М-эхо происходило медленнее, чем в 1а-группе: в 1а-группе через 3 месяца терапии М-эхо составляло $4,2 \pm 1,0$ мм, в 1б-группе - $6,7 \pm 1,05$ мм. Динамика сосудистого сопротивления была идентичной 1а и 1б-группам.

Через 6 месяцев лечения микронизированным прогестероном, индекс Пирсона 0,241173247 характеризовал слабую положительную корреляционную связь между показателями М-эхо и RI, так как снижение М-эхо и повышение RI не было столь значительным, как в 1а-группе.

Таким образом, изменения толщины эндометрия и индекса сосудистой резистентности в сосудах матки на 2-м - гормональном - этапе лечения АМК-О имели аналогичную динамику: снижение величины М-эхо и возрастание RI. Однако, на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном пролиферативные процессы в эндометрии снижались более интенсивно, чем на терапии микронизированным прогестероном. Через 3 месяца терапии обоими препаратами пролиферативная активность сохранялась, что подтверждает необходимость пролонгации лечебного курса до 6 месяцев, а, возможно, и более.

4.2. Рецепция эндометрия у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией, на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном

До лечения экспрессия рецепторов к эстрогенам в железистом и стромальном компоненте в 1а и 1б-группах была идентичной. Через 3 месяца терапии в 1а-группе статистически значимое повышение экспрессии рецепторов к эстрогену на 11,6%, в среднем в 1,1 раза, как на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном, так и на микронизированном прогестероне (таблицы 4.2.1 и 4.2.2, рисунок 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к эстрогену у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа N=35, M(SD))

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат
1	2	3	4	5	6
Железы					
M(SD) Me	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 =2,970 x ² ₂ -x ² ₄ =0 x ² ₃ -x ² ₄ =0
Строма					
M(SD) Me	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 =1,401 x ² ₂ -x ² ₄ =3,042 x ² ₃ -x ² ₄ =1,885

Это объясняется регенерацией и пролиферацией эндометрия после первого, хирургического, этапа терапии - выскабливания эндометрия. Причём, если в 1а-группе эти процессы, вероятно, в большей степени обусловлены эстрогенным компонентом КОК, то в 1б-группе пролиферация происходила за счёт эндогенных эстрогенов, продуцируемых фолликулами в 1-й фазе менструального цикла.

Значение показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам через 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 1,1 раза (p<0,01) компонентах эндометрия (таблица 4.2.1). В 1б-группе женщин, получавших микронизированный прогестерон, динамика снижения показателя экспрессии рецепторов к эстрогену была несколько меньше: в железах – в 1,3 раза (p=0,02), строме – в 1,2 раза (p=0,25) от исходного (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к эстрогену 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	5	6
Железы					
M(SD) Me	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 =7,664 x ² ₂ -x ² ₄ =9,144 x ² ₃ -x ² ₄ =0
Строма					
M(SD) Me	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 =3,123 x ² ₂ -x ² ₄ =9,618 x ² ₃ -x ² ₄ =4,497

Эти явления объясняются следующим образом: КОК, обладая антигонадотропным действием, блокируют рост фолликулов в яичниках, не позволяя уровню эстрогенов значительно увеличиваться, а это, в свою очередь, не приводит к выраженной экспрессии рецепторов эстрогенов. На фоне микронизированного прогестерона, вводимого с 16 дня цикла, рост фолликулов не прекращается, и экспрессия рецепторов эстрогенов также сохраняется, что объясняет и более высокие значения М-эхо на этом же этапе исследования (М-эхо в 1а группе 4,9 (0,6) мм, в 1б группе 5,4 (0,9) мм) (t-Student=7,4313; p<0,01).

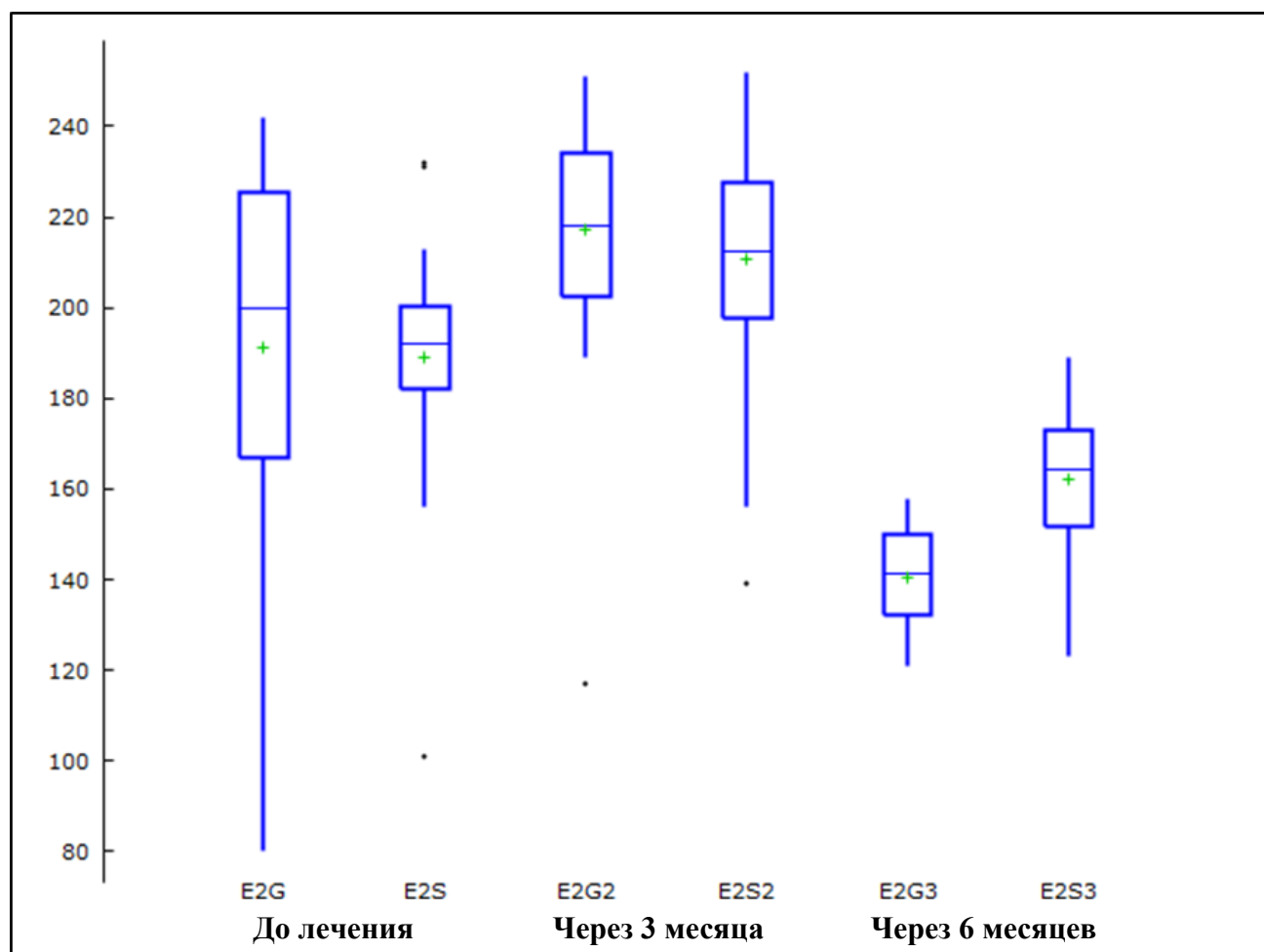


Рисунок 4.2.1 – Динамика экспрессии рецепторов к эстрогену у женщин с АМК-О, N=70, 95%ДИ.

Диаграмма Box plot («ящик с усами») показывает распределение данных экспрессии рецепторов к эстрогену внутри выборки (рисунок 4.2.1): до лечения значение медианы (линия, находящаяся внутри прямоугольника) показателя в железах (E2G) составило 199,6, в строме (E2S) – 192,2. Кроме того, распределение данных до лечения – несимметрично, медиана смещена ближе ко второму квартилю (верхняя граница «ящика с усами» или 75 перцентиль), также имеются два умеренных выброса – это свидетельствует о неправильном распределении значений в исследуемой группе. Через 3 месяца гормональной терапии наблюдалось некоторое увеличение данных показателей медианы: в железах (E2G2) до 218,2, в строме (E2S2) до 212,5. Через 6 месяцев терапии отмечается значимое снижение значений медианы экспрессии рецепторов к эстрогену, при этом железистый компонент

эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Ме E2G3=141,5), в отличие от стромального компонента (Ме E2S3=164,5). Распределение данных через 3 и 6 месяцев максимально приближено к 50 перцентилю и характеризуется их нормальным распределением. А уменьшение размеров «ящичков с усами» свидетельствует о снижении эстрогеновой рецептивности эндометрия на фоне применения гормональной терапии, что приводит к уменьшению пролиферативных процессов в эндометрии и выражается в уменьшении величины М-эхо и увеличении индекса резистентности.

Обращает на себя внимание факт, что изменение рецептивности эндометрия к эстрогену и уменьшение пролиферативных процессов происходит на фоне стабильного уровня эндогенных эстрогенов (таблица 4.2.1), уровень которых не меняется, несмотря на введение препарата, содержащего эстроген.

Иммуногистохимическая картина эстрогеновых рецепторов эндометрия представлена на рисунках 4.2.2, 4.2.3.

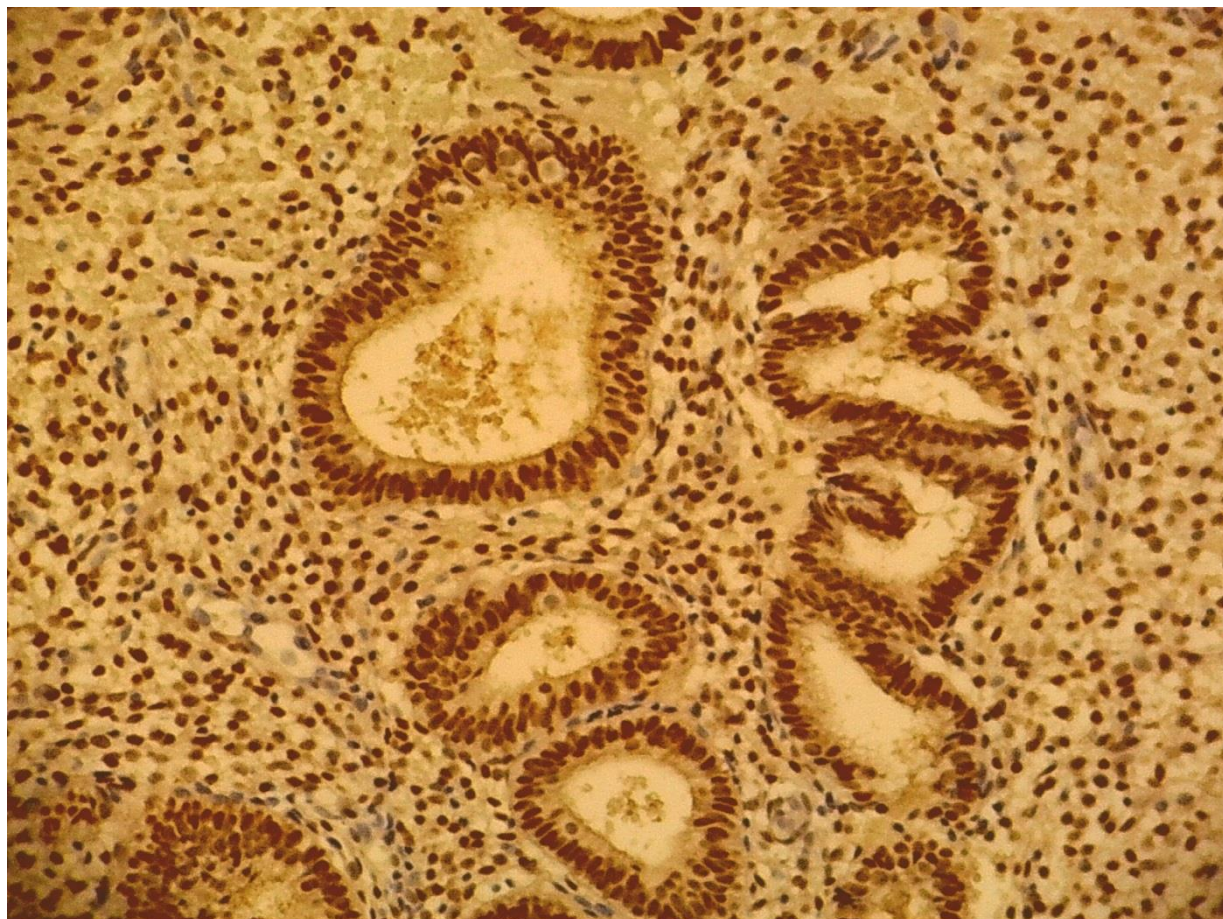


Рисунок 4.2.2 – Выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену клетками желез и стромы эндометрия. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, x100.

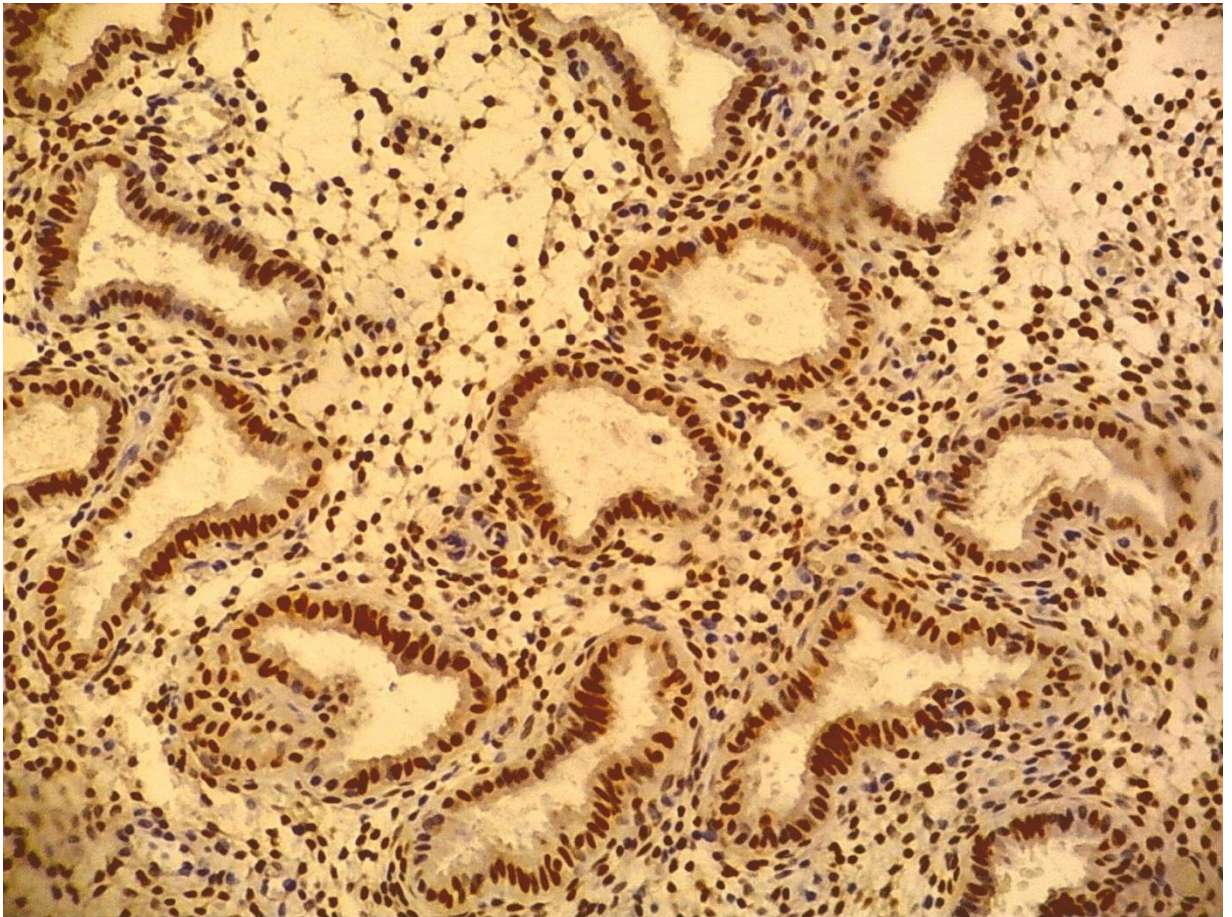


Рисунок 4.2.3 – Низкая экспрессия рецепторов к эстрогену клетками желез и умеренная экспрессия рецепторов к эстрогену клетками стромы эндометрия. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, $\times 100$.

Анализируя изменение показателя экспрессии рецепторов к прогестерону через 3 и 6 месяцев гормональной терапии в обеих подгруппах, отмечается неоднородная его динамика (таблицы 4.2.3, 4.2.4; рисунок 4.2.4). Так, в обеих подгруппах отмечалось повышение экспрессии рецепторов к прогестерону 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 через 6 месяцев терапии в обеих группах остались на прежнем уровне. Это связано с тем, что стромальный компонент эндометрия в меньшей степени чувствителен к гормональной терапии [9, 35, 40].

Таблица 4.2.3 – Динамика показателя экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, N=35, M(SD))

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат
1	2	3	4	5	6
Железы					
M(SD) Me	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					
M(SD) Me	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 4.2.4 – 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					
M(SD) Me	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					
M(SD) Me	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 =6,16299 x ² ₃ -x ² ₄ =0

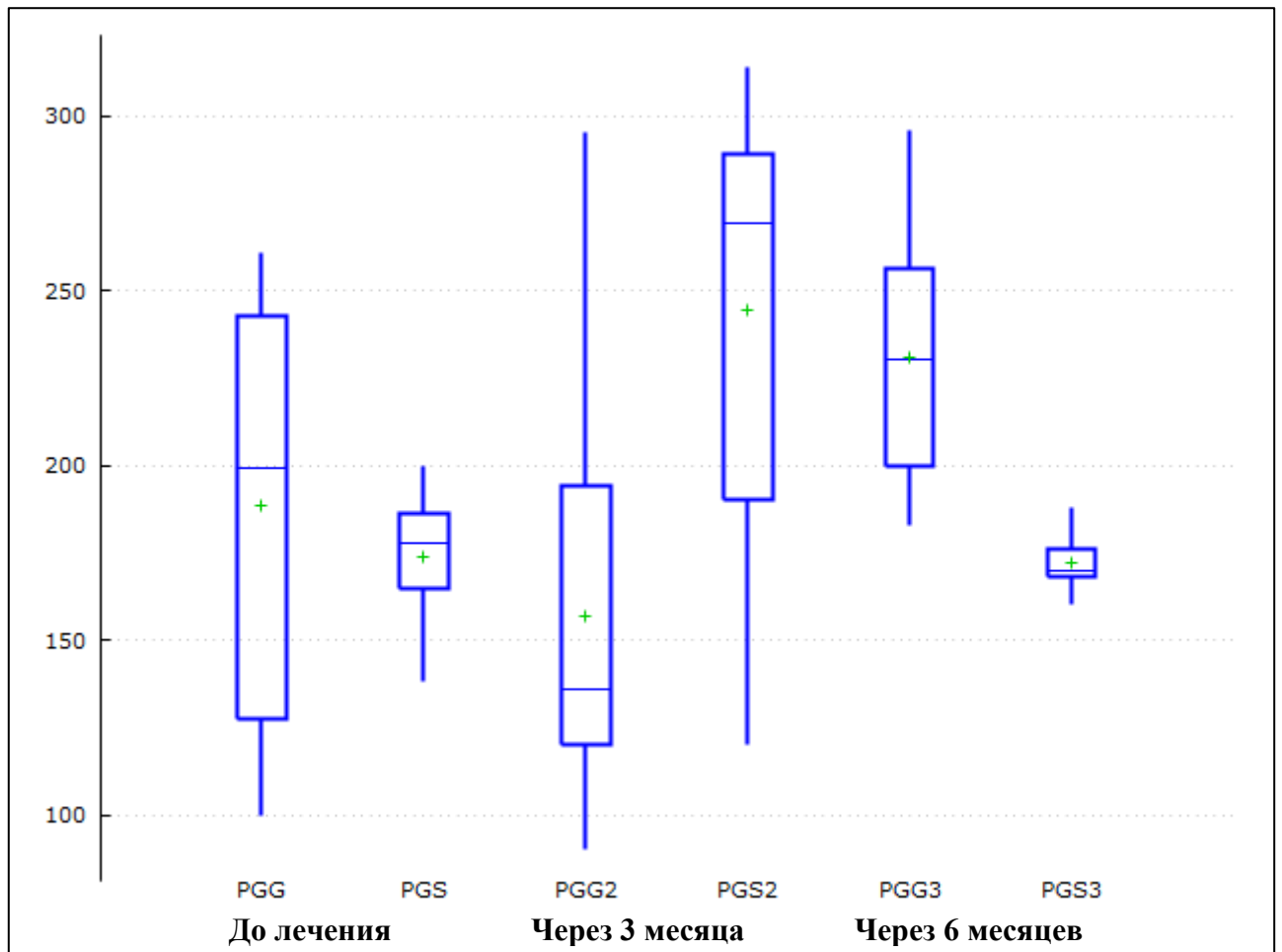


Рисунок 4.2.4 – Динамика экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, N=70, 95%ДИ.

На диаграмме Box plot («ящик с усами») представлено распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону внутри выборки (рисунок 4.2.4): до лечения значение медианы (линия, находящаяся внутри прямоугольника) показателя в железах (PGG) составило 198,3, в строме (PGS) – 176,9. Кроме того, распределение данных до лечения – несимметрично, медиана смещена ближе ко второму квартилю (верхняя граница «ящика с усами» или 75 перцентиль). Через 3 месяца гормональной терапии показатель экспрессии рецепторов к прогестерону менялся по-разному: в строме (PGS2) наблюдалось увеличение медианы в 1,6 раза, а в железах (PGG2) наоборот снижение медианы в 1,3 раза. Распределение данных остается несимметричным, медиана показателя стромы смещена ко

второму квартилю (верхняя граница «ящика с усами» или 75 перцентиль), а медиана показателя в железистом компоненте эндометрия – к первому квартилю (нижняя граница «ящика с усами» или 25 перцентиль). Через 6 месяцев терапии отмечается значимое увеличение значений медианы экспрессии рецепторов к прогестерону, при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Me PGG3=230,5), в отличие от стромального компонента (Me PGS3=171,3). Стоит отметить, что распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону в железах через 6 месяцев находится на уровне 50 перцентилья, характеризуется их нормальным распределением, и определено большей чувствительностью рецепторного аппарата к гормональной терапии. Тем не менее, показатель медианы экспрессии рецепторов к прогестерону в стромальном компоненте эндометрия остался практически на том же уровне, что и до лечения – то есть, он менее чувствителен к гормональной терапии. В целом, уменьшение размеров «ящиков с усами», как и при экспрессии рецепторов к эстрогену, свидетельствует о положительной динамике изменений в эндометрии на фоне применения гормональной терапии.

Иммуногистохимическая картина экспрессии прогестероновых рецепторов представлена на рисунках 4.2.5, 4.2.6.

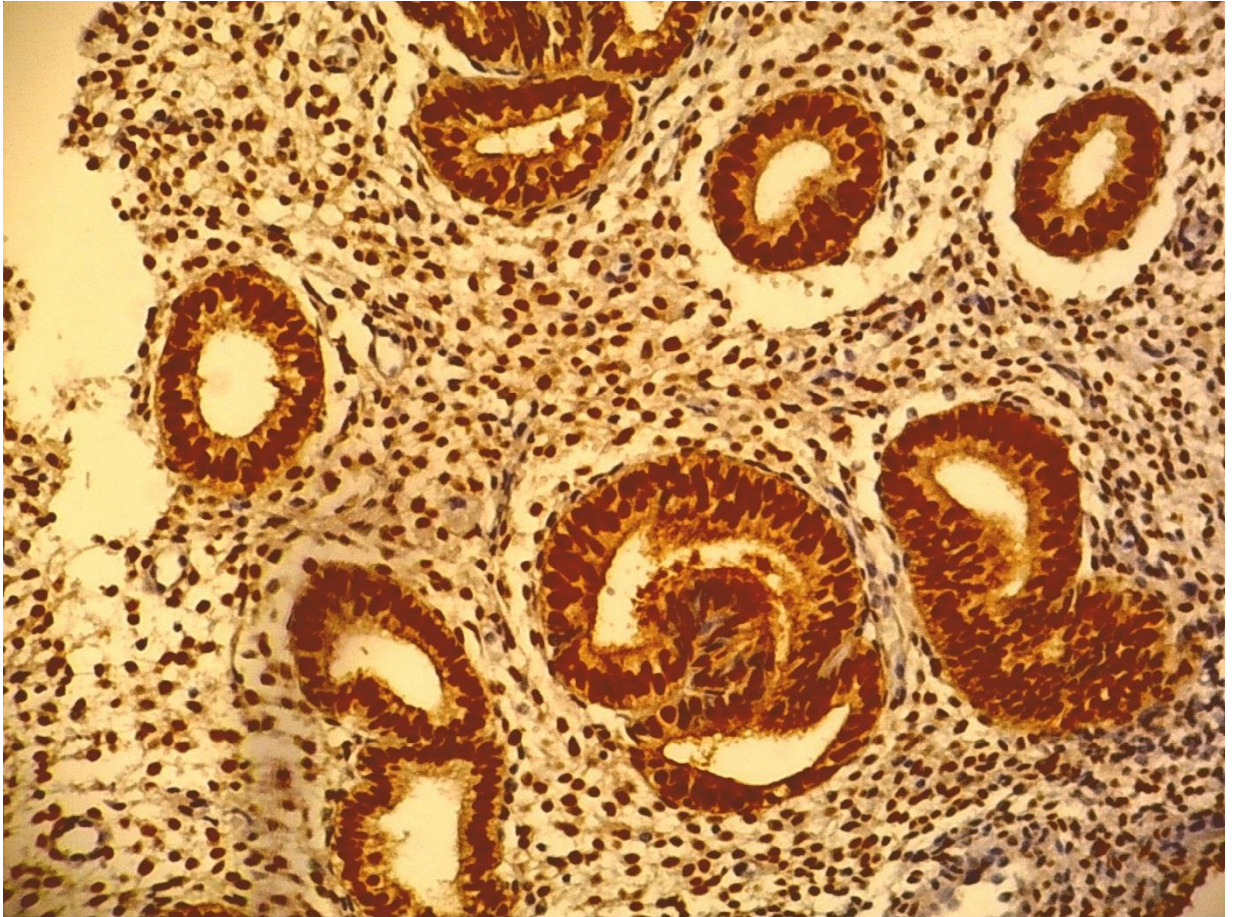


Рисунок 4.2.5 – Выраженная экспрессия рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы эндометрия. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, x100.

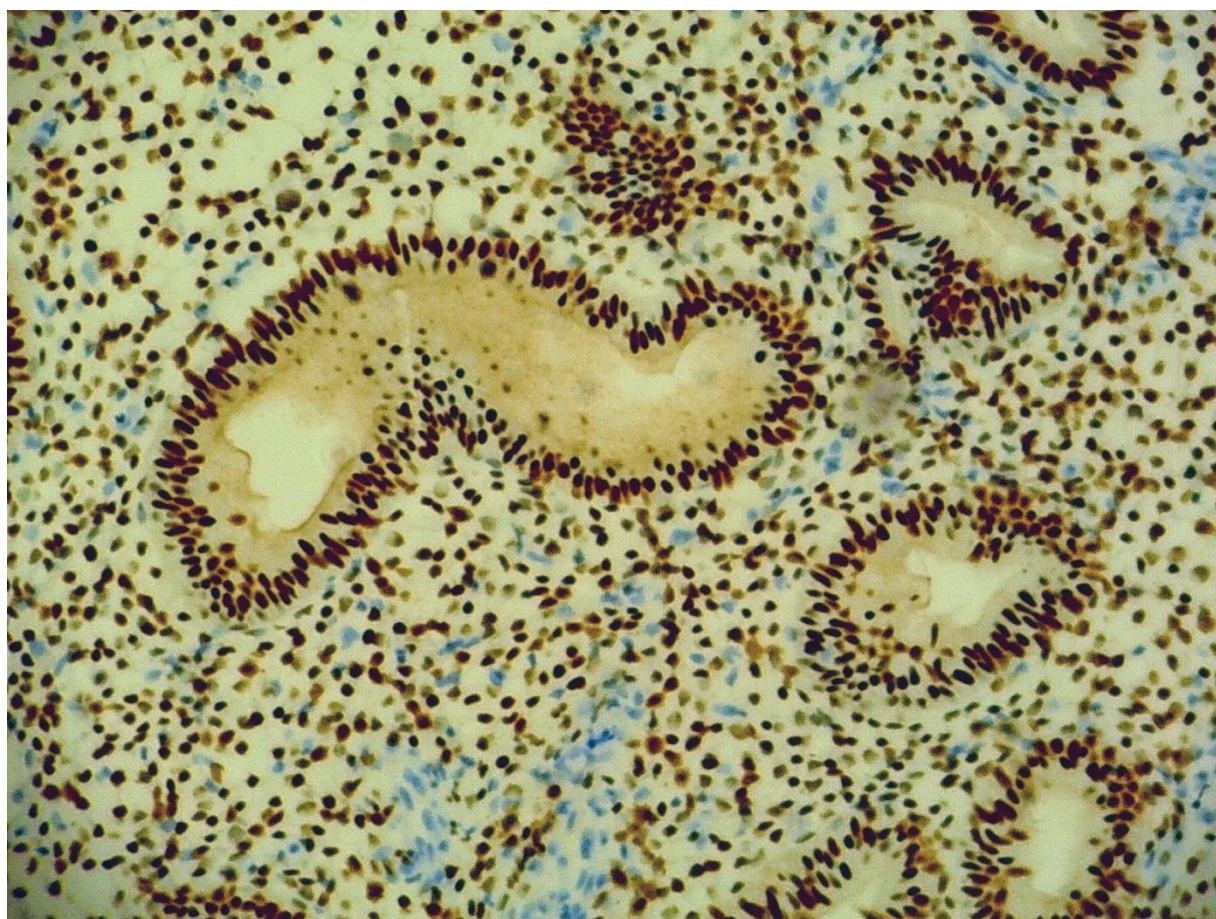


Рисунок 4.2.6 – Умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону клетками желез и стромы эндометрия. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, x100.

Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону изолированно в каждой группе, 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 [81]. Только в этом случае можно говорить о клинически значимом эффекте от проводимой гормональной терапии. К моменту начала гормональной терапии (таблица 4.2.5), 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 (таблица 4.2.5). Через 3 месяца терапии экспрессия эстрогеновых рецепторов превышала рецепторную активность прогестерона, за счёт чего поддерживался

пролиферативный процесс в эндометрии, проявлявшийся относительно большой высотой М-эхо и низким индексом резистентности.

После 6 месяцев гормональной терапии, данный показатель увеличился почти в 1,6 раза в обеих группах и составил 1,64 и 1,64 соответственно (таблица 4.2.5), что указывает на увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону в железистом эпителии эндометрия и сопровождается ликвидацией гиперпластического процесса и появлением секреторной трансформации.

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 $> 2,0$ был обнаружен через 6 месяцев у 4 (11,4%), соотношение 1,9 было у 3(8,6%) пациенток 1а-группы. В группе 1б соотношение экспрессии эстрогены/прогестерон более 2,0 было у 3(8,6%) женщин, соотношение 1,9 было у 6 (17,1%) пациенток 1б-группы.

Соотношение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в строме эндометрия не имело существенных изменений на фоне гормональной терапии и лишь незначительно возросло после 6 месяцев лечения, составив 1,06 и 1,05 соответственно в 1а и 1б-группах, что указывает на более слабое влияние экзогенных гормонов на стромальный компонент эндометрия (таблица 4.2.5.).

Таблица 4.2.5 – Отношение показателя экспрессии рецепторов прогестерона к показателю экспрессии рецепторов эстрогенов у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном (RPG/RE2), N=70

Период	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
	1а (КОК)	1б (МПГ)	1а (КОК)	1б (МПГ)	1а (КОК)	1б (МПГ)
Строма	0,92	0,91	1,2	1,14	1,06	1,05
Железы	0,98	0,97	0,7	0,74	1,64	1,64

Максимальный показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в стромальном компоненте (1,43) был обнаружен у женщины, применявшей микронизированный прогестерон в течение 6 месяцев.

4.3. Проллиферативная активность эндометрия у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией, на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном

Через 6 месяцев после гормональной терапии в эндометрии наблюдалось разнообразие морфологической картины (рисунок 4.3.1): наличие различных по степени зрелости участков стромы и желез, что характерно для укорочения фазы пролиферации. Ядра клеток располагались на разных уровнях, железы слабо извитые с узким просветом.

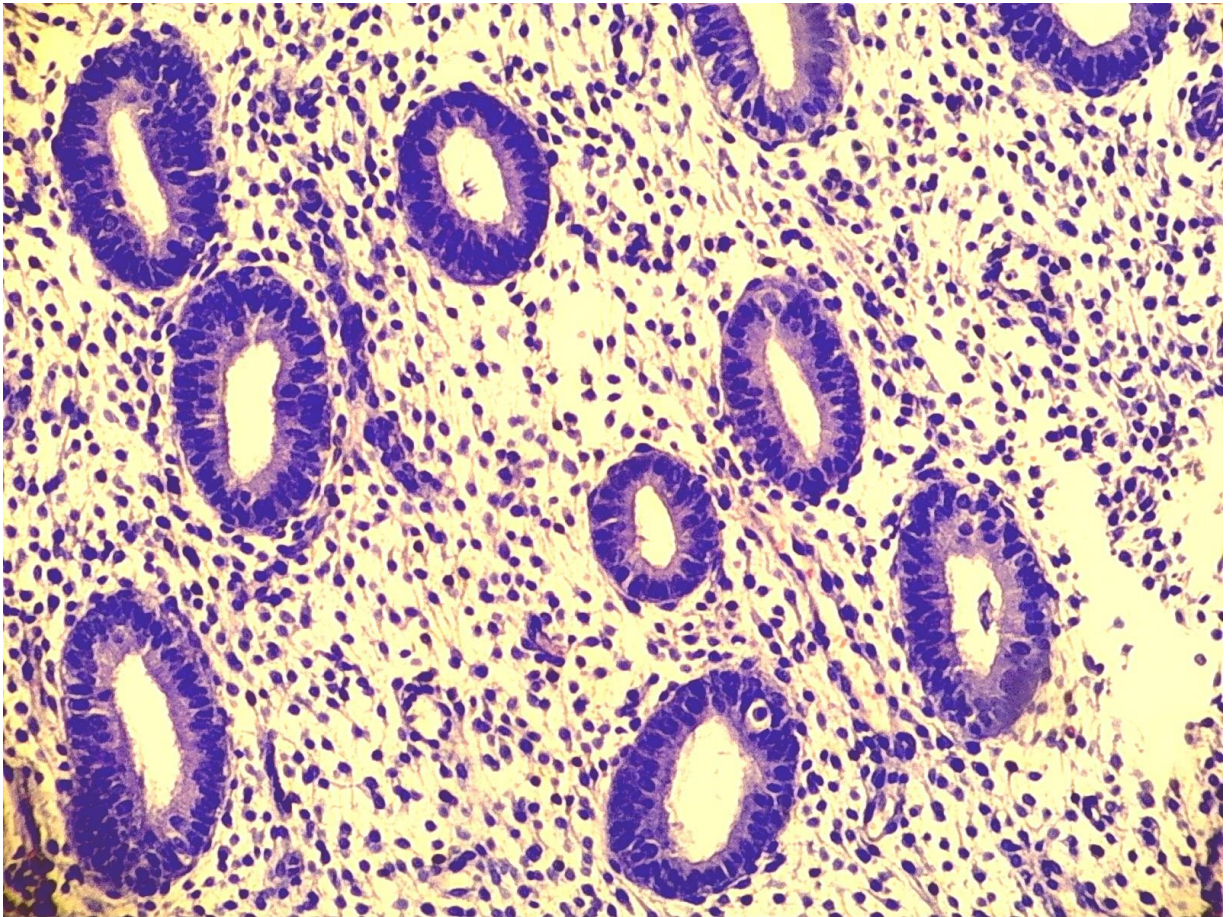


Рисунок 4.3.1 – Эндометрий после 6 месячного курса гормональной терапии. Окраска гематоксилином и эозином, x100.

При оценке маркера пролиферации Ki-67 отмечалась положительная динамика снижения значений, и в железах, и в строме эндометрия (таблицы 4.3.1 и 4.3.2, рисунок 4.3.2). При этом значимое снижение в 7,3 раза отмечалось через 3 месяца терапии в обеих группах ($p < 0,01$).

Таблица 4.3.1 – Динамика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном (1а-группа, N=35, (M(SD)))

Период	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	P-value	Хи-квадрат
1	2	3	4	5	6
Железы					
M(SD) Me	30,6(6,7) 31	4,84(2,1) 5,1	4,2(1,7) 4	p ₂ -p ₃ <0,01 p ₂ -p ₄ <0,01 p ₃ -p ₄ >0,3	x ² ₂ -x ² ₃ =0 x ² ₂ -x ² ₄ =0 x ² ₃ -x ² ₄ =0,997593
Строма					
M(SD) Me	21,1(5,7) 21	13,1(2,7) 13	10,4(2,6) 10	p ₂ -p ₃ <0,01 p ₂ -p ₄ =0,1 p ₃ -p ₄ <0,01	x ² ₂ -x ² ₃ =2,12588 x ² ₂ -x ² ₄ =8,9717 x ² ₃ - x ² ₄ =0,016068604

Маркер пролиферации Ki-67 значительно снижался через 3 месяца терапии КОК с биоидентичным эстрогеном, сохранялся на достигнутом уровне и через 6 месяцев. В строме снижение показателя Ki-67 происходило аналогичным образом. Сопоставление показателей рецепции и пролиферации указывает на то, что пролиферативная активность эндометрия эффективно снижается уже через 3 месяца терапии, однако, сохраняющаяся на высоком уровне экспрессия рецепторов к эстрогенам при одновременной низкой экспрессии рецепторов к прогестерону требует продолжения гормонального воздействия на эндометрий на более длительный период.

Таблица 4.3.2 – Динамика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК-О через 3 и 6 месяцев 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	5	6
Железы M(SD) Me	32,0(6,9) 31	4,6(2,1) 5	4,0(1,8) 4	$p_2-p_3 < 0,01$ $p_2-p_4 < 0,01$ $p_3-p_4 > 0,3$	$\chi^2_{2-3} = 0$ $\chi^2_{2-4} = 2,1526$ $\chi^2_{3-4} = 0,998209$
Строма M(SD) Me	20, 1(5,8) 21	14,3(2,7) 13	9,8(2,7) 10	$p_2-p_3 < 0,01$ $p_2-p_4 < 0,01$ $p_3-p_4 = 0,25$	$\chi^2_{2-3} = 4,39858$ $\chi^2_{2-4} = 2,0363$ $\chi^2_{3-4} = 0,00897091$

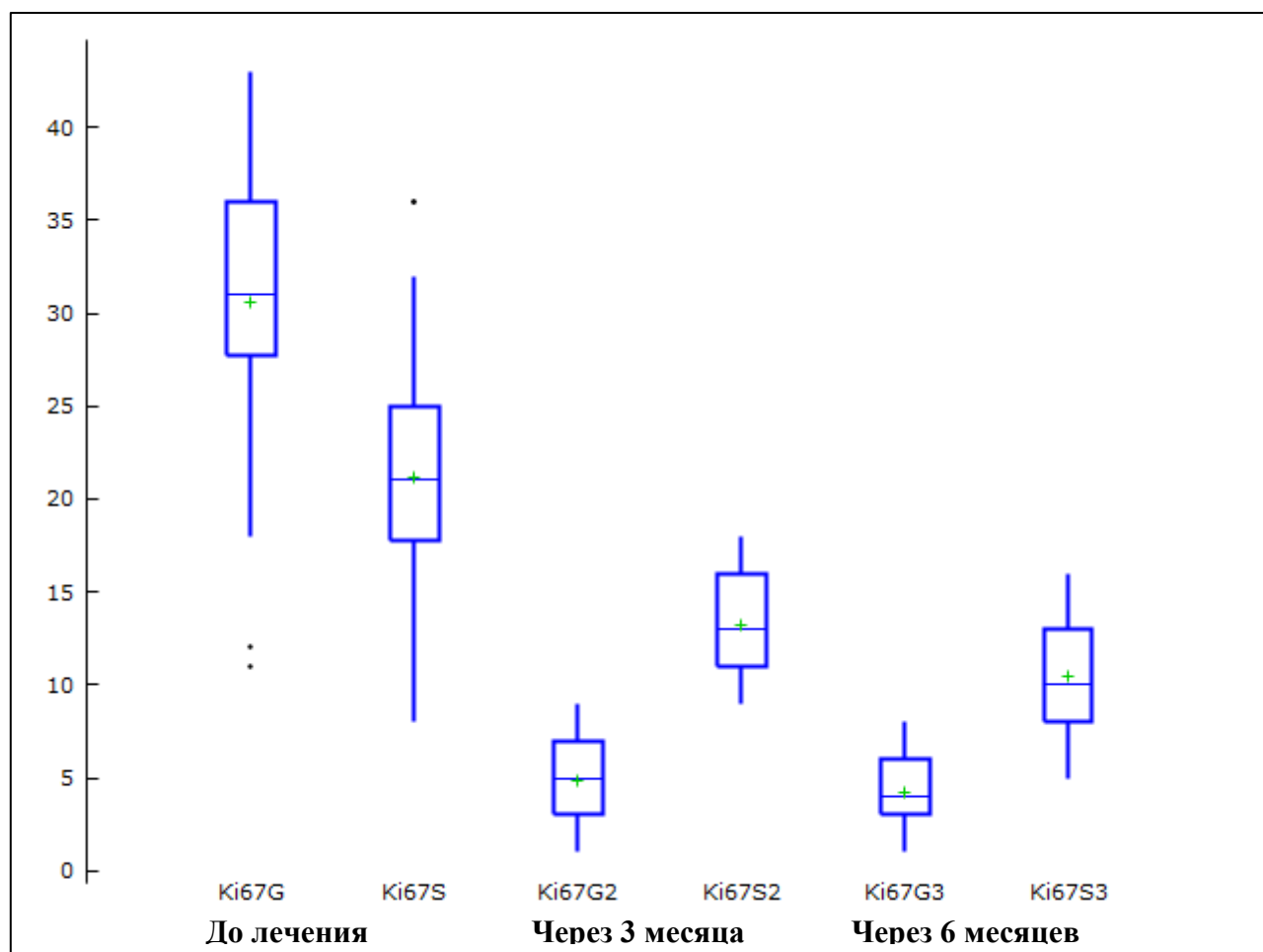


Рисунок 4.3.2 – Динамика маркера пролиферации Ki-67 у женщин с АМК-О на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном, N=70, 95%ДИ.

Динамика распределения данных маркера пролиферации Ki-67 внутри выборки представлена диаграммой Box plot («ящик с усами») (рисунок 4.3.2). До лечения значение медиан (линии, находящиеся внутри прямоугольников) показателя в железах (Ki67G) и в строме (Ki67S) были на высоком уровне: 31,04 и 21,2 - соответственно. Через 3 и 6 месяцев гормональной терапии было отмечено значимое снижение этих показателей: в 6 и 7,9 раз в железистом компоненте эндометрия (Ki67G2=5,1; Ki67G3=3,9). В меньшей степени отмечалось снижение показателя пролиферации в строме: на 1,6 и 2 раза соответственно (Ki67S2=12,9; Ki67S3=10,1). Распределение данных до лечения, через 3 и 6 месяцев гормональной терапии – симметрично, так как значения медиан ориентированы к 50 перцентилю. Тем не менее, имеются три умеренных выброса – это свидетельствует о неправильном распределении значений в исследуемой группе. Уменьшение размеров «ящичков с усами» свидетельствует о положительной динамике изменений в эндометрии на фоне применения гормональной терапии.

После обработки материала антителами к ядерным Ki-67, в биоптатах до лечения отмечалась выраженная экспрессия рецепторов Ki-67 как в строме, так и в железах эндометрия (рисунок 4.3.3). После гормональной терапии интенсивность экспрессии была значимо ниже в железистом компоненте эндометрия, в то время как строма характеризовалась умеренным снижением этого показателя (рисунок 4.3.4).

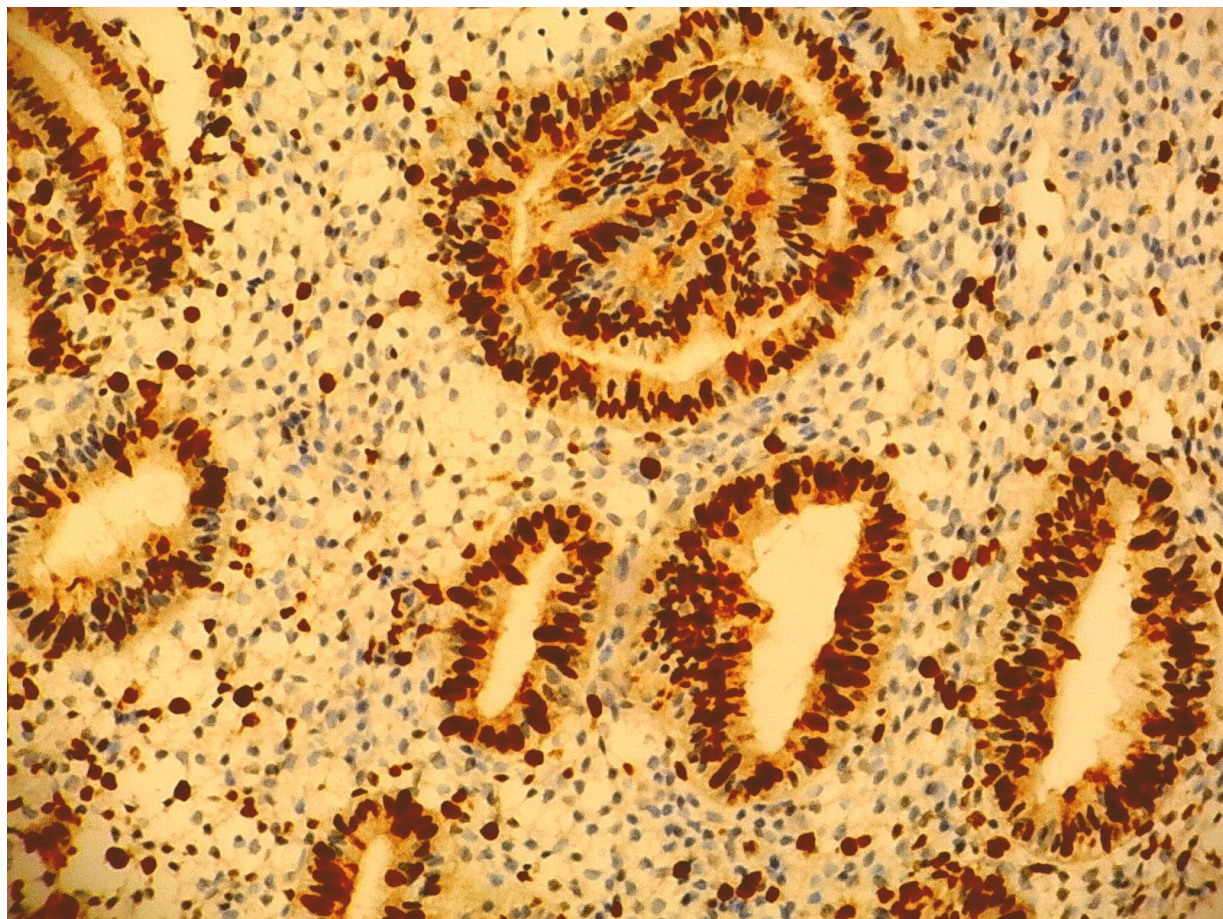


Рисунок 4.3.3 – Выраженная экспрессия рецепторов к Ki-67. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, x100.

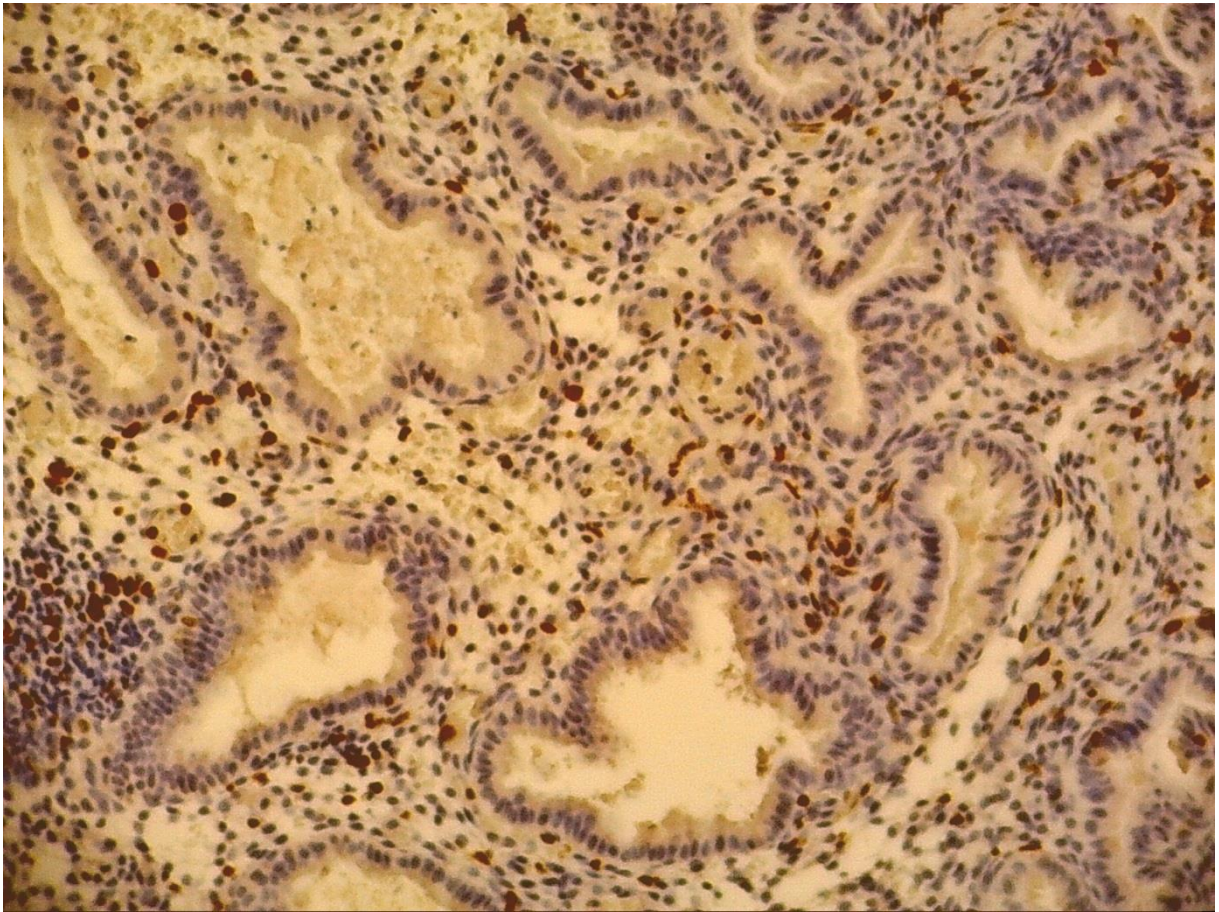


Рисунок 4.3.4 – Низкий уровень экспрессии рецепторов к Ki-67. Стрептавидин-биотиновый иммунопероксидазный метод, x100.

Резюме

У женщин репродуктивного возраста с АМК-О ультразвуковые показатели М-эхо и RI являются объективными маркерами процессов пролиферации и васкуляризации эндометрия. Результаты наблюдения показали, что патологическая пролиферация эпителиоцитов происходит синхронно с увеличением васкуляризации, что проявляется снижением RI. Толщина эндометрия до лечения составляла $9,4 \pm 4,3$ мм, через 6 месяцев гормональной терапии значительно уменьшилась в 1,8 раза – $5,1 \pm 0,8$ мм (t -Student=7,4313; $p < 0,01$). При этом показатель RI закономерно увеличивался с $0,55 \pm 0,09$, и статистически значимого увеличения достиг через 6 месяцев гормональной терапии $0,76 \pm 0,08$ (t -Student=5,06163; $p < 0,01$), что является

показателем результативности терапевтических воздействий. Заслуживает внимания тот факт, что снижение показателей М-эхо и RI в 1б-группе происходило равномерно, в то время, как в 1а-группе, на фоне КОК с биоидентичным эстрогеном, через 3 месяца наблюдалось резкое снижение М-эхо, а к 6-му месяцу терапии его увеличение в пределах референсных границ.

До начала лечения АМК-О с помощью корреляционного анализа выявлена отрицательная связь этих показателей (индекс Пирсона= - 0,04486165), что свидетельствовало о высокой пролиферативной активности. Через 6 месяцев терапии зафиксирована слабая положительная корреляционная связь между показателями (индекс Пирсона 0,112498) указывающая на уменьшение величины М-эхо при средних значениях.

Белок Ki-67 повышается при наличии пролиферации любой локализации [81]. Маркер пролиферации Ki-67 в процессе лечения АМК-О у женщин репродуктивного возраста путём применения КОК с биоидентичным эстрогеном и препаратом микронизированного прогестерона достоверно снижался в железах и строме эндометрия в обеих подгруппах. Значимое уменьшение показателя в 7,3 раза ($p < 0,01$) отмечалось уже через 3 месяца терапии и КОК с биоидентичным эстрогеном, и на фоне микронизированного прогестерона и сохранялось в последующий период наблюдения.

С помощью иммуногистохимического анализа было выявлено значимое ($p < 0,01$) снижение экспрессии рецепторов к эстрогену в железах в 1,4 раза, в строме в 1,1 раз на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном у женщин 1а-группы. В 1б-группе, на фоне микронизированного прогестерона, динамика снижения была несколько меньше: в железах – в 1,3 раза ($p = 0,02$), строме – в 1,2 раза ($p = 0,25$) от исходного значения. Динамика экспрессии рецепторов к прогестерону в обеих группах характеризовалась повышением преимущественно в железистом компоненте эндометрия: в 1а-группе значимо в 1,2 раза

($p < 0,01$), 16-группе – в 1,3 раза ($p = 0,08$). В строге показатели экспрессии рецепторов к прогестерону через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном остались на прежнем уровне. Данная картина изменений связана с комплексным воздействием КОК на обе фазы менструального цикла, а также с более выраженным антипролиферативным эффектом диеногеста, являющегося прогестагенным компонентом КОК. В то время, как микронизированный прогестерон назначался с 16-го дня цикла и, соответственно, регулировал трансформацию эндометрия только в лютеиновую фазу, не оказывая влияния на эстрогеновое влияние в 1-й фазе цикла. Кроме того, стоит отметить, что стромальный компонент эндометрия в меньшей степени чувствителен к гормональной терапии [9, 35], что подтверждается низким уровнем изменения показателя экспрессии рецепторов к прогестерону в обеих группах. Также установлено повышение экспрессии рецепторов к эстрогенам через 3 месяца терапии в среднем в 1,1 раза, как на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном, так и на микронизированном прогестероне, что связано с включением адаптационных механизмов [9, 19, 20, 35]. Однако, этот факт является свидетельством того, что через 3 месяца терапии АМК-О пролиферация в эндометрии протекает активно и ограничиваться курсом лечения в течение данного срока нельзя. Курс лечения и КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом, и микронизированным прогестероном длительностью 6 месяцев является достаточным для ликвидации гиперпластического процесса эндометрия, так как достигается снижение экспрессии рецепторов к эстрогенам и повышается экспрессия рецепторов к прогестерону. Именно состояние рецепторного аппарата эндометрия целесообразно использовать в практической медицине для определения эффективности, продолжительности терапии и необходимости повторных курсов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема аномальных маточных кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, у женщин репродуктивного возраста, несмотря на современные диагностические методы, широкий спектр медикаментозных и аппаратных способов лечения, остается актуальной в течение многих десятков лет. Основная причина непреходящей важности этого вопроса обусловлена прогрессией течения пролиферативных процессов эндометрия, ассоциированных с дисфункцией яичников, вплоть до малигнизации [54, 55, 59, 62, 65, 79, 102, 103, 117, 148]. Исследования, проведенные за последние 10 лет, посвященные этой проблеме, преимущественно выполнялись на выборках пациенток менопаузального и постменопаузального возраста [72]. Однако, АМК, обусловленные овариальной дисфункцией, сопровождающиеся патологической пролиферацией эндометрия, нередко дебютируют в репродуктивном возрасте и существенно влияют на детородную функцию женщины, общее состояние здоровья и качество жизни в целом. До сих пор аспекты ранней неинвазивной или малоинвазивной диагностики и оптимального лечения АМК-О у женщин репродуктивного возраста остаются открытыми. [9, 19, 20, 35].

В соответствие с классификационной номенклатурой FIGO 2011г., скорректированной в 2018 году, различают АМК, связанные с органическими изменениями – PALM, и АМК, вызванные функциональными изменениями – COEIN. Аббревиатура PALM включает P - полип, A - аденомиоз, L - лейомиома, M - малигнизация, гиперплазия. Аббревиатура COEIN: C - коагулопатия, O - овуляторная дисфункция, E - эндометриальная патология, I - ятрогенное воздействие, N - еще не классифицировано [54, 55, 62, 65, 102].

Основным диагностическим критерием, которым руководствуются практикующие врачи акушеры-гинекологи, при первичном обращении

пациенток по поводу АМК-О, является определение срединного М-эхо эндометрия с помощью ТВУЗИ [19]. Однако, данный показатель обладает высокой информативностью (97,1%) у женщин с ГПЭ в постменопаузе, а у пациенток репродуктивного возраста составляет 48,3% [33]. Безусловно, понятны сомнения многих авторов, в объективности ТВУЗИ при верификации состояния эндометрия при АМК-О [1, 14, 33]. Оценка М-эхо у женщин репродуктивного возраста сложна и требует дифференциальной диагностики с физиологическим увеличением толщины эндометрия [134]. Кроме того, достоверность диагностики во многом зависит от аппарата ультразвуковой диагностики и опыта врача. Поэтому Королевская коллегия акушеров-гинекологов Великобритании в 2016 году предложила, с целью диагностики патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста, определять М-эхо и индекс резистентности в аркуатных артериях эндометрия на 5 – 7 день менструального цикла [81, 101].

Изучение применения иммуногистохимического анализа, с целью диагностики патологического процесса в эндометрии является перспективным не только для научных исследований, но и для практического применения. Однако, данный метод относительно дорог и пока, мало доступен в клинической практике. Кроме того, нет четких нормативных критериев изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону [56, 67, 74, 99]. Одним из важных критериев иммуногистохимического анализа является соотношение показателя экспрессии рецепторов к прогестерону и показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам [81]. Данный индекс можно применять для оценки эффективности гормональной терапии.

Начиная с 60-х годов XX века, основной целью лечения АМК-О, у женщин репродуктивного возраста, является не только остановка кровотечения, но и восстановление нормальной секреторной трансформации эндометрия. Наибольший интерес вызывают работы, посвященные влиянию гормональной терапии на изменение уровня

экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону при ГПЭ, зачастую, сопровождающей АМК-О [69, 71, 135, 146]. В ряде исследований была установлена терапевтическая эффективность микронизированного прогестерона (до 75%) в отношении стромального компонента эндометрия у женщин репродуктивного возраста [91, 100, 121]. В исследованиях, посвященных лечению патологической пролиферации эндометрия с помощью КОК, отмечается до 60% положительного влияния на функциональный слой эндометрия, при отсутствии клеточной атипии [1, 20, 114, 117, 122, 148].

Целью нашего исследования было изучение клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностей эндометрия у женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овариальной дисфункцией (АМК-О) для совершенствования диагностических мероприятий и лечебных методик и предотвращения рецидивов заболевания.

Для решения поставленных задач из генеральной выборки в 323 пациентки репродуктивного возраста с АМК-О, была отобрана с учетом критериев включения группа женщин (N=88) с аномальными маточными кровотечениями, которые согласно анамнестическим данным были обусловлены овариальной дисфункцией, в соответствии с классификацией FIGO (2018г.). Контрольная группа (N=70) – пациентки, обратившиеся в женскую консультацию с целью профилактического осмотра, без аномального маточного кровотечения. Средний возраст пациенток 1 группы составил 30,3 (4,9) лет, 2 группы – 34 (4,8) года ($p=0,06$). Возраст менархе в исследуемой группе составил 13,03 (1,44) лет и по средним показателям не отличался от менархе в группе сравнения - 12,4 (1,0) года. 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. У женщин группы сравнения достоверно

больше было количество беременностей – 3,3 (1,2) ($p=0,025$), родов – 2,1 (1,3) ($p=0,011$) и аборт – 1,1 (1,7) ($p=0,015$). Вероятно, малое количество беременностей и родов у женщин исследуемой группы обусловлено длительно существующей дисфункцией репродуктивной системы в виде ановуляции или лютеиновой недостаточности, что проявляется снижением фертильности, олигоменореей и АМК-О.

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 установлено 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 преимущественно 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 хроническим холециститом 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%).

Эндокринная патология была представлена аутоимунным тиреоидитом и выявлена у 5 (5,68%) пациенток с АМК-О, и у 14 (20%) женщин группы сравнения ($p=0,05$). Алиментарное конституциональное ожирением 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 олигименореи 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 ($p=0,019-0,038$).

Невысокая частота соматической и гинекологической патологии, по-видимому, обусловлена относительно молодым возрастом пациенток, у которых сопутствующие заболевания ещё не успели возникнуть. Анемия, которой страдали более половины пациенток, имела постгеморрагический генез, но не достигала тяжёлых стадий ввиду своевременного обращения за медицинской помощью.

Кроме того, у женщин обеих групп в анамнезе были выявлены нарушения менструального цикла, по типу олигоменореи. Как правило, олигоменорея является следствием хронической ановуляции, слабого, но длительного эстрогенового влияния в условиях отсутствия прогестерона, что может приводить к выраженной пролиферации и в дальнейшем к возникновению маточного кровотечения.

В связи с планируемым назначением гормональной терапии и применением инвазивного метода диагностики (пайпель-биопсия), дальнейшее наблюдение проводилось только у женщин с АМК-О. Пациентки были разделены на 2 группы, с учетом репродуктивных планов.

1а-группа – 40 женщин, которым назначался комбинированный оральные 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 – сменила место жительства, 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 сменила место жительства, 4 женщины – отказались от участия в исследовании. Дальнейший анализ проводился на 70 пациентках: 1а-группа - 35 женщин, 2а-группа - 35 женщин.

Приём препаратов в обеих группах осуществлялся в течение 6 месяцев с перерывом на 1 цикл через 3 месяца терапии для оценки эффективности лечения. Далее лечение продолжалось ещё 3 месяца. По окончании 6-месячного курса терапии контрольное обследование проводилось на 20-23 день 2-го цикла после окончания лечения, когда экзогенные препараты элиминируют из организма.

Гормональный статус пациенток с АМК-О на фоне терапии претерпевал ряд изменений, происходивших синхронно с изменениями эндометрия.

При анализе динамики показателей гормонов гипофиза, обнаружено статистически значимое снижение уровня ФСГ с 9,02 (3,29) МЕ/л до 7,22(2,3) МЕ/л через 3 (p=0,009) и до 5,65(1,6) через 6 месяцев (p=0,002) гормональной терапии, как на фоне КОК с биоидентичным эстрогеном, так и при приёме микронизированного прогестерона. Уровень лютеинизирующего гормона после завершения 6-месячного курса значимо снизился с 6,12(5,1) мЕД/мл до 4,76(1,4) мЕД/мл (p=0,0009).

Уровень эстрадиола незначительно колебался на протяжении лечения и после его окончания: до лечения 37,5(24,0) пг/мл, после окончания -

31,1(29,0). Уровень прогестерона оставался невысоким на протяжении курса лечения ввиду закономерной ановуляции на фоне КОК и преимущественного сохранения ановуляторных циклов на фоне терапии микронизированным прогестероном. По окончании лечения отмечено статистически значимое повышение уровня этого гормона в когорте в целом 3,8(1,2) нмоль/л до 11,0(7,4) нмоль/л, что является свидетельством восстановления овуляции и после курса КОК, и после МП.

Перед назначением гормональной терапии пациенткам с АМК-О, индекс Пирсона (ИП) для пары ФСГ - эстрадиол составил -0,219771516 ($p=0,004$), что указывает на слабую отрицательную связь между этими гормонами, когда для высоких значений ФСГ характерны относительно низкие значения эстрадиола. Через 3 месяца гормональной терапии между показателями ФСГ и эстрадиола имела место слабая положительная корреляция (ИП= 0,06, $p= 0,003$), что можно объяснить антигонадотропным эффектом экзогенных гормонов. По окончании 6 месячного курса гормональной терапии наблюдается слабая отрицательная корреляция (ИП = -0,028964, $p= 0,08$). Возможно это обусловлено тем, что при прекращении введения экзогенных гормонов вновь стали регистрироваться значения эстрадиола свыше 100 пг/мл.

До назначения лечения корреляция между ФСГ и прогестероном была статистически незначимой (ИП = 0,010030975, $p> 0,05$). После 3-х месячного курса гормональной терапии отмечена очень слабая положительная значимая связь, отражающая невысокие показатели ФСГ и прогестерона (ИП= 0,07, $p=0,004$). По окончании 6-и месячного курса гормональной терапии отмечалась слабая, но более тесная положительная корреляция между показателями ФСГ и прогестерона (ИП= 0,180530778, $p=0,005$).

Уровень лютеинизирующего гормона до начала лечения имел слабую, но статистически значимую связь с эстрадиолом (ИП =0,187677349, $p=0,03$). Поскольку уровень эстрадиола практически не

менялся, а ЛГ снижался, то через 3 и 6 месяцев терапии получены слабые отрицательные статистически значимые зависимости, соответственно $ИП = -0,067508311$, $p = 0,004$; $ИП = -0,051547577$, $p = 0,002$.

До начала лечения статистически значимой зависимости между ЛГ и прогестероном не установлено ($ИП = -0,104365076$, $p > 0,05$), после 3-х и 6-и месячного курса лечения установилась значимая слабая положительная корреляция между ЛГ и прогестероном, соответственно: $ИП = 0,07$, $p = 0,004$; $ИП = 0,061204793$, $p = 0,001$, что указывает на регулирующее влияние ЛГ на продукцию прогестерона.

До начала лечения показатели эстрадиола и прогестерона находились в слабой положительной статистически значимой связи ($ИП = 0,050692565$, $p = 0,01$), но по мере увеличения уровня прогестерона после завершения 6-и месячного курса лечения корреляция стала отрицательной, носила умеренный характер и была статистически значимой ($ИП = -0,174877697$ $p = 0,01$).

Большой разброс показателей всех исследованных гормонов указывает на выраженный диссонанс в функционировании гипофизарно-яичниковой оси к моменту начала АМК, что и подтверждает функциональный генез данного вида маточных кровотечений, когда нарушение цикличности продукции эстрогенов и прогестерона в яичниках приводит к нарушению циклических морфологических процессов в эндометрии, который является мишенью для воздействия яичниковых гормонов. Срыв чередования пролиферации, вызванной эстрогенами, с секрецией, обусловленной прогестероном, приводит к нарушению цикличности десквамации эндометрия и проявляется АМК. Поскольку в основе этих процессов лежит дисфункция яичников, логично относить их к категории кровотечений, обусловленных овариальной дисфункцией, или АМК-О, согласно классификации FIGO.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось амбулаторно преимущественно на 10,3 (6,3) день от начала кровотечения. Средний показатель толщины эндометрия (М-эхо) составил 9,4 (4,3) мм.

Ультразвуковые признаки ГПЭ выявлены у 74 женщин репродуктивного возраста с АМК-О. При этом диффузная ГПЭ у 31 (35,2 %) женщин, очаговая ГПЭ у 43 (48,8 %) пациенток, а изменения, характерные для фазы пролиферации визуализировались у 11 (12,5 %) пациенток и признаки секреции определялись у 3 (3,4 %) женщин. Однако, при морфологическом исследовании эндометрия гиперплазия без атипии выявлена в 28 (31,8 %) случаях, сочетание ГПЭ с изменениями в эндометрии, характерными для фазы поздней пролиферации в 32 (36,4 %), для фазы секреции – 17 (19,3 %) образцах. Кроме того, 3 (3,4 %) образца соответствовали фазе поздней секреции, в 8 (9,1 %) случаях определялась фаза поздней пролиферации.

Эти данные указывают на то, что трансвагинальное УЗИ не является оптимальным инструментом для оценки эндометрия при АМК, и не исключает субъективную интерпретацию результатов. Заслуживает внимания высокая доля выявления ГПЭ, по сравнению с заключениями гистологического исследования. Гипердиагностика составила 22 %, что можно расценивать, как ложноположительные результаты. Тем не менее, определение показателей М-эхо и RI заслуживают особого внимания, так как выявленная обратная корреляционная зависимость ($ИП = - 0,04486165$), подтверждает, что при гиперплазии эндометрия уменьшается RI, что может служить показателем увеличения риска неопластического перерождения эндометрия [5, 24].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону показало, что статистически показатели экспрессии рецепторов не имели различий, как в строме, так и в железах эндометрия. Средние значения показателей экспрессии рецепторов к эстрогену в строме и железах эндометрия были сопоставимы: 188,8 (19,3) и

191,0 (41,0) соответственно. Была выявлена прямая корреляция экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, как в железах (ИП = 0,583741641), так и в строме (ИП=0,614094744) эндометрия. Тем не менее, показатель экспрессии к рецепторам прогестерона в стромальном компоненте эндометрия был ниже показателя экспрессии к рецепторам эстрогена в 1,08 раза - 173,9 (16,9), что указывает на преобладание пролиферативных процессов над секреторными.

Результаты определения маркера пролиферации Ki-67 характеризовались значимым увеличением в железистом компоненте эндометрия (30,6 (6,7)) по сравнению со стромой (21,1 (5,7)), t -Student=3,52277, $p<0,01$, что свидетельствует о выраженной пролиферативной активности в железах эндометрия. Обратная статистически значимая корреляционная зависимость среднего уровня маркера пролиферации Ki-67 и экспрессии рецепторов к прогестерону (ИП= - 0,48090) и слабая обратная корреляция с экспрессией рецепторов к эстрогену (ИП= - 0,16153) указывают на то, что в формировании гиперпластического процесса эндометрия более существенным является не столько повышение активности эстрогенных рецепторов, сколько снижение экспрессии рецепторов к прогестерону в железах эндометрия.

Динамическое наблюдение воздействия гормональной терапии у пациенток репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, возникшими впервые, подтвердило диагностическую значимость УЗ-показателей М-эхо и RI, как объективных маркеров процессов пролиферации и кровообращения в эндометрии. Результаты наблюдения позволяют предположить, что патологическая пролиферация эпителиоцитов эндометрия происходит синхронно с возрастанием интенсивности кровообращения, что как следствие, ведет к снижению RI в аркуатных артериях. Толщина эндометрия до лечения составляла 9,4 (4,3) мм, через 6 месяцев гормональной терапии значительно уменьшилась в 1,8 раза – 5,1 (0,8) мм (t -Student=7,4313; $p<0,01$). При этом показатель RI

увеличивался с 0,55 (0,09) до $0,76 \pm 0,08$ ($t\text{-Student}=5,06163$; $p < 0,01$) через 6 месяцев гормональной терапии. Заслуживает внимания тот факт, что снижение показателей М-эхо и увеличение RI в 1б-группе происходило равномерно, в то время, как в 1а-группе, на фоне КОК с биоидентичным эстрогеном, через 3 месяца наблюдалось резкое снижение М-эхо, а к 6-му месяцу терапии его увеличение в пределах референсных границ.

До начала лечения АМК-О с помощью корреляционного анализа выявлена отрицательная связь этих показателей (ИП= -0,04486165), что свидетельствовало о высокой пролиферативной активности в эндометрии. Через 6 месяцев терапии зафиксирована положительная корреляционная связь между показателями (ИП=0,112498), то есть на фоне гормональной терапии произошло уменьшение толщины эндометрия до нормальных значений, которому соответствовали средние или высокие показатели RI в аркуатных артериях, что указывает на снижение неопластического риска [81]. Данный факт можно трактовать как достижение определённого баланса между пролиферативной активностью эндометрия и интенсивностью кровотока в нём. Снижение сосудистого сопротивления может быть обусловлено вазодилатирующим действием прогестерона, уровень которого статистически значимо повышался по завершении 6-месячного курса гормональной терапии, что было обусловлено восстановлением овуляции.

Белок Ki-67 повышается при наличии пролиферации любой локализации [81]. Маркер пролиферации Ki-67 в процессе лечения АМК-О у женщин репродуктивного возраста путём применения КОК с биоидентичным эстрогеном и препаратом микронизированного прогестерона достоверно снижался в железах и строме эндометрия в обеих подгруппах. Значимое уменьшение показателя в 7,3 раза ($p < 0,01$) отмечалось уже через 3 месяца терапии и КОК с биоидентичным эстрогеном, и на фоне микронизированного прогестерона и сохранялось в последующий период наблюдения.

С помощью иммуногистохимического анализа было выявлено, значимое ($p < 0,01$) снижение экспрессии рецепторов к эстрогену в железах в 1,4 раза, в строме в 1,1 раз на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном у женщин 1а-группы. А в 1б-группе, на фоне микронизированного прогестерона, динамика снижения была несколько меньше: в железах – на 1,3 раза ($p = 0,02$), строме – на 1,2 раза ($p = 0,25$) от исходного значения.

Динамика экспрессии к рецепторам прогестерона в обеих подгруппах характеризовалась повышением, преимущественно в железистом компоненте эндометрия: 1а-группе значимо в 1,2 раза ($p < 0,01$), 1б-группе – 1,3 раза ($p = 0,08$).

В строме показатели экспрессии рецепторов к прогестерону, через 6 месяцев терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и на фоне микронизированного прогестерона остались на прежнем уровне. Данная картина изменений связана с комплексным воздействием КОК на обе фазы менструального цикла. В то время, как микронизированный прогестерон регулирует трансформацию эндометрия в лютеиновую фазу цикла, не оказывая выраженного влияния на эстрогеновый компонент. Кроме того, стоит отметить, что стромальный компонент эндометрия в меньшей степени чувствителен к гормональной терапии [9, 40], что подтверждается низким уровнем изменения показателя экспрессии рецепторов к прогестерону в обеих подгруппах. Также установлено 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. Это связано с включением адаптационных механизмов регенерации эндометрия после лечебно-диагностического выскабливания на фоне гормональной терапии [9, 19, 20, 35].

Динамика маркера пролиферации Ki-67 имела тенденцию к снижению значений в железах и строме эндометрия в обеих подгруппах.

Значимое уменьшение показателя в 7,3 раза ($p < 0,01$) отмечалось через 3 месяца терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и на фоне микронизированного прогестерона. Такие изменения показателя маркера пролиферации Ki-67 связаны с тем, что он не является специфичным в отношении прогноза лечения ГПЭ. Этот белок повышается при наличии пролиферации любой локализации [81], следовательно, его исследование возможно на фоне различной терапии. Более достоверным и важным для прогноза дальнейшего течения пролиферативного процесса в эндометрии и прогнозирования его рецидива является оценка рецепторного аппарата.

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 - позволяет выявить чрезмерную пролиферацию эндометрия, но не всегда дифференцирует истинные изменения в эндометрии, в частности 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 и диеногестом.

Однако, поскольку в процессе лечения АМК-О у женщин репродуктивного возраста, желательно 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: снижении экспрессии рецепторов эстрогенов и повышение экспрессии рецепторов прогестерона наступает не ранее 6 циклов гормональной терапии, как микронизированным прогестероном, так и КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом.

Дальнейшая тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с АМК-О носит персонифицированный характер и направлена на прегравидарную подготовку, контрацепцию или профилактику рецидива гиперплазии в зависимости от репродуктивных и жизненных планов женщины.

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 %) случаев, 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 серьезных 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. Основной метод предварительной диагностики - ультразвуковое исследование эндометрия - позволяет выявить чрезмерную пролиферацию эндометрия, но не всегда дифференцирует истинные изменения в эндометрии, поэтому необходимо морфологическое исследование эндометрия, дополненное иммуногистохимическим 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.

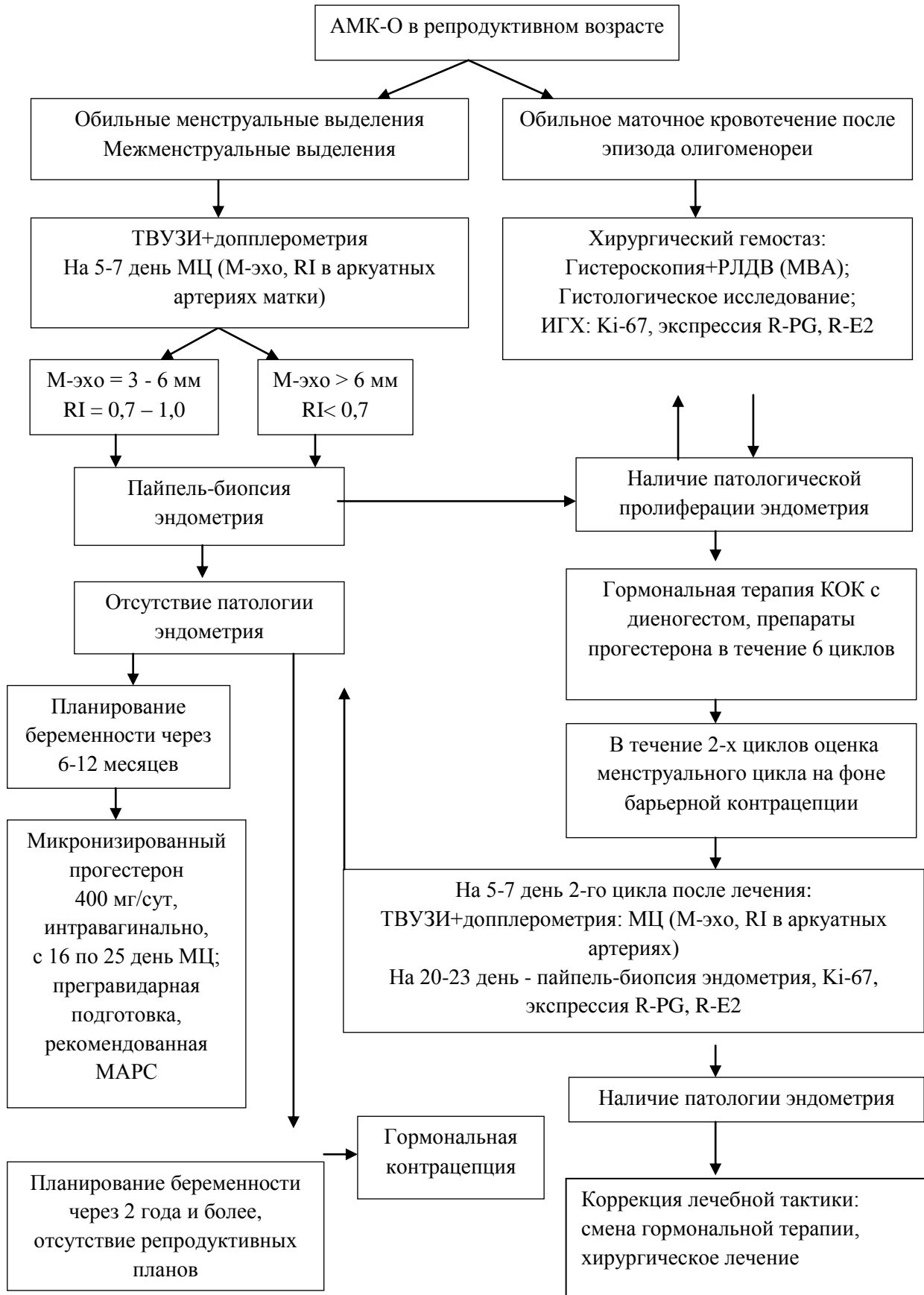
2-й этап лечения - гормональная терапия - может быть проведена с одинаковой эффективностью, как препаратами микронизированного прогестерона, так КОК с диеногестом и гибким режимом дозирования компонентов препарата. Курс лечения составляет не менее 6 циклов.

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 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

PgR – Рецепторы к прогестерону

RI – Индекс резистентности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения / Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова, А.Х. Биштави [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 123-128.
2. Аспирационная биопсия эндометрия – значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман, А.Ю. Костин, Г.Р. Бутенко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Прил. №1. – С. 85-88.
3. Бенасэрраф, Б. Ультразвуковые исследования в гинекологии / Б. Бенасэрраф. – Москва: МЕДпресс-информ, 2016. – 187 с.
4. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. – Санкт-Петербург : Наука, 2004. – 343 с.
5. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. – 542 с.
6. 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.
7. Внутриматочная гормональная система: влияние на качество жизни / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, Н.Н. Стеняева [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 132-135.
8. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельева. – Москва: Гэотар-медиа, 2017. – 1088 с.
9. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий / М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – №4. – С. 23-31.
10. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клиничко-морфологические особенности / Э.А. Казачкова, А.В. Затворницкая, Е.Е. Воропаева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 3 – С. 36-41.

11. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии / Ю.Ю. Табакман, А.Г. Солопова, А.Х. Биштави [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 5-10.
12. Гиперпластические процессы эндометрия: новый взгляд на проблему / В.В. Коренная, Е.Е. Масс, Ю.А. Колода [и др.] // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* – 2018. – Т. 26, №3. – С. 34-39.
13. Давыдов, А.И. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов / А.И. Давыдов, Н.Х. Новрузова, А.Н. Стрижаков // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* – 2018. – №4. – С. 11-24.
14. История и принципы ультразвуковой диагностики опухолей женской репродуктивной / А.Н. Востров, В.И. Казакевич, Л.А. Митина [и др.] // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* – 2017. – Т. 4, № 3 – С. 116-123.
15. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения / Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2021. – 41 с.
16. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия / Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2021. – 35 с.
17. Комплексная диагностика состояния эндометрия у женщин с бесплодием и внутриматочной патологией с использованием иммуногистохимических маркеров / Н. А. Арутюнян, Т. А. Джибладзе, В. М. Зуев [и др.] // *Гинекология.* – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 93-96.
18. Кондриков, Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков, И.В. Барина. – Москва: Практическая медицина, 2019. – 352 с.
19. Кузнецова, И.В. Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью / И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов, И.В. Тихоновская // *Гинекология.* – 2012. – Т. 14, №4. – С. 57-61.

20. Кузнецова, И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия / И.В. Кузнецова // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, №1-2. – С. 18-22.
21. Кузнецова, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – №5. – С. 68-77.
22. Кузнецова, И.В. Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением / И.В. Кузнецова, М.В. Якокутова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С. 59-63.
23. Новый вариант лечения атипичской гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности / О.В. Новикова, Ч.А. Авасова, Е.Г. Новикова [и др.] // Онкология. – 2019. – №1. – С. 36-45.
24. Обоскалова, Т.А. Оказание медицинской помощи женщинам с гиперпластическими процессами эндометрия / Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, Е.И. Нефф. – Екатеринбург, 2008 г. – 72 с.
25. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – Москва: Видар-М, 2020. – 704 с.
26. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 304 с.
27. Особенности вегетативной регуляции функций у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия / А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко, И.П. Лазарева [и др.] // Главный врач Юга России. – 2018. – №3. – С. 45-48.
28. Пономаренко, И.В. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / И.В. Пономаренко, Н.А. Демаков, О.Б. Алтухова // Актуальные проблемы медицины. – 2016. – №19. – С. 11-17.

29. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито- и физиотерапии / О.А. Скоропацкая, О.В. Ремнева, С.Д. Яворская [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – №4. – С. 41-47.
30. Применение комбинации препаратов индинол и эпигаллат у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Ю.Э. Доброходова, М.Г. Венедиктова, Ю.Н. Задонская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – №4. – С. 28-31.
31. Применение микронизированного прогестерона для нормализации менструального цикла в рутинной клинической практике: результаты Российского многоцентрового наблюдательного исследования / И.Б. Манухин, Е.А. Юрасова, В.М. Кулешов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 60-69.
32. Разбор клинических примеров при применении ЛНС-ВМС / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, И.Б. Манухин [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С. 43-49.
33. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина [и др.] // Практическая онкология. – 2009. – №2. – С. 71-75.
34. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2017. – 512 с.
35. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатунова, И.А. Иванов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – №8. – С. 129-135.
36. Табакман, Ю.Ю. Реальный путь улучшения диагностики раннего рака эндометрия – аспирационная биопсия эндометрия / Ю.Ю. Табакман // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С. 496-497.

37. Фролова, Н.Б. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия / Н.Б. Фролова, Т.В. Клинышкова, С.И. Мозговой // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 16-20.
38. Хирш, Х.А. Оперативная гинекология: атлас / Х.А. Хирш, О. Кезер, Ф.А. Икле. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
39. Хмельницкий, О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницкий. – Санкт-Петербург: СОТИС, 1994. – 478 с.
40. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения / Г.Е. Чернуха, И.А. Иванов, З.Н. Эфендиева [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2 – С. 14-17.
41. A population based study of the prevalence of abnormal uterine bleeding and its related factors among Iranian reproductive age women: An updated data / H. Kazemijaliseh, F. Ramezani Tehrani, S. Behboudi Gandevani [et al.] // Arch. Iran. Med. – 2017. – Vol. 20, № 9. – P. 558-563.
42. A systematic review of acquired uterine arteriovenous malformations: Pathophysiology, diagnosis, and transcatheter treatment / D.J. Yoon, M. Jones, J.A. Taani [et al.] // AJP Rep. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. e6-e14.
43. Abnormal uterine bleeding as the presenting symptom of hematologic cancer / D.R. Nebgen, H.E. Rhodes, C. Hartman [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 128, № 2. – P. 357-363.
44. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. / S. Singh, C. Best, S. Dunn [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 473-475.
45. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists / N. De Crem, K. Peerlinck, T. Vanassche [et al.] // Thromb. Res. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 749-753.
46. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with

- abnormal uterine bleeding: Systematic review and meta-analysis / C.A. Bittencourt, R. Dos Santos Simoes, W.M. Bernardo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 50, № 1. – P. 32-39.
47. Bazot, M. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis / M. Bazot, E. Darai // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 389-397.
48. Bleeding changes after levonorgestrel 52-mg intrauterine system insertion for contraception in women with self-reported heavy menstrual bleeding / B.A. Chen, D.L. Eisenberg, C.A. Schreiber [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 4. – P. 1-6.
49. Boonyawat, K. How I treat heavy menstrual bleeding associated with anticoagulants / K. Boonyawat, S. H. O'Brien, S. M. Bates // *Blood.* – 2019. – Vol. 130, № 24. – P. 2603-2609.
50. Buhtoiarova, T.N. Endometrial carcinoma: role of current and emerging biomarkers in resolving persistent clinical dilemmas molecular carcinogenesis of endometrial cancer / T.N. Buhtoiarova, C.A. Brenner, M. Singh // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 145, № 1. – P. 8-21.
51. Cavalieri, E.L. Etiology and prevention of prevalent types of cancer / E.L. Cavalieri, E.G. Rogan // *J. Rare Dis. Res. Treat.* – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 22-29.
52. Cavalieri, E.L. The 3,4-Quinones of estrone and estradiol are the initiators of cancer whereas resveratrol and N-acetylcysteine are the preventers / E.L. Cavalieri, E.G. Rogan // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 5 – P. 2-11.
53. CDC2 mediates progestin initiated endometrial stromal cell proliferation: a PR signaling to gene expression independently of its binding to chromatin / G. Vallejo, A.D. La Greca, I.C. Tarifa-Reischle [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 5. – DOI: [10.1371/journal.pone.0097311](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097311).
54. Chodankar, R. Abnormal uterine bleeding (including PALM COEIN classification) / R. Chodankar, H. Critchley // *Obstet. Gyn. Rep. Med.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 98-104.

55. Chodankar, R. Biomarkers in abnormal uterine bleeding / R. Chodankar, H. Critchley // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 101, № 6. – P. 1155-1166.
56. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 13-22.
57. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids / S.K. Laughlin Tommaso, G.K. Hesley, M.R. Hopkins [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 139, № 2. – P. 143-148.
58. Comparison of vaginal use of micronized progesterone for the luteal support. Randomized study comparison of Utrogestan and Crinone 8 / L. Michnova, J. Dostal, K. Langova [et al.] // *Ceska Gynekologie.* – 2017. – Vol. 82, № 1. – P. 28-37.
59. Contraceptive efficacy and safety of estradiol valerate/dienogest in a healthy female population: a multicenter, open-label, uncontrolled Phase III study / Q. Yu, Z. Huang, M.R. Ahrendt [et al.] // *Int. J. Womens Health.* – 2018. – № 10. – P. 257-266.
60. Critchley, H.O.D. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation / H.O.D. Critchley, J.A. Maybin, G.M. Armstrong // *Physiol. Rev.* – 2020. – Vol. 100. – P. 1149-1179.
61. Dawodu, O.O. An audit of endometrial hyperplasias at the Lagos university teaching hospital / O.O. Dawodu, N.Z. Ikeri, A.A. Banjo // *Niger. J. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 20, № 9. – P. 1074-1078.
62. Development of quality indicators for the care of women with abnormal uterine bleeding by primary care providers in the veterans health administration / D.L. Washington, M. Danz, L. Jackson [et al.] // *Women's Health Issues.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 144-152.
63. Direct transport of progesterone from vagina to uterus / E. Cicinelli, D.D. Ziegler, C. Bulletti [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 95, № 3. – P. 403-406.

64. Disorders of folliculogenesis are associated with abnormal expression of peripheral benzodiazepine receptors in granulosa cells / E.A. Pozhilenkova, A.B. Salmina, M.V. Yamanova [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 145, № 1. – P. 29-32.
65. Edwards, A.J. Adolescent contraception in the emergency department: abnormal uterine bleeding and beyond / A.J. Edwards, R.L. Williams // *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 54-62.
66. Effect of endometrial receptivity on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcome in HUSM / E.M. Zon, A. Ibrahim, R.A. Rahim [et al.] // *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – Vol. 4, №2. – P. 75-80.
67. Effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on persistent thin endometrium in frozen embryo transfer (FET) cycles / K. Mishra, S. Choudhary, U. Sharma [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2016. – Vol. 66, № 1. – P. 407-411.
68. Effects of intramuscular and vaginal progesterone supplementation on frozen-thawed embryo transfer / L. Jiang, Z.Y. Luo, G.M. Hao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9. – P. 1-5.
69. Elomina, K. 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 / K. Elomina, M. C. Cagampan // *PJP.* – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. 6-11.
70. Endometrial cytology as a method to improve the accuracy of diagnosis of endometrial cancer: case report and meta-analysis / Q. Wang, Q. Wang, L. Zhao [et al.] // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 256, № 9. – P. 380-387.
71. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis / A. Raffone, A. Travaglino, G. Saccone [et al.] // *Arc. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 229. – P. 1233-1242.

72. Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review / G.D. Constantine, S. Graham, K. Lapane [et al.] // *Menopause*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 800-807.
73. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development / A. Dawson, M.L. Fernandez, M. Anglesio [et al.] // *E Cancer*. – 2018. – Vol. 25, № 12. – P. 217-232.
74. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic nonspecific endometritis / K. Mishra, N. Wadhwa, K. Guleria [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2008. – Vol. 34, № 3. – P. 371-378.
75. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma / N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergot [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2020. – Vol. 31. – P. 12-39.
76. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, №1 – P. 16-41.
77. Evidence reviews for management heavy menstrual bleeding / The Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. – London: NICE, 2018. – 231 p.
78. Expression of cannabinoid receptors in myometrium and its correlation with dysmenorrhea in adenomyosis / X. Shen, H. Duan, S. Wang [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 26, № 12. – P. 1618-1625.
79. Female contraception: options for specific high-risk groups / A. Daniilidis, F. Gkrozou, P. Papandreou [et al.] // *Eur. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. 134-148.
80. Fraser, I.S. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding / I.S. Fraser, S. Langham, K. Uhl-Hochgraeber // *Expert. Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 179-189.
81. George, L.K. Immunohistochemical staining methods: pathology / L.K. George, Lars Rudbeck. – Dako, 2011. – 228 p.

82. Golwilkar, V.A. Endometrial estrogen and progesterone receptors in infertility and abnormal uterine bleeding / V.A. Golwilkar, M.V. Jadhav, N.V. Kadgi // Arch. Cytol. Histopathol. Res. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 7-12.
83. Gordts, S. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis / S. Gordts, G. Grimbizis, R. Campo // Fertil. Steril. – 2018. – Vol. 109, № 3. – P. 380-388.
84. Greep, R.O. Pseudopregnancies from electrical stimulation of the cervix in the diestrus / R.O. Greep, F.L. Hisaw // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1938. – Vol. 39, № 2. – P. 359-360.
85. Heavy menstrual bleeding: assessment and management (NG88) / National Institute for Health and Care Excellence. – London: NICE, 2018. – 36 p.
86. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management/ I. Sriprasert, T. Pakrashi, T. Kimbleet [et al.] // Medicine Contracep. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 1-8.
87. Heavy menstrual bleeding (update) B: Evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding / The Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. – London: NICE, 2018. – 336 p.
88. Hormonal mechanisms regulating follicular wave dynamics I: Comparison of follicle growth profiles under different physiological conditions in heifers / V.E. Gomez-León, O.J. Ginther, E.R. Araujo et al. // Theriogenology. – 2019. – Vol. 123. – P. 194-201.
89. Hormones and endometrial carcinogenesis / A. Kamal, N. Tempest, C. Parkes [et al.] // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2016. – Vol. 25, №2. – P. 1-12.
90. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena(R) for heavy menstrual bleeding: A systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis / S. Bhattacharya, L.J. Middleton, A. Tsourapas [et al.] // Health Technol. Assess. – 2011. – Vol. 15, № 19. – P. 1-252.
91. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives / S.G.

- Vitale, G. Riemma, J. Carugno [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 562-571.
92. Icaritin inhibits decidualization of endometrial stromal cells / A. Le, Z. H. Wang, X. Y. Dai [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 5949-5955.
93. Imaging for polyps and leiomyomas in women with abnormal uterine bleeding: A systematic review / S. Maheux-Lacroix, F. Li, P.Y. Laberge [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 128, № 6. – P. 1425-1436.
94. Importance of transvaginal elastography in the diagnosis of uterine fibroids and adenomyosis / M.L. Frank, S.D. Schafer, M. Mollers [et al.] // *Ultraschall. Med.* – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 373-378.
95. Interobserver agreement in the study of 2D and 3D sonographic criteria for adenomyosis / J.M. Puente, J.A. Aicazar, P. Martinez-Ten [et al.] // *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 211-215.
96. Kadir, R.A. Inherited bleeding disorders in women / R.A. Kadir. – London: Wiley- Blackwell, 2019. – 264 p.
97. Kim, M.J. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women / M.J. Kim, J.J. Kim, S.M. Kim // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59, № 3. – P. 192-200.
98. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial / M.M. Shaaban, M. Khairy, A.M.A. Sabra [et al.] // *Contraception.* – 2016. – Vol. 104, № 3. – P. 1-7.
99. Li, D. Pattern recognition receptors in health and diseases / D. Li, M. Wu // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2021. – Vol. 291. – P. 1-24.
100. Low-dose LNG-IUS as therapy for endometrial hyperplasia. A prospective cohort pilot study / E.T. Sletten, M. Arnes, A.B. Vereide [et al.] // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38. – P. 2883-2889.

101. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Birmingham: NICE, 2021. – 30 p.
102. Marnach, M.L. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding / M.L. Marnach, S.K. Laughlin-Tommaso // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94, № 2. – P. 326-335.
103. Maswime, S. Causes and avoidable factors in maternal death due to cesarean-related hemorrhage in South Africa / S. Maswime, E. Buchmann // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2016. – Vol. 134, № 3. – P. 320-323.
104. Menstruation: science and society / H.O.D. Critchley, E. Babayev, S.E. Bulun [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 223, № 5. – P. 624-664.
105. Miller, F.H. Imaging of the reproductive age female / F.H. Miller. – Philadelphia: Elsevier, 2022. – 461 p.
106. Munro, M.G. Abnormal uterine bleeding / M.G. Munro. – Cambridge: Cambridge University Press, 2010. – 251 p.
107. Munro, M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years / M.G. Munro // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2017. – Vol. 40. – P. 3-22.
108. Munro, M.G. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN / M.G. Munro, H.O. Critchley, I.S. Fraser // BJOG. – 2017. – Vol. 124, № 2. – P. 185-189.
109. Munro, M.G. The flexible FIGO classification concept for underlying causes of abnormal uterine bleeding / M.G. Munro, H.O. Critchley, I.S. Fraser // Semin. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 29, № 5. – P. 391-399.
110. Munro, M.G. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M.G. Munro, H.O. Critchley, I.S. Fraser // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 143, № 3. – P. 393-408.

111. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H.O.D. Critchley, A. R.W. Williams [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 231-254.
112. New WHO classification of endometrial hyperplasias / G. Emons, M.W. Beckmann, D. Schmidt [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – Vol. 75, № 2. – P. 135-136.
113. Nucci, M.R. *Gynecology pathology* / M.R. Nucci, C. Parra-Herran. – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 1026 p.
114. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. 689.e1-689.e17.
115. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases / P. Capmas, A. G. Pourcelot, E. Giral [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 445-450.
116. Pandey, J. Premalignant lesions of the endometrium / J. Pandey, S. Yonder // *Europe PMC* – 2022. – № 25. – P. 4
117. Polis, C.B. There might be blood: a scoping review on women's responses to contraceptive-induced menstrual bleeding changes / C.B. Polis, R. Hussain, A. Berry // *Reprod. Health.* – 2018. – Vol. 14, № 15. – P. 1142-1149.
118. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey / I.S. Fraser, D. Mansour, C. Breymann [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 128, № 3. – P. 196-200.
119. Prostanoid receptors / L. Clapp, M. Giembycz, A. Heinemann [et al.] // *IUPHAR BPS Guide Pharm. CITE.* – 2021. – №2. – P. 1-38.
120. Protective effect of hydroxytyrosol on LPS-Induced inflammation and oxidative stress in bovine endometrial epithelial cell line / E. Gugliandolo, R. Fusco, P. Licato [et al.] // *Vet. Sci.* – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 161-168.
121. Rate of significant endometrial pathology in women at low risk for endometrial hyperplasia or cancer presenting with abnormal uterine bleeding / P. Sattanakho, P. Kleebkaow, U. Sangkomkumhang [et al.] // *Pragmat. Obs. Res.* – 2020. – Vol. 11. – P. 13-18.

122. Reasons for rejecting hormonal contraception in Western countries: A systematic review / M.L. Guen, C. Schantz, A. Régnier-Loilierb [et al.] // *Soc. Sci. Med.* – 2021. – Vol. 284, № 19. – P. 1-13.
123. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies / J.V. Lacey, L. Mutter, B.M. Ronnett [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 33-37.
124. Robboy's pathology of the female reproductive tract / S.J. Robboy, G. Mutter, J. Prat [et al.] – Hardcover: Churchill Livingstone, 2009. – 1104 p.
125. Rocha-Junior, C. Progesterone receptor B (PGR-B) is partially methylated in eutopic endometrium from infertile women with endometriosis / C. Rocha-Junior, M. Da Broi, C. Miranda-Furtado // *Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 26. – P. 1568-1574.
126. Schneider, A.S. Pathology / A.S. Schneider, Ph. A. Szanto. – Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2014. – 474 p.
127. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding // *Am. Col. Obst. Gyn.* – 2019. – Vol. 134, № 785. – P. 71-83.
128. Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC): Current clinical practice in The Netherlands / C. Slaager, W. Hofhuis, P. Ewing-Graham [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 265. – P. 25-29.
129. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention / J.W. Carlson, A. Miron, E.A. Jarboe [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 215-225.
130. Stalnaker, M.L. How to identify and localize IUDs on ultrasound / M.L. Stalnaker, A.M. Kaunitz // *OBG Manag.* – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 38, 40-42, 44.

131. Subdivision of IIIC stage for endometrioid carcinoma to better predict prognosis and treatment guidance / L. Wen, Y. Zhang, S. Chen [et al.] // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1-12.
132. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: A consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group / T. Van den Bosch, M. Dueholm, F.P. Leone [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 46, № 3. – P. 284-298.
133. Teruya, J. Management of bleeding patients / J. Teruya. – Switzerland: Springer Cham, 2021. – 363 p.
134. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, №5 – P. 126-129.
135. The Significance of p53 and estrogen expression in endometrial hyperplasias and endometrioid carcinomas: How should we evaluate immunohistochemistry? / N. Sahin, A.N. Akatli, N. Akpolar [et al.] // *Clin. Oncol. Res.* – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 1-4.
136. The value of hysteroscopic biopsy in the diagnosis of endometrial polyps / D. Spadoto-Dias, F. N. Bueloni-Dias, L. V. Elias [et al.] // *Women's Health* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 412-419.
137. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J.J. Kim, D.M. Benbrook [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 1-8.
138. Tomic, V. Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support / V. Tomic, J. Tomic, D.Z. Klaic // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 12. – P. 1010-1013.
139. Transvaginal elastosonography as an imaging technique for diagnosing adenomyosis / X. Liu, D. Ding, Y. Ren [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 498-514.

140. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: Systematic review and meta - analysis / M.P. Andres, G.M. Borrelli, J. Ribeiro [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 257-264.
141. Tulandi, T. Emerging manifestations of cesarean scar defect in reproductive-aged women / T. Tulandi, A. Cohen // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 893-902.
142. Two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography for diagnosis of adenomyosis of the inner myometrium / C. K. Rasmussen, E.S. Hansen, E. Ernst [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 750-760.
143. Update on the management of abnormal uterine bleeding / Y. Levy-Zauberman, A.G. Pourcelot, P. Capmas [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 46, № 8. – P. 613-622.
144. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health / Varsha Jain, R.R. Chodankar, J.A. Maybin [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 18. – P. 290–308.
145. Vaginal (Crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: a large prospective trial / K.M. Silverberg, T.C. Vaughn, L.J. Hansard [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97, № 2. – P. 344-348.
146. What do we know about classical and non-classical progesterone receptors in the human female reproductive tract? A review / Y. Medina-Laver, C. Rodrigues-Valera, S. Salsano [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 20. – P. 1438-1446.
147. Whitaker, L. Abnormal uterine bleeding / L. Whitaker, H.O. Critchley // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 54-65.
148. Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology / ed. by J.F. Strauss III, R.L. Barbieri, A.R. Gargiulo. – Philadelphia: Elsevier, 2019. – 1006 p.