

# КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.С.Пулатова.<sup>1</sup>, М.А.Гофур-Ахунув.<sup>2</sup>, Я.С.Мамадалиева.<sup>3</sup>, А.Б.Йигиталиев.<sup>4</sup>, Г.Э.Латифжонова.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ферганский областной филиал Республиканский Специализированный Научно-практический  
Медицинский Центр Онкологии и Радиологии МЗ РУз,

<sup>2,3</sup>Центр развития профессиональных квалификации медицинских работников,

<sup>4,5</sup>Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Для цитирования: © Пулатова Н.С., Гофур-Ахунув М.А., Мамадалиева Я.С., Йигиталиев А.Б., Латифжонова Г.Э.

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).ЖКМП.-2023.-Т.4.-№4.-С

Поступила: 05.09.2023

Одобрена: 07.09.2023

Принята к печати: 05.12.2023

**Аннотация:** В последние несколько лет отмечается рост частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы у женщин, среди которых особое место занимает атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Особенности клинической манифестации данного заболевания, высокая распространённость, рецидивирующее течение, снижение репродуктивной функции и высокий риск малигнизации отражают актуальность проблемы, профилактики и повышения эффективности лечения гиперпластических процессов эндометрия.

**Ключевые слова:** атипичная гиперплазия эндометрия, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, ультразвуковое исследование, злокачественные опухоли, репродуктивная система, маточное кровотечение.

## АТИПИК ENDOMETRIAL GIPERPLAZIYANING KOMPLEKS DIAGNOSTIKASI (ADBIYOTLAR TAHLILI)

N.S.Pulatova.<sup>1</sup>, M.A.Gofur-Axunov.<sup>2</sup>, Y.S.Mamadaliyeva.<sup>3</sup>, A.B.Yigitaliyev.<sup>4</sup>, G.E.Latifjonova.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya  
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg'ona viloyati filiali,

<sup>2,3</sup>Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi,

<sup>4,5</sup>Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti.

Izoh: © Pulatova N.S., Gofur-Axunov M.A., Mamadaliyeva Ya.C., Yigitaliyev A.B., Latifjonova G.E

АТИПИК ENDOMETRIAL GIPERPLAZIYANING KOMPLEKS DIAGNOSTIKASI (ADBIYOTLAR TAHLILI).KPTJ.-2023-N.4.-№4-M

Qabul qilindi: 05.09.2023

Ko'rib chiqildi: 07.09.2023

Nashrga tayyorlandi: 05.12.2023

**Annotatsiya:** So'nggi bir necha yil ichida ayollarda reproduktiv tizimning giperplastik jarayonlarining chastotasi ortib bormoqda, ular orasida atipik endometriyal giperplaziya (AEG) alohida o'rin tutadi. Ushbu kasallikning klinik ko'rinishining xususiyatlari, yuqori tarqalishi, takroriy kursi, reproduktiv funktsiyaning pasayishi va malignizatsiya xavfi yuqoriligi muammoning dolzarbligini, endometriyal giperplastik jarayonlarni davolashning oldini olish va samaradorligini oshirishni aks ettiradi.

**Kalit so'zlar:** atipik endometriyal giperplaziya, endometriyal giperplaziya, endometrium saratoni, ultratovush tekshiruv, xavfli o'smalar, reproduktiv tizim, bachadondan qon ketish.

## COMPLEX DIAGNOSTICS OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (REVIEW OF LITERATURE)

N.S.Pulatova.<sup>1</sup>, M.A.Gofur-Akhunov.<sup>2</sup>, Y.S.Mamadaliyeva.<sup>3</sup>, A.B.Yigitaliyev.<sup>4</sup>, G.E.Latifzhonova.

<sup>1</sup>Fergana regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and  
Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan,

<sup>2,3</sup>Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Department of Oncology,

<sup>4,5</sup>Fergana Medical Institute of Public Health.

For situation: © Pulatova N.S., Gofur-Akhunov M.A., Mamadaliyeva Y.S., Yigitaliyev A.B., Latifzhonova G.E.

COMPLEX DIAGNOSTICS OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (REVIEW OF LITERATURE).JCPM.-2023.P.4.№4-A

Received: 05.09.2023

Revised: 07.09.2023

Accepted: 05.12.2023

**Annotation:** In the last few years, there has been an increase in the frequency of hyperplastic processes of the reproductive system in women, among which atypical endometrial hyperplasia (AHE) occupies a special place. Features of the clinical manifestation of this disease, high prevalence, recurrent course, decreased reproductive function and high risk of malignancy reflect the urgency of the problem, prevention and improvement of the effectiveness of treatment of endometrial hyperplastic processes.

**Keywords:** atypical endometrial hyperplasia, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, ultrasound, malignant tumors, reproductive system, uterine bleeding.

В последние годы литературе проводится дискуссия по определению связи гиперплазии эндометрия, особенно при наличии атипии, с развитием рака эндометрия. По данным Е.М. Вихляевой, гиперплазия эндометрия трансформируется в рак эндометрия в 5–15% случаев 2 - 18 лет [1]. По данным других авторов, риск малигнизации гиперплазии эндометрия без морфологических признаков атипии оказался столь небольшим (1–4,3%), что это дало основание отнести ее к фоновым, а не предраковым состояниям эндометрия, в то же время частота перехода атипической гиперплазии эндометрия в рак эндометрия Атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – это утолщение слизистой оболочки, в которой происходит пролиферация тканей внутреннего слоя матки. Этот процесс сопровождается морфофункциональными изменениями клеток, в результате чего происходит патологическое разрастание функционального слоя матки. В итоге в тканях железистого эпителия происходят глубокие изменения, чего нельзя сказать о стромальной структуре клеток.

Расширение понятия «предрак эндометрия» с включением в него помимо атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и других его патологических изменений (железисто-кистозная гиперплазия, полипоз), возникающих на фоне выраженных эндокринно-обменных нарушений, представляет определенный научный интерес и стимулирует поиск широкого спектра гипотетических механизмов патогенеза и путей профилактики предрака и рака эндометрия (РЭ). Однако такое расширение представления о предраке эндометрия не может быть эквивалентом нозологического диагноза, который предполагает четко определенный морфологический субстрат патологического процесса и конкретную лечебную тактику. Решающим методом дифференциальной диагностики гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) является его гистологическое исследование в материале, полученном при диагностическом выскабливании, аспирационной биопсии, и в операционном материале. Анализируя очаг патологически измененного эндометрия, врач-морфолог оценивает все особенности его строения, характерные для каждого вида ГППЭ. Все эти признаки описаны и систематизиро-

ваны в современной классификации ВОЗ (1994) [2]. Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются одними из наиболее частых в структуре онкологической заболеваемости женщин. Из них рак эндометрия по своей распространенности стабильно занимает второе место после злокачественных новообразований молочной железы [3]. Несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев (75 %) рак эндометрия диагностируется на ранней стадии и пятилетняя выживаемость составляет около 90 %, в настоящее время наблюдаются неблагоприятные тенденции роста заболеваемости среди пациенток репродуктивного возраста (более 25 % от общего количества больных) [4]. Наиболее эффективный способ предупреждения рака эндометрия – это ранняя диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия [5]. Проблема гиперплазии эндометрия весьма актуальна среди ученых и врачей, потому как, классификация и диагностика заболевания остаются дискуссионными. Они обусловлены морфологической верификацией гиперплазии эндометрия. До настоящего времени наиболее распространенной и приемлемой для отечественных морфологов и гинекологов являлась Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10), согласно которому выделяют следующие виды гиперплазии эндометрия: N84.0. Полип тела матки.

N85.0. Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полиповидная.

N85.1. Аденоматозная гиперплазия эндометрия.

**Гиперплазия эндометрия атипичная.** При атипической гиперплазии риск развития рака эндометрия наиболее высок. В исследовании случайный контроль, проведенном у 7947 женщин с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» выявлено, что суммарный риск развития рака эндометрия у них в ближайшие 4 года составляет 8% (95% ДИ 1,31—14,6), при наблюдении в течение 9 лет риск увеличивается до 12,4% (95% ДИ 3,0—20,8), а по прошествии 19 лет достигает 27,5% (95% ДИ 8,6—42,5) [6]. У женщин с атипической гиперплазией, подвергшихся гистерэктомии, карцинома эндометрия была диагностирована в 43% случаев. Ввиду имеющегося риска базального рака эндометрия у женщин

с атипической гиперплазией эндометрия и высокой вероятностью злокачественной трансформации атипического гиперпластического процесса эндометрия в целом, проведение гистерэктомии является оправданным.

Инсулиноподобный фактор роста считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы. Развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе ИФР, проявляющимся повышенным содержанием ИФР-1 (рецептора 1-го типа) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами без метаболического синдрома. Между стимуляцией экспрессии ИФР и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. ИФР действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [7]. Инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИФР – 1) и ТФР участвуют в процессе роста клеток эндометрия и их дифференцировки. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), обладающий ангиогенной активностью, способствует образованию сосудов, т.е. стимулирует неоангиогенез в эндометрии. Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза (Fas-зависимый) в патогенезе ГПЭ. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Отмечается наиболее высокий уровень Fas в тканях АГЭ и аденокарциномы по сравнению с тканями простой ГЭ и нормальным эндометрием. Формирование ГЭ сопровождается локальной активацией фактора некроза опухоли (ФНО) (Tumor necrosis factor alpha TNF $\alpha$ ), причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой ГЭ к сложной и достигает максимального уровня у пациенток со сложной АГЭ.

В настоящее время установлено, что тканевой гомеостаз эндометриальной ткани обусловлен сбалансированными процессами пролиферации и апоптоза. Одним из основных этиопатогенетических механизмов развития гиперпластических процессов эндометрия является гиперэстрогения. Абсолютная гиперэстрогения обусловлена повышенной продукцией эстрогенов персистирующим фол-

ликулом, фолликулярной кистой или опухолью [8]. Относительная гиперэстрогения развивается при синдроме поликистозных яичников, атрезии фолликулов. Высокая распространенность гиперплазии эндометрия у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников, обусловлена влиянием эстрогенов на клетки эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона и снижении окисления кортизола [9]. В качестве основных признаков атипической гиперплазии эндометрия выделены цитологическая атипия, преимущественно с ядерными изменениями, и отсутствие стромальной инвазии, свойственной аденокарциноме. Атипическую железистую гиперплазию эндометрия при исследовании соскобов сложно отличить от высокодифференцированных форм рака эндометрия. Поскольку для железистого рака характерен рост вместе с базальными мембранами, особенно трудно бывает выявить наличие инвазии, даже при импрегнации желез по Футу или при использовании иммуногистохимических методов. Это обстоятельство делает необходимым поиск новых морфологических критериев дифференциальной диагностики опухолей эндометрия.

В последние годы широко используются исследования для иммуногистохимического исследования показатели экспрессии ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p 53, E-cadherin. Проведены анализ результатов иммуногистохимического исследования, выявлена корреляционную связь между показателями экспрессии ER, PR, Ki-67, Bcl-2, p 53, E-cadherin и временем достижения атрофии эндометрия. Прямая корреляционная связь отмечалась в отношении экспрессии Ki-67, Bcl-2, p 53, обратная корреляционная связь наблюдалась относительно экспрессии E-cadherin. Статистически значимых результатов значений экспрессии ER, PR на время достижения атрофии эндометрия мы не выявили ( $p > 0,05$ ). Показатели экспрессии маркера пролиферации (Ki-67), маркера апоптоза (Bcl-2), маркера регуляции клеточного цикла (p 53) при ВДА в два раза превышали показатели экспрессии данных маркеров при АГЭ. На фоне проводимого лечения значения экспрессии исследуемых маркеров снижались в 10–12 раз [10].

Таким образом, комбинированное гормональное лечение влияет только на процессы регуляции клеточного цикла и апоптоза.

1. Риск развития атипичной гиперплазии/неоплазии эндометрия повышается с возрастом у женщин в период перименопаузы и постменопаузы.

2. Наличие анамнестических данных о менометроррагии, а также кровотечениях в постменопаузе является дополнительным клиническим фактором для диагностики атипичных форм гиперплазий и РЭ.

3. Выявление маркеров аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста повышает качество диагностики неоплазий и ГПЭ с высоким потенциалом злокачественности.

4. Наибольшая встречаемость маркеров RASSF1 и p16 у пациентов с атипичной ГПЭ определяет их основную роль в диагностике данных состояний [11].

Молекулярно-биологическими прогностически неблагоприятными факторами развития неоплазии являются: высокая пролиферативная активность стромального компонента (Ki-67), угнетение процесса апоптоза (гиперэкспрессия белков ингибитора апоптоза сурвивина и Bcl-2), активация ангиогенеза (высокая экспрессия VEGF), усиленное склерообразование (продукция и накопление TGFβ1, фибронектин, LOX). Эти молекулярно-биологические особенности были характерны для пациенток с атипичной гиперплазией эндометрия и при сочетании ГЭ с хроническим воспалительным процессом.

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гистогенеза и органогенеза гормонально-зависимых структур и формированию гиперплазии эндометрия. Существенная роль в развитии ГПЭ принадлежит биологическим процессам, которые обуславливают переход нормальных клеток эндометрия в трансформированные. К таким процессам относят: гормон независимую пролиферацию, индуцируемую полипептидными ростовыми факторами, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неоангиогенез, а также нарушение иммунного статуса [12].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов апоптоза между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Так, Atasoy P. с соавт. выявили наиболее высокий уровень Fas в тканях комплексной гиперплазии эндометрия и аденокарциномы по сравнению с тканями простой гиперплазии эндометрия и нормальным эндометрием. В работе Коваленко Е.П. с соавторами [13] установлено, что формирование гиперплазий эндометрия сопровождается локальной активацией TNFα, причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой гиперплазии к комплексной и достигает максимального уровня у пациенток с комплексной атипичной гиперплазией.

На сегодняшний день существует 2 теории злокачественной трансформации ГЭ. Первая теория малигнизации описывает последовательный процесс перехода из состояния ГЭ к ее атипичной форме и непосредственно к РЭ [5]. Вторая теория включает 2 пути, по которым может пойти эндометриальная клетка под воздействием повышенного количества эстрогенов: «путь гиперплазии», вследствие которого развивается доброкачественная ГЭ, и «путь неоплазии», исходом которого является РЭ [14]. По рекомендациям ВОЗ 2020 г. основными (рекомендуемыми) диагностическими критериями ЭИН являются ИГХ-определение потери экспрессии PTEN, PAX2, наличие MSI [15]. По рекомендациям консенсуса ESMO-ESTRO-ESGO 2016 г. ИГХ-оценка PTEN и PAX2 рекомендована для дифференцировки ЭИН от доброкачественных изменений эндометрия, мимикрирующих под атипию.

Другие маркеры — MLH1 и ARID1A — также могут быть использованы с этой целью [16]. В российских клинических рекомендациях не выделены показания к проведению ИГХ-исследования при ГЭ. При построении логистических регрессий Ki-67 был выбран системой как основа классификационной модели при дифференциальной диагностике ЭИН и РЭ, однако сила регрессии составила только 70 % и охват модели — 32 % случаев (см. табл. 3), а при дифференциальной диагностике

ГЭ и РЭ Ki-67 вошел в панель маркеров совместно с PTEN (сила классификационной регрессии составила 88 % при охвате 75 % случаев) [17].

- Существуют различные методы забора эндометрия для его дальнейшего морфологического исследования. Метаанализ F.P. Dijkhuizen и соавт. (2000), включивший 39 исследований (7914 пациенток), выявил, что наиболее чувствительным для диагностики ГЭ и РЭ является пайпель-аспирация эндометрия [18]. Чувствительность метода составляет 91 и 99,6% для выявления РЭ соответственно в пре- и в постменопаузе, и 81% - для выявления АГЭ. Наблюдение за состоянием эндометрия с применением офисной гистероскопии и прицельной биопсии при АГЭ рекомендуется с интервалом в 3-6 мес, после терапии прогестинами или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), с двумя последовательными отрицательными результатами биопсий. Однако длительность наблюдения может увеличиваться в зависимости от наличия факторов риска и клинических проявлений рецидива аномального маточного кровотечения [19, 20].

Классификация АГ основана на характере структурных изменений в слизистой. Так, Б.И.Железнов [21] выделяет следующие формы АГ эндометрия: **АГ функционального и (или) базального слоев:**

- *нерезкая форма предраковых изменений;*
- *выраженная форма предраковых изменений;*
- *очаговый аденоматоз в железистой (железисто-кистозной) и базальной гиперплазии, полипах, диспластическом, гипопластическом, атрофическом и малоизмененном функциональном и (или) базальном слоях эндометрия.*

#### **аденоматозные полипы:**

- *нерезкая форма предраковых изменений;*
- *выраженная форма предраковых изменений.*

В 2014 г. ВОЗ упростила классификацию гиперплазии эндометрия и предложила две категории, основанные на наличии цитологической атипии: гиперплазия без атипии и атипическая гиперплазия /эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия [22]. При первой форме АГЭ в качестве основного характера процесса можно отметить увеличение клеток, избыточное их количество без изменений слизистой оболочки. При второй форме АГЭ обра-

зуются особые железистые клетки, способствующие появлению особых структур, которые невозможно встретить в эндометрии нормальной матки.

Эти атипические клетки можно наблюдать на всем протяжении внутреннего слоя матки (диффузная форма). У больных с полипозом матки обнаруживаются участки аденоматозных клеток, в результате чего происходит деграция капилляров. Гиперплазия эндометрия может быть классифицирована как простая и комплексная, а также с или без атипии. Простая гиперплазия имеет более благоприятный прогноз по сравнению с комплексной гиперплазией. Атипическая гиперплазия эндометрия, особенно комплексная, считается предраковым состоянием, и риск развития рака эндометрия при этом возрастает в несколько раз [Trimble, C.L., и Kauderer, J., 2015]. Полипы эндометрия также являются гиперпластическим процессом и представляют собой локальное утолщение слизистой оболочки матки. Они могут быть доброкачественными или злокачественными, и в некоторых случаях могут быть ассоциированы с раком эндометрия. С учетом современных представлений молекулярно-генетических механизмов формирования новообразований эндометрия ВОЗ (2014) была предложена новая классификация. Она включила две категории гиперплазии эндометрия и результаты генетических исследований. Новая классификация упростила классификацию гиперплазии эндометрия и предложила категории, основанные на цитологической картине гиперплазии эндометрия (без атипии и с атипией) [23]:

1. *Гиперплазия без атипии.*
2. *Атипическая гиперплазия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия.*

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла новую классификацию гиперпластических процессов эндометрия, подтвердив ее редакцией 2020 г. [15, 24]. Бинарная классификация подразделяет ГЭ на 2 категории, исходя из патогенеза этих заболеваний и рисков малигнизации. Первая категория — эндометриальная гиперплазия без атипии. Данный вид ГЭ возникает в связи с избыточным воздействием эстрогена и представляет собой нарушение соотношения стромы и желез в сторону увеличения железистого компонента без

атипических клеточных изменений. Риски прогрессирования в эндометриоидную аденокарциному эндометрия (РЭ) практически сведены к нулю и составляют, по разным данным, 1-5 % [15]. Вторая категория представлена впервые введенным и теперь рекомендуемым к применению термином «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН), или эндометриальная атипическая гиперплазия». Фактором риска развития данного состояния также является гиперэстрогения, однако, в отличие от ГЭ без атипии, ЭИН возникает вследствие накопления генетических мутаций, что приводит к клеточной атипии. ЭИН является истинным предраком с риском малигнизации до 40 % в течение 1-5 лет [25]. Диагноз атипической гиперплазии эндометрия установлен на основании данных УЗИ, гистероскопии, подтвержден гистологически. Материал для исследования получен в результате диагностической гистероскопии с последующим выскабливанием слизистой матки. Ранее более половины обследованных женщин – 33 (50,8%) подвергались диагностическому выскабливанию слизистой матки от 1 до 3 раз по поводу нарушения менструального цикла и маточных кровотечений [26]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование — скрининговый высокоинформативный метод диагностики половых органов, его информативность в диагностике ГЭ колеблется от 60% до 93,3% [27]. Спорные результаты дифференциальной диагностики ГЭ и рака тела матки дает использование цветового картирования и спектральной доплерографии [28]. В исследованиях описано, что наибольшее диагностическое значение имеет определение скорости кровотока, что позволяет дифференцировать рак эндометрия и ГЭ в 97% случаев. Другие показатели доплерографии: индекс резистентности и индекс пульсации, — оказались менее информативными [29].

Из инструментальных исследований гистероскопию считают наиболее информативным методом диагностики состояния полости матки и эндометрия. Визуальный осмотр полости матки позволяет с большой точностью обнаружить внутриматочную патологию, провести топическую диагностику и, при необходимости, прицельную биопсию или хирургическое вмешательство в пределах полости матки.

Гистероскопия необходима как перед выскабливанием слизистой полости матки для верификации характера локализации патологического очага, так и с целью контроля тщательности проведенного вмешательства. Даже опытным гинекологам при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки без гистероскопии в 43—96% наблюдений не удается удалить полностью или диагностировать патологический субстрат в матке. Информативность гистероскопии в диагностике ГЭ, по данным разных исследователей, составляет 63—97,3%. Ложноположительные результаты чаще встречаются в репродуктивном возрасте, чем в постменопаузе, и составляют 42 и 28% соответственно [30].

Принципиально важным отличием атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) от гиперплазии эндометрия без признаков атипии является нарушение тканевой дифференцировки. В целом гистологическая картина АГЭ характеризуется структурной перестройкой и более интенсивной пролиферацией желез. При простой АГЭ происходит обильное разрастание извитых желез, имеющих причудливую форму (на косых срезах напоминают картину «железа в железе»). Железистый эпителий с признаками повышенной митотической активности. Сложная АГЭ отличается интенсивной пролиферацией желез с отчетливой атипией эпителия. Железистый эпителий многорядный, с признаками полиморфизма. Цитоплазма эпителиальных клеток увеличена в размерах, эозинофильна; ядра клеток также увеличены, бледные. Отчетливо идентифицируются глыбки хроматина и крупные ядрышки. При выраженной форме АГЭ увеличивается митотическая активность и возрастают количество и спектр патологических митозов. Подобная картина вызывает определенные затруднения в дифференциальной диагностике с аденокарциномой эндометрия [31].

Главным признаком АГЭ признана цитологическая атипия, которая включает в себя отсутствие полярности, увеличение ядер, их стратификацию и изменение формы, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, нерегулярные комплексы хроматина. Признаком, отличающим АГЭ от карциномы, является также отсутствие стромальной инвазии.

Эти признаки могут быть выражены в различной степени и наблюдаться на всём протяжении гиперплазированной слизистой или же на отдельных её участках [32]. Диагностика АГЭ основывается на гистологическом исследовании, задачей которого является оценка степени выраженности признаков атипии. По подсчётам зарубежных учёных, трансформация АГЭ в карциному эндометрия наблюдается в 8–30% случаев в течение 4 лет [33]. Поэтому если рассматривать АГЭ как предраковое состояние, оптимальным считается применение хирургического метода лечения в объёме экстирпации матки. Однако, так как число больных с АГЭ репродуктивного возраста неуклонно растёт, целесообразно применение органосохраняющих методов терапии. Для диагностики патологических изменений эндометрия широкое применение имеет трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ). На приборах с серой шкалой удается четко определять размеры так называемого М-эха, отображающего эндометрий. Однако ни увеличение М-эха, ни признаки неоднородности его структуры не позволяют достоверно определить характер патологических изменений эндометрия в пременопаузальном периоде, так как физиологические изменения эндометрия в течение менструального цикла довольно значительные. Ультразвуковое сканирование органов малого таза выполнялось всем пациенткам. Совпадение данных УЗИ и гистологического исследования эндометрия отмечено в 76,5% случаев при гиперплазии эндометрия и в 93,8% случаев при полипах эндометрия.

Однако методом выбора диагностики внутриматочной патологии у пациенток в период перименопаузы является гистероскопическое исследование [34]. Точность ультразвукового выявления гиперплазии эндометрия подтверждается в 86,4% случаев, полипов в 87,9%, рака эндометрия в 25% [35], точность морфологических методов колеблется от 69,3 до 93,2%. Часто гиперплазия эндометрия протекает бессимптомно и является «случайной находкой» при выявлении увеличения М-эхо при УЗИ, выполненном по другим показаниям, а также при обнаружении клеток эндометрия в мазках с шейки матки. В настоящий момент скрининговым методом в вы-

явлении патологии эндометрия является трансвагинальная эхография. Диагностическая ценность трансвагинальной эхографии при гиперплазии эндометрия, по данным различных авторов, колеблется от 78 до 100%. По данным Э.М. Ампиловой при эхографии точность выявления патологии эндометрия составила 92,2%. При этом правильная диагностика гиперплазии эндометрия оказалась возможной в 87,5% случаев, полипов – в 85,9%. Следует отметить разночтение при определении процента чувствительности и специфичности метода – от 72,2 до 82,2% и от 92,2 до 100% соответственно. И.Е. Мешкова и соавт. [36] доказали, что стандартные показатели эффективности (чувствительность, специфичность, точность) при трансабдоминальной эхографии рака эндометрия составили 79%, 76% и 78,6%, а при трансвагинальной – 91%, 66,7% и 87,8% соответственно. Также для диагностики патологии эндометрия применяется гистеросальпингография, ее эффективность в диагностике гиперпластических процессов составляет 52–85% [36]. Эффективность цитологического метода при начальных формах рака тела матки составляет лишь 32%, при неоднократном взятии материала эффективность повышается до 50% [37].

По данным Е.Г. Новиковой [36], результативность морфологического диагноза в репродуктивном возрасте составляет 47,6%, в пременопаузе 61,0%, в менопаузе 93,0%. Столь высокая частота и разнообразие ошибок при микроскопической диагностике атипичной гиперплазии эндометрия вызваны рядом обстоятельств. К их числу относят отсутствие в отечественной литературе четко сформулированных критериев этой патологии и обилие терминов, ее характеризующих, а также тот факт, что при выскабливании более чем у половины больных в соскоб попадает менее половины эндометрия [38]. Кроме того, именно в репродуктивном возрасте достаточно тяжело найти небольшой участок атипичной гиперплазии эндометрия или аденокарциномы на фоне активно функционирующего эндометрия. По данным И.В. Станоевича [39], сравнение гистероскопической картины и морфологического заключения о распространенности процесса не совпадало в 27,6% случаев, по данным Е.М. Вихляевой – в 13,6% [1].

Таким образом, диагностика при определении атипической гиперплазии эндометрии должно быть комплексная с использованием клинко-инструментальных методов и изучением гормонального структура больных с патологией эндометрия т.к. наиболее часто наблюдается диагностическая ошибка и многие женщины подвергаются хирургическому лечению, что наиболее часто проводили к нарушению репродуктивной функции женщин.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Руководство по эндокринной гинекологии. (Под редакцией Е.М. Вихляевой). М.: Мед. информ. агентство, 2002. С. 421, 688, 699.
2. Биштави А.Х., Горных О.А., Каниболоцкий А.А., Табакман Ю.Ю., and Манухин И.Б.. "Компьютерная морфометрия: опыт изучения клинической значимости при предраке эндометрия" Опухоли женской репродуктивной системы, no. 1, 2014, pp. 74-77.
3. Arem H., Irwin M.L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review // Int J Obes (Lond). – 2013. –Vol. 37 (5). – P. 634–9.
4. Win A.K., Reece J.C., Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 89–98.
5. Binder P.S., Mutch D.G. Update on prognostic markers for endometrial cancer // Womens Health (Lond Engl). – 2014. – Vol. 10 (3). – P. 277–88.
6. Lacey J.V. Jr, Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 788-92.
7. Laursen, K.S. Regulation of insulin like growth factor (JGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of JGF binding protein – 4 and – 5/ K.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 10. – P. 1243-1247.
8. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J. Gynecol. Oncol. 2016; 27(1): e8.
9. Qi J., Wang W., Zhu Q., He Y., Lu Y., Wang Y. et al. Local cortisol elevation contributes to endometrial insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018; 103 (7): 2457–67.
10. Ahmed R.H. Ahmed, Eman M.S. Muhammad. E-cadherin and CD 10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions // J Egypt Nation Can Inst. — 2014. — Vol. 26. — № 4. — P. 211–217.
11. И.В.Тихоновская и др. / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2013, т. 12, №6, с. 25–29.



12. Ищенко А.И. Доброкачественные заболевания матки: социальные аспекты проблемы / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Станоевич // *Врач*. 2008. -№8. – С. 14-16.
13. Коваленко Е.П., Татарчук Т.Ф., Кубышкин А.В. Т.Г. Филоненко Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов // *Здоровье женщины*.-2011.-№7(68).-С.142-146.
14. Ferenczy A., Gelfand M.M. Гинекология по Эмилию Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М.: Практика, 2002. С. 267.
15. Lokuhetty D., White V. A., Watanabe R. Female Genital Tumours. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020.
16. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16–41.
17. Собивчак М.С., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Мухина М.С., and Каурцева А.С.. "ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ: ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ" Опухоли женской репродуктивной системы, vol. 18, no. 3, 2022, pp. 89-99.
18. Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brolmann H.A. et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia // *Cancer*. 2000. Vol. 89. P. 1765–1772.
19. Singh G., Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. 2021 Apr 13 // *StatPearls*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021.
20. Auclair M.-H., Yong P.J., Shannon S., Thurston J., Colgan T. (Terry) J., Sebastianelli A., et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2019. Vol. 41, N 12. P. 1789–1800..
21. Железнов Б.И. Некоторые итоги изучения проблемы предрака эндометрия. *Акушерство и гинекология* 1978; 1: 10–7.
22. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C.Y.R. World Health Organisation Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edn. — Lyon Fr Int Agency Res Cancer Press, 2014.
23. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D et al. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtsh Frauenheilk* 2015. - 75. - С. 135-136.
24. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WHO Classification of Tumours. 4th edn. 2014. No, 6.
25. Mutter G.L., Kauderer J., Baak J.P.A., Alberts D. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008;39:866–74.
26. Пушкарев В.А., Кулавский Е.В., Хуснутдинов Ш.М., and Мустафина Г.Т.. "Атипическая гиперплазия эндометрия (диагностика, клиника и лечение)" *Креативная хирургия и онкология*, no. 3, 2010, pp. 22-26.
27. McCormick B.A., Wilburn R.D., Thomas M.A. et al. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. — 2011. — Vol. 95, № 8. — P. 2625—2627.
28. Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. Doplerometriya in the diagnosis of endometrial hyperplastic processes // *Proc. Abstracts III All-Russian seminar “The reproductive potential of Russia: Kazan reading. Women’s health — the health of the nation”*. , Moscow: Publishing House of Journal Status Praesens, 2013. — P. 63—64.
29. Goldstein S.R. Modern evaluation of the endometrium // *Obstet Gynecol*. — 2010. — Vol. 116, № 1. — P. 168—176
30. Reproductive health: Manual guide / Ed. V.E. Radzinsky. — Moscow: People’s Friendship University of Russia, 2011.
31. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Пашков ВМ, Лебедев ВА. Доброкачественные заболевания матки. Изд-2-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
32. Пушкарев В.А., Кулаковский Е.В., Хуснутдинов Ш.М., Мустафина Г.Т. Атипическая гиперплазия эндометрия (диагностика, клиника и лечение). *Креативная хирургия и онкология*. 2004; (3): 22-6.
33. Слюсарева О.А. Доказано или нет? Современные представления о лечении гиперплазии эндометрия. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013; XX (2): 338-43.

34. Шапиевский, Б. М., Павлова, Е. А., Аракелов, С. Э., & Ордиянц, И. М. (2013). Роль биомолекулярных маркеров в диагностике гиперплазии эндометрия. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, (5), 88-92.

35. Гинекология от пубертата до постменопаузы. (Под редакцией Э.К. Айламазяна). М.: Медпресс-информ, 2007. С. 441.

36. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: Медицинское информационное агентство, 2005, С. 31, 35, 36, 43.

37. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. (Клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Москва. 2003. С. 9.

38. Лекции по онкогинекологии. (Под общей редакцией М.И. Давыдова). М.: МЕДпрессинформ, 2009. С. 226–227, 240.

39. Станоевич И.В. и др. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. С. 2, 7, 52–56.

#### Информация об авторх:

© ПУЛАТОВА Н.С.– Ферганский областной филиал Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии МЗ РУз., г.Фергана.

© ГОФУР-АХУНОВ М.А – Центр развития профессиональных квалификации медицинских работников, г.Ташкент.

© МАМАДАЛИЕВА Я.Ш. – Центр развития профессиональных квалификации медицинских работников, г.Ташкент.

© ЙИГИТАЛИЕВ А.Б. - Ферганский медицинский институт общественного здоровья, г.Фергана.

© ЛАТИФЖОНОВА Г.Э. - Ферганский медицинский институт общественного здоровья, г.Фергана.

#### Muallif haqida ma'lumot:

© PULATOVA N.S.-O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Farg'ona viloyati filiali, Farg'ona sh.

© GOFUR-AXUNOV M.A. – Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent sh.

© MAMADALIYEVA Y.S. – Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent sh.

© YIGITALIYEV A.B.– Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Farg'ona sh.

© LATIFJONOVA G.E. – Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti, Farg'ona sh.

#### Information about the authors:

© PULATOVA N.S. -Fergana regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan., Fergana.

© GOFUR-AKHUNOV M.A. – Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent.

© MAMADALIEVA Y.S. – Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent.

© YIGITALIEV A.B.– Fergana medical institute of public health, Fergana.

© LATIFZHONOVA G.E. –Fergana medical institute of public health, Fergana.