СВИРИДОВА НАТАЛИЯ ИВАНОВНА

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей **Ткаченко Людмила Владимировна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Леваков Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Балан Вера Ефимовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Овсянникова Тамара Викторовна

Ведущая организация: Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации				
Защита состоится «» 2018 г. в часов на заседании диссертационного совета Д208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.				
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1 и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.).				
Автореферат разослан «» 2018 года.				

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в период менопаузального перехода (ПМП) является одной из актуальных проблем гинекологии в связи с высокой распространенностью этой патологии у женщин данного возраста [М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, Леваков С.А., 2017, Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, 2012]. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией ГПЭ к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [Леваков С.А., 2016, В.Е. Радзинский, 2016, Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, 2015, Г.Е. Чернуха, 2013].

По данным обращаемости частота гиперплазии эндометрия (ГЭ) варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30%, существенно увеличиваясь к периоду возрастных гормональных перестроек [В.Е. Радзинский, 2016, М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2015, В.Е. Балан, 2015].

С современных позиций ГЭ рассматривается как полиэтиологический патологический процесс, развитию И прогрессированию которого ΜΟΓΥΤ способствовать множество разнообразных причин [O.B. Лысенко, 2014, И.О. Макаров, Т. В. Овсянникова, Н. А. Шешукова, 2011, Л.А. Озолиня 2013, А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, 2012, Г.Е. Чернуха, 2015, Berbic M., 2014, Crujeras A. B., 2014, Ozdemir S., Batmaz G., 2015]. Патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием системных процессов (нейроэндокринных, метаболических и иммунных) и локальных изменений (рецепторного статуса и генетического аппарата клеток эндометрия), а также участием биологически активных веществ, факторов роста, маркеров пролиферации и апоптоза и т.д.

Имея неодинаковую степень развития, ГПЭ нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия (РЭ) [Леваков С.А., Шешукова н.А., 2014, Г.Е. Чернуха, 2013]. Вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГЭ остается открытым [В.И. Киселев, 2011, А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, 2012]. По данным отечественных и зарубежных исследований, степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия и зависит, в первую очередь, от выраженности клеточного атипизма и в меньшей степени от возраста, состояния яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний и других факторов [М.Р. Думановская, Г.Е. Чернуха, 2013, Zhang Z.H., 2013]. Доказано, что гистопатологические и молекулярные изменения отражают возможный риск перехода ГЭ в РЭ.

Несмотря на то, что ГЭ рассматривается в качестве фактора риска или предшественника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно

небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем, накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки.

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные исследования, молекулярно-биологические механизмы развития ГЭ до конца не ясны. В настоящее время отсутствует единство во взглядах на пусковые патогенетические моменты пролиферативных процессов в эндометрии, что обуславливает эмпиричность лечебных мероприятий и отсутствие определенной тактики в лечении ГПЭ у женщин в ПМП, что не позволяет существенно снизить частоту данной патологии.

В настоящее время установлена тесная взаимосвязь репродуктивной и иммунной системы [Н.А. Гомболевская, 2013, А.Б. Полетаев, 2015, Kitaya T.G., 2013]. По данным ряда исследователей естественные аутоантитела (ауто-АТ), вступая во взаимодействие с молекулами собственного организма, обеспечивают участие иммунной системы в контроле и регуляции функций антигенно-молекулярного гомеостаза и вместе с макрофагами играют значимую роль в регуляции процессов апоптоза [Е.И. Басина, 2016, Р.С. Зайчик, 2013, А.Б. Полетаев, 2015]. Применение мультипараметрического анализа сывороточного содержания ориентированного на выявление вторичных иммунологических изменений, позволило расширить возможности диагностики и обосновать дифференцированный подход к лечению таких осложнений беременности, как невынашивание [М.А. Нюхнин, 2007, О.Ф. Серова, 2000], преэклампсия и эклампсия [Р.С. Замалеева, Н.А. Черепанова, 2007], послеродовые кровотечения [С.В. Букатина, 2011].

В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе отсутствуют исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ. Это диктует необходимость изучения состояния аутоиммунитета у женщин с ГЭ в ПМП с целью выявления особенностей изменения уровней регуляторных ауто-АТ и применения их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

Сложность этиопатогенеза ГПЭ в ПМП создает значительные трудности в выборе методов лечения. Этим можно объяснить отсутствие единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозе и оптимальной длительности его применения, которая часто является неадекватной, в связи с чем, приходится сталкиваться с рецидивами ГЭ [Г.Е. Чернуха, 2013, Н.А. Шешукова, 2012]. Рецидивирующие маточные кровотечения, онкологическая настороженность при длительно существующих пролиферативных процессах на фоне сопутствующей патологии, диктуют необходимость применения более активной тактики ведения данного контингента больных [Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, 2013, В.Е. Балан, 2015, Sirimusika N, 2014].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении этиопатогенеза, новых методов диагностики и терапии ГПЭ, проблема лечения больных с данной патологией до настоящего времени остается далекой от своего решения. Все это

диктует необходимость оптимизации тактики ведения больных с ГПЭ в ПМП, которая должна быть направлена не только на создание адекватных комплексных подходов прогнозирования развития и рецидивирования ГЭ, но и разработки единых протоколов ведения больных с данной патологией.

Цель исследования: оптимизировать тактику ведения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода и разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированной профилактики и лечения данной патологии на основе выявленных особенностей параметров аутоиммунитета.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

- 1. Изучить структуру и распространенность гиперпластических процессов эндометрия у женщин в современных условиях в период менопаузального перехода.
- 2. Изучить факторы риска и рассчитать показатели относительных рисков развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода.
- 3.Определить клинико-морфологические особенности простой и комплексной гипеплазии эндометрия без атипии у данной когорты пациенток.
- 4.Выявить особенности метаболического статуса у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода.
- 5. Провести оценку функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин в период менопаузального перехода.
- 6.Изучить особенности инфекционного и цитокинового статуса у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода.
- 7. Оценить значимость состояния аутоиммунитета для прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ эндометрия у женщин в период менопаузального перехода; сопоставить морфологическую структуру эндометрия с особенностями аутоиммунного ответа.
- 8. Выявить особенности экспрессии рецепторов эндометрия к половым стероидным гормонам у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период менопаузального перехода
- 9.Изучить и сопоставить особенности экспрессии маркеров клеточной пролиферации и апоптоза с различными формами гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.
- 10. Разработать алгоритм первичной профилактики в группах риска по развитию ГПЭ в период менопаузального перехода и оценить его клиническую эффективность.
- 11. Разработать алгоритм дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин в период менопаузального перехода и провести его клиническую апробацию.

- 12. Разработать алгоритм дифференцированной профилактики рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода и оценить его клиническую эффективность.
- 13. Разработать практические рекомендации по прогнозированию, профилактике и лечению гиперпластических процессов эндометрия в период менопаузального перехода.

Научная новизна работы.

Впервые изучена и проанализирована структура и распространенность ГПЭ у женщин г. Волгограда и Волгоградской области в современных условиях в период менопаузального перехода.

Впервые изучено состояние аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода и определена возможность использования уровня профилей аутоантител для дифференцированного подхода к прогнозированию, профилактике и лечению данной патологии.

Впервые установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГПЭ, характеризующееся дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии. Это позволило использовать определение статуса аутоиммунитета для прогнозирования развития ГПЭ.

Впервые установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ. Это позволило использовать определение уровня профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, являющейся маркером апоптоза, в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии.

Впервые обоснован дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных с впервые выявленной ГЭ на основании выявленных особенностей экспрессии PR и среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК.

Впервые обоснован дифференцированный подход к выбору объема хирургического лечения на основании выявленных особенностей функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы и среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК

Впервые выявлен дефицит профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и избыток профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток, с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ, имеющих нарушения менструального цикла по типу ОМК или ММК.

Впервые установлены сильные корреляционные связи между дефицитом содержания ауто-AT к антигенам тромбоцитов TrM-03, избытком профилей ауто-AT

к коллагену и длительностью кровотечения. Это позволило использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест в качестве биомолекулярных маркеров развития АМК у пациенток с ГПЭ.

Впервые выявлено достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту (p<0,05), а также статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 и коллагену (p<0,05) у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, что позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной недостаточности эндометрия.

Впервые выявлено повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии, имеющих нейробменно-эндокринные нарушения. Это позволило обосновать дифференцированный подход к вторичной профилактике ГПЭ в период менопаузального перехода.

Впервые разработан двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с хроническими воспалительными изменениями в эндометрии (Патент РФ №2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017 г.).

Впервые на основе показателей относительных рисков разработана бальная шкала, отражающая степень риска развития и прогрессирования ГПЭ.

Впервые разработан и научно обоснован алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП и проведена оценка его клинической эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные позволяют существенно расшить и углубить представления о роли гормональных, метаболических, локальных морфофункциональных нарушениях (особенности состояния микробиоты эндометрия, дисфункционые изменения Th-1 клеточного иммунного ответа, морфологические особенности эндометрия, дисбаланс стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия, нарушение клеточного гомеостаза – дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза), а также дисфункции аутоиммунного статуса в патогенезе развития ГПЭ в ПМП. Это позволило разработать алгоритм прогнозирования, дифференцированного подхода профилактике и лечению ГПЭ в ПМП.

С учетом показателей относительных рисков развития ГЭ нами была разработана бальная шкала по оценке факторов риска, которые были разделены на три группы: социально-средовые и наследственно-генетические факторы риска; факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом; и факторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Сумма баллов, найденная в таблице по алгоритму, отражает степень риска развития и прогрессирования ГПЭ: низкая степень риска (1-6 баллов), средняя степень риска (7-13 баллов), высокая степень риска (14 и более баллов).

Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, в то время как в группе сравнения — у 79,6% пациенток, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%. Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства привело к отсутствию пролиферативных изменений в эндометрии у 94 (97,9%) пациенток, при этом у каждой пятой обследуемой группы сравнения (26,6%) через 6 месяцев после аблации эндометрия выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии в 18,8% и КГЭ без атипии в 7,8% случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о том, ЧТО эффективность дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ составила 98,8%, в то время как ее отсутствие привело к развитию ГПЭ у пациенток группы риска в 34,3% случаев, что позволило повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза. Эффективность дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ составила 94,4%, в то время как в группе сравнения – 74,4%, что позволило снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение, и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, a также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

Методология и методы исследования. Представленная диссертационная работа выполнялась по многоэтапной программе на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России» (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Л.В. Ткаченко): ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» г. Волгограда, Клиники №1 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр г. Волгограда, а также лаборатории многопрофильной сети клиник «Диалайн», Клинико-диагностическая лаборатория №2, KDL, ПАО иммуноморфологических исследований ГКУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро» г. Волгограда (Схема 1).

На первом этапе работы для выявления частоты, структуры и ежегодной динамики ГПЭ, а также оценки факторов риска развития данной патологии у женщин в ПМП, проведено когортное ретроспективное исследование 4158 историй болезни пациенток, в возрасте от 45 до 55 лет, поступивших в гинекологические отделения за период с 2007 г. по 2016 г. для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Средний возраст пациенток составил 49,52±1,15 лет. Показанием к плановой госпитализации явилось наличие эхографических признаков ГЭ у 10,6% пациенток,

для экстренной госпитализации – наличие АМК различного характера у 89,4% обследованных.

Ha основании результатов гистологического исследования соскобов эндометрия нами были отобраны 320 историй болезни и сформированы следующие основную группу составили 200 пациенток с верифицированным гиперпластическим процессом в эндометрии; и контрольную группу, состоящую из 120 пациенток, у которых по данным морфологического исследования ГЭ не было выявлено. В зависимости от степени выраженности патологического процесса в эндометрии, основная группа была разделена на три подгруппы: первая подгруппа включала 67 женщин с ПГЭ без атипии; вторая подгруппа - 66 пациенток с КГЭ без атипии; третья подгруппа состояла из 67 женщин с АГЭ. Ретроспективный анализ историй болезни включал изучение анамнестических данных и выявление социальнонаследственно-генетических факторов факторов средовых, риска; риска, акушерско-гинекологическим обусловленных отягощенным анамнезом, И отягощенным соматическим статусом.

Второй этап работы (проспективное исследование с 2012 по 2017 г.) работы проведен в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Объектом клинического исследования явились 700 пациенток, поступивших в гинекологические отделения для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала. Показаниями для госпитализации женщин в стационар явились: АМК различного характера и/или наличие эхографических признаков патологии эндометрия. Данные пациентки были разделены на 2 группы: группа пациенток с морфологически верифицированной ГЭ (580)человек) И пациентки c морфологически неподтвержденной ГЭ (120 человек). Кроме того, нами были обследованы 60 здоровых женщин, находящихся в ПМП, обратившихся для подбора контрацепции.

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики В Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005). Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ (выписка из протокола № 175-2013 от 19.04.2013 г.).

Критериями включения пациенток в исследование явились: возраст пациенток от 45 до 55 лет; наличие морфологически подтвержденной ГЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ); информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Критериями исключения

явились: возраст пациенток менее 45 лет и старше 55 лет; наличие ПЭ; наличие АГЭ и РЭ; миома матки больших размеров, субмукозная локализация миоматозных узлов; наружный генитальный и экстрагенитальный эндометриоз, аденомиоз ІІ-ІІІ степени; наличие острого воспалительного процесса органов малого таза; опухоли яичников; тяжелые формы экстрагенитальной патологии (декомпенсированные сердечнососудистые заболевания, тяжелые формы СД, гипо- и гипертиреоза, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбофлебита).

Все пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ были разделены на 2 пациенток, группу составили 320 группы. Основную лечение (консервативное или хирургическое) проводилось на основании разработанного нами дифференцированного подхода с учетом выявленных клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических и аутоиммунных особенностей. В группу сравнения были включены 260 пациенток, общепринятую терапию. Учитывая которые получали наличие множества взаимосвязанных факторов, определяющих прогноз, а также «скрытых» (неизвестных в настоящее время) или не измеряемых прогностических факторов, для достижения сопоставимости сравниваемых групп в наиболее полном объеме, распределение пациенток по группам проводилось методом случайной выборки. Обследуемые различные группы были сопоставимы по социально-биологическим и клиникоморфологическим характеристикам. Всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное, исследование вагинальной, цервикальной микрофлоры и микробиома полости матки; эхографическое, иммуногистохимическое исследование, а также определение тканевых цитокинов и параметров аутоиммунитета.

На следующем этапе осуществлялась сравнительная оценка эффективности терапии пациенток основной группы и группы сравнения. В связи с этим каждая группа была разделена на две подгруппы. В основной группе (n=320): пациентки с впервые выявленной ГЭ (n=244), которым осуществлялся дифференцированный подход к выбору консервативной терапии; пациентки с рецидивирующей ГЭ (n=76), которым проводился дифференцированный подход к выбору объема хирургического лечения. В группе сравнения: пациентки с впервые выявленной ГЭ (n=196), которым проводилась традиционная консервативная терапия; пациентки с рецидивирующей ГЭ (n=64), которым была выполнена гистерорезекция, аблация эндометрия. Наблюдение за пациентками, получавшими консервативную терапию, проводилось в течение 6 месяцев основного курса лечения и 12 месяцев противорецидивной терапии. Наблюдение пациенток с рецидивирующей ГЭ, которым проведено оперативное лечение, осуществлялось в течение одного года после операции.

Оценка эффективности традиционной терапии и разработанного нами дифференцированного подхода к лечению ГПЭ осуществлялась с учетом результатов клинических проявлений заболевания, а также лабораторных, эхографических,

гистероскопических, морфологических, иммуногистохимических методов исследования и оценки параметров аутоиммунитета. Оценка эффективности противорецидивной терапии (вторичная профилактика ГПЭ) проводилась у всех пациенток основной группы (n=214) и группы сравнения (n=156) с морфологически подтвержденной атрофией эндометрия. Всем пациенткам с морфологически неподтвержденной ГЭ (n=120) была проведена оценка степени риска развития ГПЭ в соответствии с разработанной нами бальной шкалой. Все больные были разделены на две группы: І группа (n=85) — пациентки, которым проводилась дифференцированная первичная профилактика ГПЭ; ІІ группа (n=35) — пациентки, которым не проводилась первичная профилактика ГПЭ в виду отказа от нее. Критерием оценки эффективности первичной и вторичной профилактики явилась морфологически подтвержденная атрофия эндометрия через 12 месяцев.

полученных Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики и выполнялась с помощью программы Microsoft Excel, а также статистического пакета STATGRAPHICS. Для количественных параметров были определены: среднее значение (М), среднеквадратичное отклонение (б), ошибка среднего по выборке (т), медиана (Ме), 95% доверительный интервал; для качественных данных – частота (%). При изучении различий в значениях количественного признака по нескольким группам, образованных на основе качественного фактора, использовались инструменты дисперсионного анализа. Применялся точный непараметрический критерий Фишера. Также определялась достоверность различий сопоставляемых средних величин по параметрическому критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при р<0,05 (95% уровень значимости) и при р<0,01 (99% уровень значимости). Для изучения связи межлу показателями проводился корреляционный анализ c вычислением \mathbb{R}^2 . коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента детерминации последующим установлением их значимости по t-критерию Стьюдента. исследуемых показателей относятся к номинальным признакам. Для выявления отличия между значениями таких признаков в разных группах пациентов использовались критерии χ^2 -Пирсона и φ как показатель тесноты связи. Также для изучения взаимосвязи между количественными показателями и качественными, формирующими дихотомическую шкалу, применялся бисериальный коэффициент корреляции, значимость которого также оценивалась на основании t-критерия Стьюдента. Рассчитанные коэффициенты использовались для оценки тесноты связи на основании шкалы Чеддока. При изучении динамики исследуемых показателей использовалось аналитическое выравнивание на основе методов корреляционнорегрессионного анализа. Также для выявления основной тенденции изучаемых показателей использовались фазочастотный критерий Уоллиса и Мура, и критерий Фостера-Стюарта.



РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- 1. Анализ структуры и распространенности ГПЭ в период менопаузального перехода (n=4158)
- 2. Анализ факторов риска развития в период менопаузального перехода (n=320):
- Математический расчет показателей относительных рисков развития ГПЭ
- Разработка алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в ПМП и оценка степени риска развития ГПЭ (I, II, III степени риска)

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

1. Формирование исследовательской когорты пациенток (n=760)

Пациентки с морфологически подтвержденной ГЭ (n=580)		Контрольная группа (n=60)	Пациентки с морфологически	
	Основная группа (n=320)	Группа сравнения (n=260)	контрольная труппа (п-оо)	неподтвержденной ГЭ (n=120)

- 2. Методы исследования: клинические, лабораторные, бактериологические и вирусологические, УЗИ органов малого таза, гистологическое исследование, определение тканевых цитокинов, иммуногистохимическое исследование, определение параметров аутоиммунитета.
- 3. Сравнительная терапия пациенток основной группы и группы сравнения

Основная группа (n=320)		Группа сравнения (n=260)	
Впервые выявленная ГЭ (n=244) Рецидивирующая ГЭ (n=76) Впервые		Впервые выявленная ГЭ (n=196)	Рецидивирующая ГЭ (n=64)
Консервативное лечение	Хирургическое лечение	Консервативное лечение	Хирургическое лечение
Дифференцированный подход		Общепринятая терапия	Гистерорезек., аблация эндометрия

II ЭТАП

Контроль эффективности: клинико-лабораторный (через 1, 6 и 12 мес.); гистологический (через 6 и 12 мес.); иммуногистохимический (через 6 мес.); оценка показателей аутоиммунитета (через 6 мес.)

- 4. Оценка эффективности противорецидивной терапии у пациенток основной группы и группы сравнения (через 12 мес. после окончания лечения) (n=370)
- 5. Дифференцированная профилактика развития ГПЭ у пациенток с морфологически неподтвержденной ГЭ (в зависимости от выявленной степени риска) (n=120)

III ЭТАП

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГПЭ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Положения, выносимые на защиту:

- 1. Различные морфологические формы ГПЭ отличаются по распространенности В период менопаузального перехода. динамике выявляемости Частота И встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у данной когорты пациенток на протяжении последних лет имеет тенденцию к постепенному снижению. Однако, частота выявления сочетанных форм ГПЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась в 1,7 раза. Это свидетельствует об дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин в период менопаузального перехода.
- гиперпластических процессов эндометрия период В менопаузального перехода обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими развивающимися на центральном И периферическом процессами, уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами на фоне аутоиммунных нарушений, образуя замкнутый «порочный круг».
- 3. У пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.
- 4. Дефицит профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03, а также избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к коллагену служат фактором риска развития АМК (по типу ОМК или ММК) у пациенток с ГПЭ в ПМП. Снижение показателей уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК является предиктором возникновения рецидивов ГПЭ, избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, SPR-06 и Коллагену биомолекулярным маркером морфофункциональной недостаточности эндометрия, а избыток среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину маркером метаболических нарушений у пациенток с ГПЭ в период менопаузального перехода, что обосновывает дифференцированный подход к лечению и профилактике ГПЭ.
- 5. Разработанный комплексный метод прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в период менопаузального перехода позволяет снизить риск развития ГПЭ, повысить эффективность терапии неатипических форм ГПЭ, а также снизить число рецидивов и предупредить развитие неопластических процессов в эндометрии.

диссертации Паспорту научной Соответствие специальности. Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка этиологии, усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация И диспансеризации беременных гинекологических больных» п.5 И «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство гинекология».

Личное участие соискателя в получении результатов работы. Автором был выполнен ретроспективный анализ историй болезни, составление анкет и индивидуальных карт пациенток, поступивших в гинекологические отделения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ВолгГМУ, для проведения гистероскопии.

На основе показателей относительных рисков автором разработана бальная шкала, отражающая степень риска развития и прогрессирования ГПЭ. Результаты клинико-лабораторных, ультразвуковых, морфологических, иммуногистохимических и аутоиммунных показателей по оценке ГПЭ были проанализированы в соответствии с критериями, разработанными соискателем для формирования базы данных и статистической обработки материалов.

Автором лично выполнены гистероскопии, забор материала для морфологического, бактериологического и иммуногистохимического исследования эндометрия.

Автором разработан двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с хроническими воспалительными изменениями в эндометрии (Патент РФ №2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017 г.). Были подготовлены доклады и статьи по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования. Положительные результаты проведенных исследований позволили использовать комплексный метод прогнозирования, дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП работе женских консультаций Центрального, Советского Тракторозаводского районов г. Волгограда, женской консультации ГБУЗ «ГКБ №1 имени С.З. Фишера» г. Волжского, гинекологических отделений ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №7» г. Волгограда, Клиники №1 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» г. Волгограда, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3» г. Астрахани, ГАУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельс, что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов, аспирантов и слушателей кафедры акушерства и гинекологии ФУВ, а также кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения диссертации доложены обсуждены на 1) клинических конференциях кафедры акушерства и гинекологии, кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; 2) клинических конференциях ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2» г. Волгограда; 3) региональных и всероссийских конференциях (55-я, 57-я Региональная научноконференция профессорско-преподавательского практическая коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Современная инновационная медицина – населению Волгоградской области» (Волгоград, 2008г., 2010 г.); XIV Поволжская научно-практическая конференция акушеров-гинекологов, неонатологов и педиатров «Проблемы сохранения репродуктивного здоровья 2010г.); женщин» (Волгоград, XIII, XV, XVIII Всероссийский научнообразовательный форум «Мать и дитя» (Москва, 2012 г., 2014 г., 2017 г.); V Всероссийский Конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013 г.); VI, VIII научно-практическая конференция «Проблемы репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2013 г., 2015 г.); Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторнополиклиническая помощь - в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014 г.); Научно-практическая конференция, посвященная 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета (Волгоград, 2015 г.); XVI, XVII, XVIII, XIX Поволжская научно-практическая конференция с международным участием «Сохранение здоровья матери и ребенка – приоритетные направления» (Волгоград, 2014 г., 2015 г., 2016 г., 2017 г.); Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Сохранения репродуктивного здоровья (Волгоград, 2015 г., 2018 г.); Региональная научно-практическая конференция «Современные принципы диагностики, лечения и профилактики инфекций, 2015 г.); Региональная научнопередаваемых половым путем» (Волгоград, «Проблемы практическая конференция репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2016 г., 2017 г.); Региональная научно-практическая конференция «Сохранение репродуктивного здоровья женщин» (Республика Калмыкия, г. Элиста, 2017 г.); Региональная научно-практическая конференция «Традиции и инновации в сохранении репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2017 г.); Региональная образовательная школа РОАГ «Гинекологическая эндокринология» (Волгоград, 2017 г.); Российская конференция научно-практическая «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения» (Москва, 2017 г.);

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 60 печатных работ, в том числе 17 из перечня изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Получен патент РФ №2607590 «Способ лечения хронического эндометрита» (государственная регистрация 10.01.2017 г.).

Объем и структура диссертации. Материалы диссертационной работы изложены на 387 страницах машинописного текста и включают следующие основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 310 источников: 167 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 91 таблицей, 23 рисунками и 6 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

<u>І этап исследования.</u> В результате проведенного анализа было обнаружено, что распространенность ГПЭ в ПМП достигает максимума в возрасте 48-51 год. Установлено, что в структуре морфологического состояния эндометрия у женщин в ПМП преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки. К ним следует отнести: полипы эндометрия (53,8%), XЭ, диагностированный у 15% больных, очаговую гиперплазию функционального и базального слоя эндометрия (10,1%), а так же плазмоцитарную инфильтрацию стромы, обнаруженную в 6,5% наблюдений.

Частота встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток в ПМП на протяжении последних лет имеет тенденцию к постепенному снижению (критерий Фостера-Стюарта показывает наличие тренда на уровне α <0,05; доля больных с ПКГ, КГЭ без атипии снижалась в среднем на 0,35% в год (r=-0,676, p<0,05)) (Рис. 1).

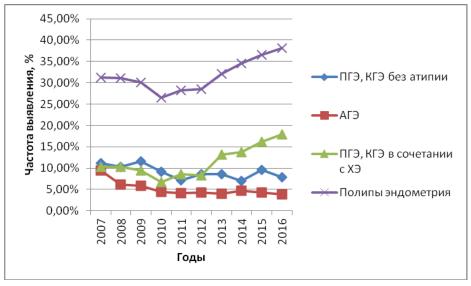


Рисунок 1. Динамика выявляемости различных форм ГПЭ у женщин в ПМП

Однако, частота выявления сочетанных форм ГПЭ без атипии (ПГЭ или КГЭ в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась в 1,7 раза (наличие тренда подтверждается критерием Фостера-Стюарта на уровне α <0,05 для среднего; с 2010 до 2016 г. происходило повышение показателя в среднем на 1,94% в год (r=0,977, p<0,01)), что свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин в ПМП.

В ходе исследования установлено, что риск развития ГПЭ выше у жительниц города (ОШ 1,68 (ДИ 1,0562-2,6710; 95%), имеющих профессиональные вредности: работа с компьютером, тепловое воздействие, производственный шум, вибрация и химические вредности (ОШ 2,00 (ДИ 1,1801-3,3947; 95%)), на фоне хронических стрессовых ситуаций (ОШ 4,50 (ДИ 1,9096-10,6745; 95%)), имеющих избыточную массу тела при рождении (ОШ 2,50 (ДИ 1,3145-4,6019; 95%)), высокую частоту встречаемости патологии эндокринной системы: ожирения (ОШ 3,00 (ДИ 1,8389-5,1580; 95%)), СД ІІ типа (ОШ 2,30 (ДИ 0,7673-5,9493; 95%)) и заболеваний щитовидной железы (ОШ (1,60 (ДИ 0,5810-4,0847; 95%)).

К факторам риска, обусловленным отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, следует отнести: длительные НМЦ, проявляющиеся различными вариантами АМК: олигоменорея (ОШ 2,52 (ДИ 1,0613; 95%)), олигоменорея в сочетании с ОМК/ММК (ОШ 2,50 (ДИ 1,5597; 95%)); первичное бесплодие нейроэндокринного генеза (ОШ 3.02 (ДИ 1.0772-3.8338; 95%)); высокую частоту прерываний беременности (ОШ 1,60 (ДИ 1,0307-2,6188; 95%)), из них 3 и более прерывания в 28% случаев; высокую частоту использования ВМС (ОШ 1,74 (ДИ 1,0321-2,9170; 95%)) на фоне ее длительного ношения (ОШ 6,15 (ДИ 2,1283-17,7803; 95%)); ХЭ, диагностируемый у каждой третьей пациентки (27%) (ОШ 5,3 (ДИ 2,3683-11,3216)); миому матки (ОШ 3,3 (ДИ 1,8091-5,8834; 95%)) и эндометриоз (ОШ 1,89 (ДИ 0,7799-4,5991; 95%)), выявляемых в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, а функциональные кисты (ОШ 1,50 (ДИ 0,8220-2,7604; 95%)) доброкачественные опухоли яичников (ОШ 2,52 (ДИ 1,3502-4,7177; 95%).

Таким образом, выявленные нарушения репродуктивной системы могли явиться факторами риска развития ГПЭ в ПМП.

Определение степени значимости каждого фактора в реализации развития ГПЭ на основании расчета показателей относительных рисков (шансов) позволило разработать бальную шкалу, отражающую степень риска развития и прогрессирования ГПЭ (Схема 2).

В зависимости от суммы набранных баллов, всех пациенток имеющих факторы риска развития ГПЭ следует разделять на три группы:

- 1) Низкая степень риска 1 6 баллов;
- 2) Средняя степень риска 7-13 баллов;
- 3) Высокая степень риска 14 и более баллов.

Это диктует необходимость дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.

Схема 2 Алгоритм прогнозирования развития ГПЭ в перименопаузе

I. Cou	иально-средовые и наследственно-генетические факторы риска	Баллы					
1.	Профессиональные вредности (производственный шум, вибрация, действие высоких температур, работа с компьютером)	3					
2.	Психотравмирующие ситуации	5					
3.	Фетальная макросомия	2					
II. Факторы риска, обусловленные отягощенным соматическим анамнезом							
1.	Гипертоническая болезнь	2					
2.	Хронические воспалительные заболевания ЖКТ	2					
3.	Заболевания печени и желчевыводящих путей	1					
4.	Патология щитовидной железы	1					
5.	Инсулиннезависимый сахарный диабет	2					
6.	Ожирение, преимущественно висцеральное	3					
7.	Частые ОРВИ	3					
8.	Хронический тонзиллит	2					
9.	Высокая частота перенесенных детских инфекций	2					
III. Фа	акторы риска, обусловленные отягощенным акушерско-гинекологическим	анамнезом					
1.	Раннее менархе	2					
2.	Длительные нарушения менструального цикла (12 лет и более)	2					
3.	Первичное бесплодие (эндокринного генеза)	2					
4.	Высокая частота внутриматочных вмешательств	2					
5.	Длительное ношение ВМС	5					
6.	Хронический эндометрит	4					
7.	Миома матки	3					
8.	Опухоли яичников	2					
9.	Эндометриоз матки	2					
10.	спкя	2					

<u>ІІ этап исследования</u>. После формирования исследовательской когорты и проведения заявленных исследований, нами получены следующие результаты:

Анализ клинической характеристики обследуемых пациенток выявил, что в подавляющем большинстве случаев пациентки основной группы (83,4%), и группы

сравнения (81,5%) были госпитализированы в экстренном порядке в связи с наличием АМК различной интенсивности и длительности. При этом, эхографические признаки патологии эндометрия выявлены лишь у 16,6% пациенток основной группы и в 18,5% случаев больных группы сравнения. Длительность заболевания у пациенток обеих групп варьировала от 1 года до 8 лет. Таким образом, пациентки с ГПЭ имели большую длительность заболевания и выраженность клинических симптомов, что определило тяжесть их течения.

В ходе исследования установлено, что ожирение встречалось в 1,5 раза чаще в подгруппах с ПГЭ и КГЭ без атипии в сравнении с пациентками, имеющими сочетание ГПЭ с ХЭ (p<0,05). Так, в основной группе ожирение I степени выявлено у каждой четвертой пациентки (25,4%) с ПГЭ без атипии и у каждой третьей больной (29,7%) с КГЭ без атипии; ожирение II степени в 1,6 раза чаще встречалось у женщин II подгруппы в сравнении с пациентками I подгруппы (p<0,05). Таким образом, четко прослеживается зависимость между степенью метаболических нарушений и тяжестью пролиферативных изменений в эндометрии.

Биохимическое исследование крови выявило достоверное повышение (p<0,05) уровня общего холестерина у пациенток обеих групп с ГЭ (6,05±0,08 ммоль/л и 6,12±0,05 соответственно) относительно данного показателя женщин контрольной группы; статистически значимое (p<0,05) снижение уровня холестерина ЛПВП (0,75±0,06 и 0,80±0,08 соответственно), достоверное повышение холестерина ЛПНП (p<0,05), а также повышение уровня триглицеридов в 1,5 раза, что свидетельствует о дислипидемии, являющейся важным фактором, ускоряющим развитие атеросклероза.

При анализе метаболического статуса пациенток с ГПЭ в ПМП установлены положительные корреляционные связи между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ (R^2 =0,036; R=0,190; F=10,4; p<0,01 для основной группы; R^2 =0,026;R=0,163; F=7,57; p<0,01 для группы сравнения), уровнем базального ИРИ и степенью $(R^2=0.026;$ R=0,162;F=7.48: p < 0.01ДЛЯ основной группы; R^2 =0,032;R=0,180; F=9,33; p<0,01 для группы сравнения), а также между уровнем гликемии через 2 часа с ИМТ (R^2 =0,031; R=0,175; F=8,83; p<0,01 для основной группы; R^2 =0,035;R=0,188; F=10,20; p<0,01 для группы сравнения), уровнем ГИ через 2 часа после нагрузки с ИМТ (R^2 =0,152; R=0,340; F=49,8; p<0,01 для основной группы; R^2 =0,154; R=0,393; F=50,9; p<0,01 для группы сравнения). Увеличение уровня ИРИ крови при росте ИМТ свидетельствует о нарастании ИР и развитии выраженных нарушений углеводного обмена у пациенток с ГПЭ.

Высокие гликемические ответы у пациенток с ГПЭ, имеющих избыточную массу тела и ожирение свидетельствуют о нарушении толерантности к глюкозе, которая была диагностирована у 154 (48,1%) пациенток основной группы и у 127 (48,8%) больных группы сравнения; СД II типа - в 8,1% и в 8,5% случаев соответственно. Таким образом, комплекс метаболических нарушений, выявленный у

пациенток с ГПЭ на фоне избыточной массы тела или ожирения создает условия для развития патологических пролиферативных изменений в эндометрии.

При оценке функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы установлено, что средний уровень гонадотропных гормонов сыворотки крови у пациенток с ГПЭ статистически значимо превышал нормативные значения (p<0,05). Средний уровень прогестерона у женщин контрольной группы достоверно превышал пациенток всех подгрупп с ГПЭ (p<0,05). Результаты аналогичные показатели исследования свидетельствуют, что у 122 (38,1%) пациенток основной группы средний уровень эстрадиола составил $132,61\pm8,40$ пг/мл; уровни Φ СГ и ЛГ не отличались от нормативных значений (р>0,05), характерных для первой фазы менструального цикла, и составили соответственно 6,34±0,21 мМЕ/мл для ФСГ и $9,16\pm0,42$ мМЕ/мл для ЛГ (p>0,05). При этом у подавляющего большинства пациенток основной группы (61,9%) выявлено монотонное снижение уровня $30,06\pm2,31$ фоне ФСΓ эстрадиола ДО пг/мл на повышенного уровня (51.04 ± 4.22) ММЕ/мл) и ЛГ $(34,28\pm1,75 \text{ мМЕ/мл}),$ отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне истощения фолликулярного аппарата. Это диктует необходимость дифференцированного подхода не только к назначению гормональной терапии, но и выбора объема хирургического вмешательства у женщин с данной патологией.

В ходе бактериологического и вирусологического исследования содержимого из цервикального канала выявлено, что наиболее часто в обеих группах выявлялись бактерии семейства Staphylococcacea – 50,9% и 50,4% случаев соответственно. На месте по числу выделенных культур были бактерии Enterobacteriaceae (15,3% и 15,2%). Высокоонкогенные типы ВПЧ выявлены у каждой четвертой пациентки с КГЭ без атипии (23,0% и 24,1% соответственно), в то время как у женщин III и IV подгрупп обеих групп они диагностированы в 1,5 раза чаще, чем у пациенток I и II подгрупп (p<0,05). У больных с ГПЭ в аспиратах из полости матки на фоне высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры выявлен широкий спектр специфической инфекции – бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает ПВИ, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ (26,8%) или КГЭ (27%) без атипии, и у каждой второй больной, имеющей сочетание ГПЭ с ХЭ (47,1% и 47,4% соответственно). Данный факт свидетельствует о том, что ХЭ и ВПЧ являются потенцирующими друг друга предикторами ГПЭ.

Исследования *цитокинового статуса* свидетельствуют о том, что иммунные изменения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне и характеризуются наличием выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа, обусловленных дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации ИЛ-2 (p<0,01) и повышении ИЛ - 1 β (p<0,01), ИЛ – 6 (p<0,05), ФНО- α (p<0,01) и

 γ -ИНФ (p<0,01); при отсутствии достоверных изменений концентрации противоспалительного цитокина ИЛ-4 (p>0,05).

В ходе исследования установлено выраженное гипореактивное *состояние* аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГЭ, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей аутоантител к белку S-100 и антигенам KiM-05), что могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии (Рис.2).

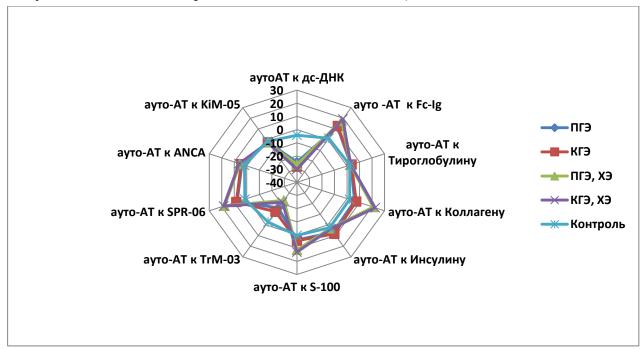


Рисунок 2 Показатели аутоиммунитета у пациенток с ГПЭ.

У всех пациенток с ГПЭ диагностировано достоверное снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК (p=0,0006 для ПГЭ без атипии; p=0,0001 для КГЭ без атипии; p=0,0006 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0002 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ), являющейся маркером процессов апоптоза. Выявлены статистически значимые различия (p<0,05) уровня профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с рецидивирующей ГЭ (-35,45±3,68 % и - 34,95±3,26% соответственно) и больными, имеющими первичный эпизод заболевания (-23,33±2,73% и -23,50±2,08%).

Установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ (r=0,839, p<0,01), что может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии, а также дифференцированного подхода к выбору тактики ведения больных с ГПЭ и объема хирургического вмешательства.

Отмечено достоверное снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 (p<0,05), что могло явиться патогенетическим фактором возникновения АМК. Наиболее низким показателем содержания аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 были отмечены пациентки, имеющие НМЦ по типу OMK или MMK (22,87±3,12% и -23,06±2,84% соответственно). Снижение профиля ауто-АТ к TrM-03 у данных пациенток коррелировало с повышением среднего содержания ауто-АТ к коллагену. Нами установлены корреляционные связи между уровнем содержания ауто-AT к антигенам тромбоцитов TrM-03 и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции r=-0,732, t=8,932, p<0,01), а также уровнем содержания аутоантител к коллагену и длительностью кровотечения (бисериальный коэффициент корреляции r=0.882, t=15.553, p<0.01). Полученные результаты дают основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в качестве биомолекулярных предикторов развития АМК у пациенток с ГПЭ.

Выявленное статистически значимое повышение уровня профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту (p=0,0000), а также среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 (p=0,0000), являющимися маркерами хронических воспалительных процессов в органах малого таза, у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной несостоятельности эндометрия.

Отмечено статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии (p=0,0186 для ПГЭ без атипии, p=0,0126 для КГЭ без атипии), имеющих нейробменно-эндокринные нарушения. Полученные результаты дают основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в качестве маркера метаболических нарушений для дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ в ПМП.

Таким образом, выявленные особенности аутоиммунитета у женщин с ГПЭ в ПМП, обосновывают возможность применения их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГЭ, риска ее рецидивирования, а также дифференцированного подхода к лечению.

При выполнении эхографии у 267 (83,4%) пациенток основной группы, ультразвуковое исследование которых было выполнено на фоне кровотечения длительностью от 8 до 40 дней, М-эхо варьировало от 10 мм до 18 мм. В 5,6% случаев при трансвагинальной эхографии, выполненной в первую фазу менструального цикла (5-7 день), М-эхо варьировало от 11 мм до 16 мм. У 35 (11,0%) больных УЗИ выполнено на фоне задержки менструации от 10 до 60 дней, при этом, толщина М-эха была от 16 мм до 20. Повышение эхогенности и неровный контур эндометрия выявлено у всех пациенток III и IV подгрупп, в то время как неравномерная эхогенность субэндометриальной зоны миометрия в виде диффузно-

очаговых и кистозных изменений диагностирована более, чем у половины обследованных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ (51,4% и 52,6% соответственно), что было достоверно чаще по сравнению с пациентками I подгруппы (p<0,05). У каждой пятой обследуемой I и II подгрупп основной группы (21% и 20,3% соответственно), а также каждой четвертой пациентки III и IV подгрупп (25,7% и 26,3% соответственно), выявлены функциональные образования, диаметром от 3 см до 5 см, верифицированные как кисты яичников.

Гистероскопические картины у обследованных пациенток определялись морфологической структурой эндометрия. Характерными морфологическими изменениями эндометрия у пациенток III и IV подгрупп явились: отек стромы эндометрия, диагностируемый в 100% случаев; а также высокая частота инфильтрации стромы плазмоцитами (91,4% и 94,3% соответственно) и умеренным фиброзом волокнистых структур (71,4% и 73,7% соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у данной когорты пациенток, ГПЭ потенцируется длительно текущими воспалительными изменениями. Это диктует необходимость дифференцированного подхода к лечению пациенток с данной патологией.

Согласно результатам иммуногистохимического исследования эндометрия, наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов ER-α отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез (268,80±22,51 баллов), так и в строме (206,92±18,5 баллов). Выявлено достоверное снижение (p<0,05) экспрессии ER-α при различных формах ГЭ, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Независимо от формы ГПЭ, более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии рецепторов PR. Установлено статистически значимое снижение (p<0,05) экспрессии PR при различных формах ГЭ, как в эпителии желез, так и в строме эндометрия, при этом максимальное снижение уровня экспрессия PR отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с XЭ (41,82±8,30 балл для пациенток основной группы и 43,51±8,30 балла для группы сравнения). Установлено, что у 34,3% пациенток основной группы и у 32,7% женщин группы сравнения с ПГЭ в сочетании с ХЭ, а также в 52,6% случаев и 55,8% случаев соответственно с КГЭ в сочетании с ХЭ имело место нерегулярное распределение ER-α и/или PR, вплоть до их полного исчезновения. Различный уровень экспрессии PR, а также неравномерность их распределения у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии.

Согласно полученным результатам, наиболее высокий уровень экспрессии Ki -67 определялся в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез ($26,68\pm6,12\%$), так и в строме эндометрия ($20,85\pm5,14\%$). Выявлено достоверное снижение уровня экспрессии Ki-67 при ПГЭ без атипии по сравнению с

неизменным эндометрием у обследуемых обеих групп (p<0,05). Установлено, что у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ, уровень экспрессии Кі - 67 в эпителии желез превышал соответствующий показатель больных I и II подгруппы в среднем 1,4 раза, а в строме эндометрия – в 1,5 раза, статистически значимо не отличался от уровня экспрессии данного маркера в эндометрии фазы пролиферации (p>0,05). Полученные данные свидетельствуют о том, что воспалительный процесс в эндометрии стимулирует пролиферативные изменения, в большей степени, выраженные в строме эндометрия. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении экспрессии маркера клеточной пролиферации PCNA. Таким образом, анализ данных исследования маркеров клеточной пролиферации Ki - 67 и PCNA свидетельствуют об их более низком уровне экспрессии как в эпителии желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы ГПЭ, наиболее высокая экспрессия Кі 67 и PCNA отмечена в железах эндометрия по сравнению со стромой. Воспалительные изменения в эндометрии потенцируют его пролиферативную активность, преимущественно в строме эндометрия, что является фактором риска рецидивирования ГПЭ и развития эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии антиапоптотического фактора ВСL-2 в эпителии желез и в строме эндометрия во всех изучаемых подгруппах по сравнению с неизменным эндометрием фазы пролиферации (p<0,05). При этом наиболее выраженное угнетение процессов апоптоза отмечено в эпителии желез пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, о чем свидетельствовало снижение уровня экспрессии проапоптотического фактора ВАХ в 2,3 и 3,7 раза в соответствующих подгруппах. Наиболее высокий уровень экспрессии проапоптотического фактора ВАХ отмечался в неизменном эндометрии в фазу пролиферации как в эпителии желез, так и в строме эндометрия.

Проведенные иммуногистохимические исследования свидетельствуют о том, что развитие ГПЭ характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза.

Таким образом, развитие ГПЭ в ПМП обусловлено формированием патологической функциональной системы, характеризующейся сложными патофизиологическими процессами, реализующимися на центральном и переферическом уровнях, обладающих взаимоусугубляемыми свойствами на фоне аутоиммунных нарушений, образуя замкнутый «порочный круг».

Обоснование и сравнительная оценка эффективности терапии пациенток основной группы и группы сравнения. Тактика лечения больных с ГПЭ в ПМП должна определяться с позиции целостного организма, учитывающей изменения, возникающие на системном и локальном уровнях.

Нами разработан двухэтапный способ лечения ХЭ. Для этого на первом этапе наряду с системной противовоспалительной терапией (по показаниям), проводится

комплексное лечение, включающее локальную терапию с внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином (3 - 4 инстилляции по 12,5 мг через день). На этапе c целью восстановления морфофункционального потенциала эндометрия назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения) (Патент РФ № 2607590 «Способ лечения хронического эндометрита», государственная регистрация 10.01.2017 г.). Наличие выраженных дисфункциональных изменений Th-1 – клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с ГПЭ в ПМП диктует необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С препарат этой Полиоксидоний, который назначали иммуномодулирующим действием, повышая устойчивость организма к локальным инфекциям.

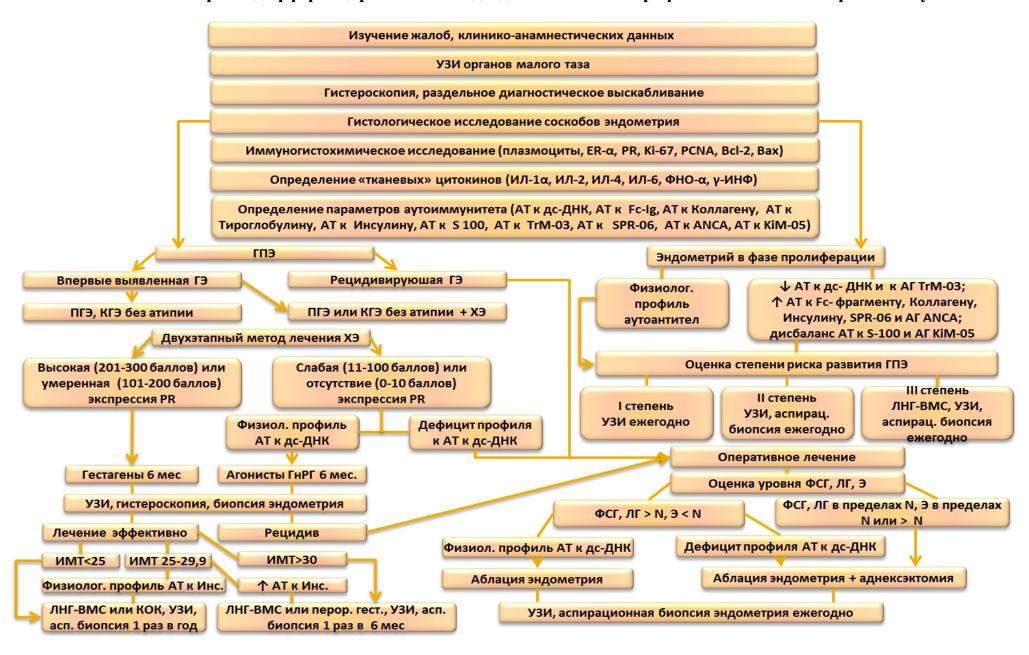
Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы в сочетании с выявленными особенностями профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК у обследованных пациенток позволили обосновать дифференцированный подход к вмешательства. При выявлении монотонного выбору объема хирургического снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне функции повышенного уровня ФСГ и физиологического уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, обосновано проведение аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано проведение выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом. В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано выполнение аблации эндометрия с двусторонней аднексэктомией.

Это позволило разработать алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике ГПЭ в ПМП (Схема 3).

Комплексный метод консервативного лечения у 196 больных группы сравнения включал: 1) Гормональную терапию: назначали гестагены (ЛНГ-ВМС или МПА 150 мг в/м по схеме) или агонист ГнРГ (Бусерилин-депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), длительностью 6 месяцев без учета особенностей рецепторного статуса эндометрия состояния параметров аутоиммунитета; 2) Комплексную противовоспалительную и противовирусную терапию (по показаниям с учетом результатов бактериологичнеского И вирусологического обследования); 3) Диетотерапию (по показаниям).

Хирургическое лечение 64 пациенток группы сравнения с рецидивирующей ГЭ проводилось в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия с последующим динамическим наблюдением в течение одного года..

Схема 3 Алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике ГПЭ в перименопаузе



В основной группе, которую составили 320 женщин, применялся разработанный нами дифференцированный подход к лечению ГПЭ в ПМП. В подгруппе пациенток с впервые выявленной ГЭ (n=244), у 20 (8,2%) женщин (КГЭ без атипии (n=7); ПГЭ без атипии в сочетании с XЭ (n=5); КГЭ без атипии в сочетании с XЭ (n=8)), в результате ИГХ исследования выявлено наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия, на фоне достоверного снижения (p<0,05) профилей среднего содержания ауто-АТ К двухспиральной ДНК, свидетельствующего о выраженном угнетении процессов апоптоза. Учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ у данной когорты пациенток, несмотря на впервые выявленный гиперпластический процесс в эндометрии, обоснован выбор тактики ведения в пользу хирургического лечения. Таким образом, консервативную терапию в основной группе получали 224 пациентки с впервые выявленной ГЭ.

Дифференцированный подход к консервативному лечению ГПЭ в ПМП следующем: 1) Гормональная терапия с учетом клиникозаключался в лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических иммуногистохимических особенностей. Назначали гестагены (ЛНГ-ВМС или МПА 150 мг в/м по схеме) или агонист ГнРГ (Бусерилин-депо 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней), длительностью 6 месяцев; 2) Комплексная противовоспалительная терапия. У всех пациенток III A и IV A лечение XЭ проводилось в два этапа. На первом этапе наряду с системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, назначаемой по показаниям, проводилась локальная внутриматочным введением Катеджеля с лидокаином (3 - 4 инстилляции по 12,5 мг через день). На втором этапе назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения); 3) Локальная иммуномодулирующая терапия (назначали препарат Полиоксидоний в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения); 4) Терапия метаболического синдрома (по показаниям) согласно клиническим рекомендациям «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (2013г.): сбалансированное рациональное питание (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов); физические нагрузки умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю; медикаментозная терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

Результаты функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленные особенности показателей аутоиммунитета у 96 пациенток основной группы (76 больных с рецидивирующей ГЭ и 20 женщин с впервые выявленной ГЭ), позволили обосновать дифференцированный подход к выбору

объема хирургического вмешательства: 1) При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровнем ауто-АТ двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом; 2) В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для способствующего устранения патологического стимула, рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.

Разработанный нами метод дифференцированного подхода к лечению ГПЭ в ПМП на фоне общего улучшения состояния и нормализации обменно-эндокринных процессов привел к снижению частоты ациклических кровянистых выделений из половых путей к шестому месяцу от начала лечения, что позволило снизить среднее количество дней с кровянистыми выделениями без применения какой-либо гемостатической терапии за шестимесячный период наблюдения с 14,79±6,25 до 6,84±3,52, в то время как в группе сравнения - с 19,23±8,16 до 8,84±4,56. Проведение двухэтапного метода лечения XЭ способствовало уменьшению болевого синдрома, а затем и его исчезновению у 42,6% пациенток IIIА подгруппы и у 46,1% женщин IV А подгруппы, что было достоверно выше (р<0,05), чем в соответствующих подгруппах группы сравнения. Таким образом, полученные данные убедительно демонстрируют опережение регресса клинических проявлений XЭ у пациенток основной группы в сравнении с больными группы сравнения.

Проведение дифференцированной консервативной терапии позволило снизить ИМТ у пациенток IA подгруппы в 1,4 раза; во IIA, IIIA и IVA подгруппах основной группы — в 1,3 раза на фоне статистически значимого (p<0,05) снижения коэффициента ОТ/ОБ через 6 месяцев от начала лечения. В то время как в группе сравнения отмечено увеличение ИМТ во всех изучаемых подгруппах на фоне неизменных показателей ОТ/ОБ, что свидетельствует о равномерном увеличение массы тела у обследуемых пациенток на фоне нарастающих метаболических нарушений. Через 6 месяцев после проведенного консервативного лечения у пациенток основной группы отмечено улучшение показателей липидного спектра крови, которое характеризовалось достоверным снижением уровней общего холестерина на 15,8%, ХС ЛПНП - на 14,8% и ТГ — на 9,8% в сравнении с исходными показателями (p<0,05). Изучение динамики исходных показателей гликемии натощак свидетельствовало о достоверном снижении ее уровня у женщин, имеющих

избыточную массу тела и ожирение, при этом уровень глюкозы в ходе ПГТТ статистически значимо не изменялся (p>0,05). Аналогичная тенденция выявлена и в отношении уровней ИРИ.

Через 6 месяцев в группе сравнения, где было выполнено оперативное вмешательство в объеме гистерорезекции, аблации эндометрия диагностировано увеличение ИМТ на $2,58\ {\rm кг/m}^2$ в рамках ожирения II—III степени, что было достоверно выше (p<0,05), чем в основной группе. Анализ показателей гликемии и ИРИ натощак выявил статистически не значимое снижение (p>0,05) их уровней у пациенток основной группы обеих подгрупп и достоверно незначимое повышение этих показателей в группе сравнения по отношению к исходным значениям (р>0,05). Аналогичная тенденция отмечена при изучении динамики показателей гликемии и инсулина в ходе ПГТТ. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о сохраняющихся обменно-эндокринных нарушениях у пациенток группы сравнения после хирургического лечения. Данный факт, вероятно, онжом объяснить продолжающимся эстрогенным влиянием в данной когорте больных.

Проведение дифференцированного подхода к проведению гормональной терапии приводит к статистически значимому снижению исходно высоких уровней эстрадиола у пациенток во всех изучаемых подгруппах основной группы (p<0,05), что было достоверно ниже в сравнении с соответствующими показателями пациенток группы сравнения (p<0,05). Так, в I A и III A подгруппах основной группы отмечено снижение концентрации эстрадиола в 1,4 раза, а в подгруппах с КГЭ и КГЭ в сочетании с ХЭ – в 1,2 и 1,3 раза соответственно. Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении эстрогенпродуцирующей функции яичников на фоне проводимой терапии. Установлено достоверно значимое повышение уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови у пациенток II В подгруппы через 6 месяцев после оперативного лечения (p<0,05). Так, концентрация ФСГ у них увеличилась в 4,5 раза, в то время как уровень ФСГ в группе сравнения не изменялся (p>0.05), статистически значимо что свидетельствовало продолжающемся эстрогенном влиянии у женщин данной группы.

Проведение двухэтапного метода лечения XЭ привело к достоверно значимому (p<0,05) снижению частоты выявляемости условно-патогенной и патогенной бактериальной, а также вирусной инфекции у женщин, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ с XЭ в аспиратах из полости матки. Так, бактерии семейства Staphylococcacea высевались у 11,4% женщин III подгруппы и 10,5% пациенток IV подгруппы, что было в 5 раз и 5,8 раза реже в сравнении с показателями до лечения. Аналогичная тенденция отмечена и в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae. Частота встречаемости ВПЧ в аспиратах из полости матки у данной когорты пациенток снизилась в 2,2 раза, в то время как в группе сравнения наличие ВПЧ сохранялось у каждой третьей пациентки с ПГЭ и КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (32,7% и 32,3% соответственно).

В ходе исследования установлена выраженная динамика секреции ИЛ-2 после проведенной дифференцированной терапии в аспиратах из полости пациенток основной группы во всех изучаемых подгруппах (p<0,05). Известно, что ИЛ-2 является основным индуктором цитотоксической активности практически всех клонов-эффекторов Т-лимфоцитов-хелперов, опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и их потомков – неспецифических лимфокинактивированных киллеров и макрофагов, что обуславливает противоопухолевую активность и обеспечивает подавление пролиферативного потенциала эндометрия. Полученные данные свидетельствуют об устранении исходных дисфункциональных нарушений Th-1 – клеточного звена иммуннитета на локальном уровне, характеризующееся достоверным повышением концентрации ИЛ-2 (p<0,05), и снижением ИЛ - 1 β , ИЛ - 6, ФНО- α и γ -ИНФ (p<0,05), в то время как на фоне проводимой общепринятой терапии сохраняется исходный дисбаланс Th-1 – клеточного иммунного ответа на локальном уровне.

Проведение традиционной терапии ГПЭ у обследуемых пациенток группы сравнения привело к нормализации содержания ауто-АТ в 40,2% случаев, статистически значимому улучшению показателей (p<0,05) - у 38,9% пациенток, в то время как у каждой пятой пациентки (21,7%) достоверно значимого изменения показателей иммунореактивности достичь не удалось (p>0,05). Изучение показателей аутоиммунитета у обследуемых основной группы в динамике выявило достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК во всех подгруппах (p<0,01). Среднее содержание профилей ауто-АТ к антигенам TrM-03 после окончания гормональной терапии достоверно повысилось: в I А подгруппе - на 68,0% (p=0,001), во II А подгруппе – на 68,2% (p=0,005), в III А подгруппе – на 64,4% (p=0,007), а в IVA подгруппе – на 66,5% (p=0,009) соответственно (Puc. 3).

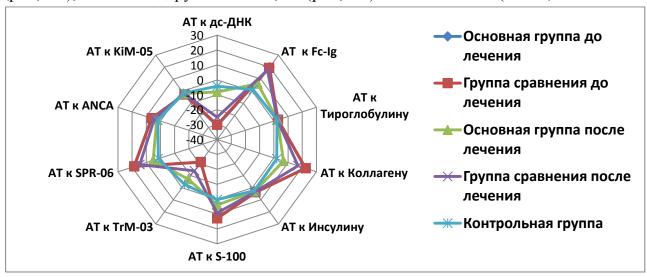


Рисунок 3 Динамика содержания профилей аутоантител у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ до и после консервативного лечения.

Наряду с повышением среднего уровня профилей ауто-AT к антигенам TrM-03, отмечена нормализация содержания профилей ауто-AT к Колагену,

характеризующаяся достоверным снижением его средних показателей в подгруппах больных с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (p= 0,0002, p=0,0006). Установлено достоверное снижением (p<0,05) среднего содержания профилей ауто-АТ к Fс-фрагменту и к SPR-06. Установлено статистически значимое снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к Инсулину в подгруппе больных с ПГЭ без атипии на 60,6% (p=0,049) и у пациенток с КГЭ без атипии - на 59,5% (p=0,050), что свидетельствовало о тенденции к нормализации метаболических нарушений в данной когорте пациенток.

Таким образом, проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ у обследуемых женщин основной группы способствовало нормализации содержания профилей ауто-АТ в 64,4% случаев, статистически значимому улучшения показателей аутоиммунитета - у 28,9% пациенток (р<0,05). И лишь в 6,7% случаев в динамике после окончания терапии не выявлено достоверных изменений иммунореактивности (р>0,05).

Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ по данным эхографического контроля через 6 месяцев способствовало нормализации состояния эндометрия в 96,4% случаев, в то время как у 20,4% женщин группы сравнения сохранялась неоднородная структура эндометрия. Ультразвуковые признаки ХЭ окончания лечения диагностированы лишь у 12 (25,5%) пациенток III A подгруппы и в 30,8% случаев IV А подгруппы, что было в 2,5 и 2 раза реже, чем в соответствующих подгруппах группы сравнения (р<0,05). Очаговая ГЭ выявлена лишь у 2 (3,3%) пациенток основной группы, которым проводилось оперативное лечение объеме гистерорезекции, аблации эндометрия (впоследствии верифицирована как КГЭ без атипии). При этом у каждой четвертой пациентки группы сравнения (26,6%) сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, классифицированные впоследствии морфологически у 12 (18,8%) женщин как ПГЭ без атипии, а у 5 (7,8%) больных как КГЭ без атипии. Средние размеры яичников пациенток группы сравнения, достоверно превышающие соответствующие показатели больных I В подгруппы основной группы (p<0,05), а также количество антральных фолликулов $(4,25\pm0,11)$ ДЛЯ правого яичника $3,76\pm0,22),$ свидетельствовали о сохраненном овариальном резерве, что обусловило невысокую эффективность хирургического лечения в данной когорте пациенток.

Через 6 месяцев применения гормональной терапии лишь у 10 (4,5%) женщин основной группы сохранялись очаги гиперплазированного эндометрия, верифицированные как ПГЭ без атипии. При этом, из 40 (20,4%) больных группы сравнения с выявленной очаговой ГЭ, в 13,3% случаев диагностирована ПГЭ без атипии, а у 14 (7,1%) женщин морфологические изменения эндометрия были классифицированы как КГЭ без атипии (Рис. 4).

Результаты морфологического исследования через 6 месяцев после хирургического лечения больных I В подгруппы свидетельствовали об отсутствии

пролиферативных изменений в эндометрии у 58 (96,7%) женщин, и лишь у 2 (3,3%) пациенток установлена КГЭ без атипии, диагностируемая на фоне выраженных, не поддающихся коррекции метаболических нарушений. В то время как у 26,6% больных группы сравнения выявлены изменения, морфологически верифицированные как ПГЭ без атипии у 12 (18,8%) и КГЭ без атипии в 7,8% случаев. У всех пациенток ІІ В подгруппы основной группы диагностирована атрофии эндометрия.

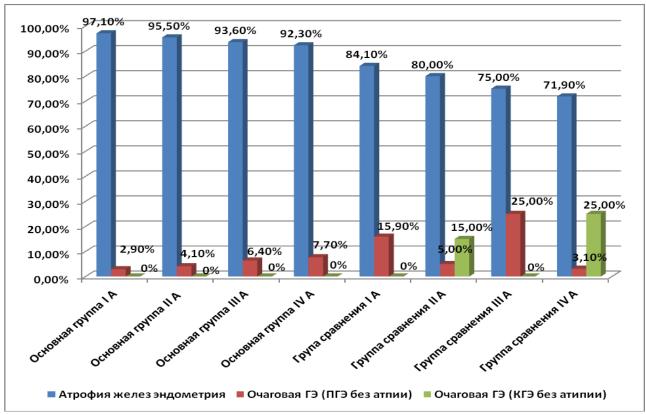


Рисунок 4 Морфологическая структура эндометрия у обследуемых пациенток после проведенной консервативной терапии.

Согласно результатам ИГХ исследования, наибольший эффект от проводимой терапии гестагенами, наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался практически полной блокадой ЕR-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия. Так, экспрессия ER-α в данной когорте пациенток снизилась на 97,5% в эпителии желез и на 97% в строме эндометрия, что было достоверно выше, чем в соответствующей подгруппе группы сравнения (85,3% и 84,8% соответственно) (р<0,05). В подгруппах больных, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, экспрессия ER-α как в эпителии желез, так и в строме эндометрия объективно сохранялась на статистически более низком уровне в сравнении с исходными показателями у пациенток основной группы (р<0,05), при отсутствии достоверной разницы с показателями до лечения у больных группы сравнения (р>0,05). Проведение как локальной, так и системной терапии гестагенами в течение 6 месяцев влечет за собой выраженное снижение уровня экспрессии PR. У пациенток основной группы с ПГЭ и КГЭ без атипии экспрессия PR отсутствовала, как в эпителии желез,

так и в строме эндометрия, в то время как в соответствующих подгруппах группы сравнения сохранялась слабая экспрессия PR на статистически значимом уровне (p<0,05).

Анализ уровня экспрессии маркеров клеточной пролиферации Ki-67 и PCNA в динамике выявил снижение пролиферативной активности эндометрия как в эпителии желез, так и в строме. Установлено, что наибольший эффект от проводимой терапии наблюдался среди пациенток с ПГЭ без атипии и характеризовался статистически значимым снижением уровня экспрессии Кі-67 в строме эндометрия у пациенток обеих групп (p<0,05), при этом уровень пролиферативной активности у пациенток группы сравнения был в 1,4 раза выше, чем у больных основной группы. При КГЭ без атипии статистически значимого снижения уровня экспрессии Кі-67 у пациенток обеих групп выявить не удалось (p>0,05). Установлено снижение экспрессии Ki-67 у больных с ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ в 1,9 раза, а у женщин, имеющих сочетание КГЭ без атипии и ХЭ - в 1,7 раза, при этом снижение соответствующих показателей у пациенток группы сравнения составило – в 1,5 и 1,3 раза. Аналогичные изменения отмечены при изучении экспрессии маркера пролиферативной активности PCNA в динамике после окончания проводимой гормональной терапии. Проведение дифференцированной терапии ГПЭ приводит к активации процессов апоптоза, характеризующейся статистически значимым снижением экспрессии антиапоптотического фактора BCL-2 (p<0,05) и достоверным повышением экспрессии проапоптотического фактора ВАХ (p<0,05) как в эпителии желез, так и строме эндометрия, степень которой находится в обратной зависимости от степени выраженности морфофункциональных изменений эндометрия.

Таким образом, в проведенном исследовании доказана высокая клиниколабораторная, микробиологическая, иммунологическая, эхографическая, морфологическая иммуногистохимическая эффективность разработанного И дифференцированного подхода к профилактике и лечению ГПЭ в ПМП, что позволило повысить эффективность консервативного лечения на 15,9%, a хирургического лечения – на 24,5%; профилактики развития ГПЭ - в 1,5 раза, снизить число рецидивов ГЭ в 4,6 раза, а также провести своевременное хирургическое лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В Волгоградском регионе на протяжении последних лет отмечена тенденция к постепенному снижению частоты встречаемости ПГЭ и КГЭ без атипии у пациенток в ПМП (r= - 0,676, p<0,05), однако, частота выявления сочетанных форм ГЭ (ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ), в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, увеличилась в 1,7 раза (r=0,977, p<0,01).

- 2. В структуре морфологического состояния эндометрия у женщин в ПМП преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки: ПЭ (53,8%), ХЭ (15%), очаговая гиперплазия функционального и базального слоя эндометрия (10,1%), а так же плазмоцитарная инфильтрация стромы, обнаруженная в 6,5% наблюдений.
- 3. Риск развития ГПЭ выше у жительниц города (ОШ 1,68 (ДИ 1,0562-2,6710; 95%), имеющих профессиональные вредности: работа с компьютером, тепловое воздействие, производственный шум, вибрация и химические вредности (ОШ 2,00 (ДИ 1,1801-3,3947; 95%)), на фоне хронических стрессовых ситуаций (ОШ 4,50 (ДИ 1,9096-10,6745; 95%)), имеющих избыточную массу тела при рождении (ОШ 2,50 (ДИ 1,3145-4,6019; 95%)), высокую частоту встречаемости патологии эндокринной системы: ожирения (ОШ 3,00 (ДИ 1,8389-5,1580; 95%)), СД ІІ типа (ОШ 2,30 (ДИ 0,7673-5,9493; 95%)) и заболеваний щитовидной железы (ОШ (1,60 (ДИ 0,5810-4,0847; 95%)).
- 4. К факторам риска, обусловленным отягощенным акушерскогинекологическим анамнезом, следует отнести: длительные НМЦ, проявляющиеся различными вариантами АМК: олигоменорея (ОШ 2,52 (ДИ 1,0613; 95%)), олигоменорея в сочетании с ОМК/ММК (ОШ 2,50 (ДИ 1,5597; 95%)); первичное бесплодие нейроэндокринного генеза (ОШ 3,02 (ДИ 1,0772-3,8338; 95%)); высокую частоту прерываний беременности (ОШ 1,60 (ДИ 1,0307-2,6188; 95%)), из них 3 и более прерывания в 28% случаев; высокую частоту использования ВМС (ОШ 1,74 (ДИ 1,0321-2,9170; 95%)) на фоне ее длительного ношения (ОШ 6,15 (ДИ 2,1283-17,7803; 95%)); ХЭ, диагностируемый у каждой третьей пациентки (27%) (ОШ 5,3 (ДИ 2,3683-11,3216)); миому матки (ОШ 3,3 (ДИ 1,8091-5,8834; 95%)) и эндометриоз (ОШ 1,89 (ДИ 0,7799-4,5991; 95%)), выявляемых в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, а также функциональные кисты (ОШ 1,50 (ДИ 0,8220-2,7604; 95%)) и доброкачественные опухоли яичников (ОШ 2,52 (ДИ 1,3502-4,7177; 95%).
- 5. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи (21,6%) или ее сочетания с ОМК/ ММК (66,2%) характерны для КГЭ без атипии, в то время как ПГЭ без атипии (84,7%), а также сочетание ПГЭ без атипии (94,3%) или КГЭ без атипии с ХЭ (92,1%) проявляется различными вариантами аномальных маточных кровотечений.
- 6. Определение степени значимости каждого фактора риска в реализации развития ГПЭ на основании расчета показателей относительных рисков (шансов) позволило разработать бальную шкалу, отражающую степень риска развития и прогрессирования ГПЭ, что диктует необходимость дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.
- 7. При анализе метаболического статуса пациенток с $\Gamma\Pi$ Э в $\Pi M\Pi$ установлены положительные корреляционные связи между исходными уровнями глюкозы крови и ИМТ (R^2 =0,036; R=0,190; F=10,4; p<0,01), уровнем базального ИРИ

- и степенью ожирения (R^2 =0,026; R=0,162; F=7,48; p<0,01), а также между уровнем гликемии через 2 часа и ИМТ (R^2 =0,031;R=0,175; F=8,83; p<0,01), уровнем ГИ через 2 часа после нагрузки с ИМТ (R^2 =0,152; R=0,340; F=49,8; p<0,01), что подтверждает роль метаболических нарушений в развитии пролиферативных изменений в эндометрии.
- 8. Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у 38,1% пациенток с ГПЭ в ПМП характеризовалось повышением концентрации эстадиола (132,61±8,40 пг/мл) на фоне нормального уровня ФСГ (6,34±0,21 мМЕ/мл), в то время как в подавляющем большинстве случаев (61,9%) установлено монотонное снижение уровня эстрадиола (30,06±2,31 пг/мл) на фоне повышенного уровня ФСГ (51,04±4,22 ММЕ/м), что позволило обосновать дифференцированный подход к выбору объема хирургического вмешательства в зависимости от фолликулярного резерва.
- 9. Особенностями локального инфекционного статуса пациенток с ГПЭ в ПМП явились: наличие высокого уровня инфицированности условно-патогенной флоры, а также широкий спектр специфической инфекции бактериальной и вирусной, среди которой ведущее значение занимает папилломавирусная инфекция, персистирующая в эндометрии у каждой четвертой пациентки с ПГЭ без атипии (26,8%), в 27% случаев у больных с КГЭ без атипии, и у каждой второй обследуемой, имеющей сочетание ПГЭ (47,1%) или КГЭ без атипии (47,6%) с ХЭ.
- 10. Иммунные нарушения при ГПЭ происходят преимущественно на локальном уровне и характеризуются наличием выраженных дисфункциональных изменений Th-1 клеточного иммунного ответа, обусловленных дисбалансом секреции провоспалительных цитокинов: статистически значимом снижении концентрации ИЛ-2 (p<0,01) и повышении ИЛ 1 β (p<0,01), ИЛ 6 (p<0,05), ФНО- α (p<0,01) и γ -ИНФ (p<0,01); при отсутствии достоверных изменений концентрации противоспалительного цитокина ИЛ-4 (p>0,05).
- 11. Установлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с неатипическими формами ГПЭ, характеризующееся дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам KiM-05), что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии. Это позволило использовать определение статуса аутоиммунитета для прогнозирования развития ГПЭ.
- 12. Выявлено достоверное снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК (p=0,0006 для ПГЭ без атипии; p=0,0001 для КГЭ без атипии; p=0,0006 для ПГЭ без атипии в сочетании с XЭ; p=0,0002 для КГЭ без атипии в сочетании с XЭ), являющейся маркером процессов апоптоза, что позволило

использовать его в качестве маркера для дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ в ПМП.

- 13. Установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при впервые выявленной ГПЭ и уровнем профилей ауто-АТ при рецидивирующей ГЭ (r=0,839, p<0,01), что может быть использовано в качестве маркера прогнозирования рецидивирования гиперпластического процесса в эндометрии, а также дифференцированного подхода к выбору тактики ведения больных с ГПЭ и объема хирургического вмешательства.
- 14. Установлены сильные корреляционные связи между уровнем содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и длительностью кровотечения (r=-0,732, t=8,932, p<0,01), а также средним содержанием профилей ауто-АТ к коллагену и длительностью кровотечения (r=0,882, t=15,553, p<0,01), что дало основание использовать определение содержания профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 и к коллагену в качестве биомолекулярных предикторов развития АМК у пациенток с ГПЭ.
- 15. Выявленная гиперпродукция ауто-АТ к Fc-фрагменту (p=0,0000), также достоверное повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 (p=0,0000) у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии и ХЭ позволило нам использовать их в качестве маркеров морфофункциональной несостоятельности эндометрия.
- 16. Выявленное статистически значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к инсулину в группах больных с ПГЭ и КГЭ без атипии (p=0,0186 для ПГЭ без атипии, p=0,0126 для КГЭ без атипии), имеющих нейробменно-эндокринные нарушения, свидетельствует о важной роли метаболических нарушений в генезе ГПЭ, что позволило нам использовать его в качестве маркера для дифференцированного подхода к вторичной профилактике.
- Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия пациенток с неатипическими формами ГЭ в ПМП свидетельствуют о наличии дисбаланса стероидных рецепторов в железах и строме эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации. Наиболее высокий уровень экспрессии рецепторов ΕR-α отмечался в неизменном эндометрии пролиферации, как в эпителии желез (p<0,01), так и в строме (p<0,01). Отмечено достоверное снижение экспрессии ЕR-а в эпителии желез (p<0,01), и строме эндометрия (p<0,01) во всех изучаемых подгруппах. Независимо от формы ГЭ, более низкая экспрессия ER-α выявлена в стромальных клетках эндометрия, по сравнению с железистыми, при этом максимальное снижение уровня экспрессия ER-а отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ (р=0,0000).
- 18. Наиболее высокий уровень экспрессии PR в обеих группах выявлен в неизменном эндометрии в фазу пролиферации, как в эпителии желез (p<0,01), так и в строме (p<0,01). Установлено достоверное снижение экспрессии PR при различных

- формах ГЭ, как в эпителии желез (p<0,01), так и в строме эндометрия (p<0,01), при этом максимальное снижение уровня экспрессия PR отмечено в строме эндометрия у пациенток с КГЭ без атипии в сочетании с XЭ (p=0,0000). Различный уровень экспрессии PR у пациенток ГПЭ обосновывает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов терапии.
- 19. Развитие гиперпластических процессов в эндометрии характеризуется выраженным дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза. Установлен более низкий уровень экспрессии маркеров клеточной пролиферации Кі 67 и РСNА как в эпителии желез, так и строме по сравнению с неизменным эндометрием. При этом, независимо от формы ГПЭ, наиболее высокая экспрессия Кі 67 и РСNА отмечена в железах эндометрия у пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ. Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии антиапоптотического фактора ВСL-2 и статистически значимое снижение проапоптотического фактора ВАХ в эпителии желез (р<0,01), и в строме эндометрия (р<0,05), во всех изучаемых подгруппах по сравнению с неизменным эндометрием фазы пролиферации. Наиболее выраженное угнетение процессов апоптоза отмечено в эпителии желез пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ (р<0,01).
- 20. Разработанный нами дифференцированный подход к профилактике гиперпластических процессов эндометрия позволяет повысить эффективность профилактики развития ГЭ в 1,5 раза, снизить число рецидивов ГПЭ в 4,6 раза у пациенток, получавших консервативное лечение и в 6,3 раза в группе больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, а также провести своевременное оперативное лечение рецидивирующей ГЭ с целью предупреждения развития неопластических процессов.
- 21. Проведение дифференцированного подхода к лечению ГПЭ у пациенток в ПМП способствует устранению исходного дисбаланса иммунореактивности, характеризующегося нормализацией среднего содержания профилей ауто-АТ: достоверным повышением профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК (р=0,0018 для ПГЭ без атипии; p=0,0014 для КГЭ без атипии; p=0,0029 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0020 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ) и к антигенам TrM-03(p=0.0001 для ПГЭ без атипии; p=0.0057 для КГЭ без атипии; p=0.0072 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; p=0,0081 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ); статистически значимым снижением профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту (p=0,0000 для ПГЭ или КГЭ без атипии; p=0,0003 для ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с XЭ), инсулину (p=0.0490 для ПГЭ без атипии; p=0.0503 для КГЭ без атипии); SPR-06 (р=0,0002 для ПГЭ без атипии в сочетании с ХЭ; р=0,0003 для КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ); снижением без достоверной разницы к коллагену (р>0,05), антигенам ANCA (p>0,05), а также восстановление профилей ауто-AT к белку S-100 и антигенам KiM-05 до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы.

22. Проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии у пациенток с ГПЭ в ПМП привело к развитию атрофии эндометрия в 95,5% случаев, что позволило повысить эффективность лечения на 15,9%. Проведение дифференцированного подхода к выбору хирургического вмешательства обеспечило отсутствие пролиферативных изменений в эндометрии у 97,9% пациенток, что было на 24,5% эффективнее, чем при традиционном подходе.

Полученные результаты дают основания сформулировать следующие практические рекомендации:

- 1. Рекомендовать относить К группе риска женщин, занятых сопряженным интеллектуальным трудом, различными вредными производственными факторами (работа с компьютером, тепловое воздействие, производственный шум, вибрация и химические вредности) на фоне хронических стрессовых ситуаций, имеющих избыточную массу тела при рождении, высокий инфекционный индекс в детском возрасте; отягощенный преморбидный фон патологией эндокринной системы (ожирения, СД II типа, заболеваний щитовидной железы), сердечно-сосудистыми заболеваниями, проявляющимися в форме ГБ и НЦД по гипертоническому типу; а также имеющих отягощенный акушерскогинекологический анамнез длительными НМЦ, проявляющиеся различными вариантами АМК, первичным бесплодием нейроэндокринного генеза; высокой частотой прерываний беременности, низкой частотой приема КОК, длительным ношением ВМС; высокой частотой встречаемости хронических ВЗОМТ (в первую очередь, ХЭ), миомы матки и эндометриоза, а также функциональных кист и доброкачественные опухолей яичников. При обследовании женщин, находящихся в ПМП, составляющих группу риска по развитию ГПЭ, или уже имеющих впервые выявленную ГЭ, с целью прогнозирования развития или рецидивирования ГПЭ, и повышения объективности оценки тяжести их состояния, а также проведения дифференцированного подхода к профилактике и лечения ГПЭ, целесообразно проводить изучение состояния аутоиммунитета с включением изучения следующих его показателей (обследование уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, ауто-Ат к Tr-03, коллагену, ауто-АТ к Fc-фрагменту, SPR-06 и инсулину):
- Снижение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, служит предиктором развития ГПЭ. а также маркером рецидивирования ГПЭ, что позволяет использовать его для проведения дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ, а также выбору тактики ведения больных с ГПЭ и объема хирургического вмешательства.
- Снижение среднего содержания профилей ауто-AT к Tr-03, коррелирующее с повышением уровня ауто-AT к Коллагену является биомолекулярным маркером возникновения АМК у пациенток с ГПЭ.

- Гиперпродукция ауто-АТ к Fc-фрагменту, а также повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к SPR-06 и коллагену, являются маркерами морфофункциональной недостаточности эндометрия у пациенток с ПГЭ или КГЭ без атипии в сочетании с ХЭ.
- Повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к Инсулину является маркером метаболических нарушений у пациенток с ГПЭ в ПМП.
- 2. Показания для проведения гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием у пациенток, находящихся в ПМП должны быть строго обоснованы. При впервые выявленной по данным УЗИ патологии эндометрия, показано выполнение УЗИ в динамике. В случае подтверждения эхографических данных патологии эндометрия, показано проведение гистероскопии.
- 3. Считать целесообразным проведение дифференцированного подхода к первичной профилактике ГПЭ, который заключается в следующем:
- Пациентки, имеющие эпизод АМК или подозрение на патологию эндометрия (по данным УЗИ), поступившие впоследствии в стационар для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала при отсутствии морфологической верификации диагноза ГЭ, составляют группу риска по развитию ГПЭ в ПМП.
- Изучение параметров аутоиммунитета у данной когорты пациенток позволяет использовать их в качестве биомолекулярных маркеров прогнозирования развития ГПЭ. В связи с этим, в случае выявления физиологического профиля ауто-АТ, показано динамическое наблюдение за пациетками – выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При диагностировании выраженного гипореактивного состояния аутоиммунитета, характеризующегося дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; повышение профилей ауто-AT к Fc- фрагменту, коллагену, инсулину, SPR-06 и антигенам ANCA, а также дисбаланс профилей ауто-АТ к белку S-100 и антигенам КіМ-05), показано проведение оценки степени риска развития ГПЭ разработанному нами алгоритму.

Использование алгоритма прогнозирования развития ГПЭ в зависимости от суммы набранных баллов позволяет разделить пациенток группы риска на три подгруппы: 1) Низкая степень риска — 1- 6 баллов; 2) Средняя степень риска — 7-13 баллов; 3) Высокая степень риска - 14 и более баллов. Пациентки, имеющие низкую степень риска, подлежат динамическому наблюдению - выполнение УЗИ органов малого таза ежегодно. При установлении средней степени риска целесообразно проведение ежегодного мониторинга, включающего УЗИ органов малого таза и аспирационную биопсию эндометрия. Пациенткам, у которых установлена высокая степень риска, показано с профилактической целью введение ЛНГ — ВМС или назначение КОК, содержащего Эстралиол валерат / Диеногест на фоне ежегодного контроля УЗИ органов малого таза и аспирационной биопсии эндометрия.

У пациенток с ИМТ $\geq 30~{\rm kr/m^2}$, показано проведение терапии МС заключающейся в сбалансированном рациональном питании (гипокалорийное в период снижения массы тела и эукалорийное в период поддержания результатов); наличии физических нагрузкок умеренной интенсивности по 30-45 минут не менее 3-5 раз в неделю; и проведении медикаментозной терапия: Метформин по 500-850 мг 1-3 раза в сутки в течение 6 месяцев.

- 4. Считать целесообразным проведение дифференцированного подхода к консервативной терапии ГПЭ, который заключается в следующем:
 - Гормональная терапия с учетом клинико-лабораторных, эхографических, гистероскопических, морфологических и иммуногистохимических особенностей. Особое внимание необходимо уделять уровню экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам. При высокой (201-300 баллов) или умеренной (101 – 200 баллов) экспрессии рецепторов назначалась гормонотерапии прогестагенами (ЛНГ-ВМС Мирена или Депо-провера 150 мг в/м по схеме в течение 6 месяцев). Наличие слабой (11-100 баллов) экспрессии или ее отсутствие (0-10 баллов), а также наличие дефектов распределения PR с зонами низкого уровня, вплоть до их отсутствия, преимущественно в железах эндометрия является фактором риска развития резистентности к вводимым прогестагенам. В данном случае, показана терапия агонистами ГнРГ в течение 6 месяцев.
 - Комплексная противовоспалительная терапия. У всех пациенток, имеющих сочетание ПГЭ или КГЭ без атипии с ХЭ, проводилась в два этапа. На первом этапе наряду с системной противовоспалительной (антибактериальной и противовирусной) терапией, проводилась локальная терапия с внутриматочным введением Катеджеля. Целью второго этапа лечения ХЭ явилось восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани. Назначали антифиброзирующий препарат Лонгидаза в виде вагинальных свечей по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня (10 суппозиториев на курс лечения).
 - Локальная иммуномодулирующая терапия. Учитывая наличие выраженных дисфункциональных изменений Th-1 клеточного иммунного ответа на местном уровне у пациенток с неатипическими формами ГПЭ в ПМП, необходимость включения локальной иммуномодулирующей терапии. С этой целью назначали препарат Полиоксидоний в виде ректальных свечей по 1 суппозиторию (12 мг) в течение 3 дней, затем оставшееся суппозитории вводили с интервалом 1 раз в 3 дня.
 - Терапия метаболического синдрома (по показаниям).
- 5. Считаем целесообразным проведение дифференцированного подхода к выбору объема хирургического вмешательства на основании данных функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы, а также выявленных особенностей аутоиммунитета:

- При выявлении монотонного снижения уровня эстрадиола, отражающего снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников в виду истощения фолликулярного аппарата, на фоне повышенного или нормального уровня ФСГ в сочетании с физиологическим уровня ауто-АТ к двухспиральной ДНК, являющейся маркером процессов апоптоза, обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия. При обнаружении у данной когорты пациенток дефицита профилей ауто-АТ к двухспиральной ДНК, показано выполнение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.
- В случае обнаружения повышенной концентрации эстрадиола на фоне сниженного или нормального уровня ФСГ для устранения патологического стимула, способствующего рецидивированию заболевания, патогенетически обосновано проведение гистерорезекции, аблации эндометрия в сочетании с двусторонней аднексэктомией лапароскопическим доступом.
- 6. Считаем целесообразным проведение дифференцированного подхода к вторичной профилактике ГПЭ в ПМП, который заключается в следующем:
- 1) Пациенткам с морфологически подтвержденной эффективностью гормональной терапии, проводимой в течение 6 месяцев (наличие индуцированной атрофии эндометрия), показано проведение вторичной профилактики, учитывая высокий риск рецидивирования ГПЭ в ПМП.
- 2) Полученные результаты исследования позволяют признать ведущим фактором рецидивирования ГПЭ в данной когорте пациенток метаболические нарушения. В связи с этим:
- Пациенткам, имеющим ИМТ<25 кг/м², с целью вторичной профилактики ГЭ показано введение ЛНГ-ВМС или прием КОК, содержащего Эстрадиол валерат / Диеногест (при наличии противопоказаний к введению ВМС) на фоне ежегодного ультразвукового контроля и аспирационной биопсии эндометрия.
- При ИМТ \geq 30 кг/м 2 целесообразно введение ЛНГ-ВМС или прием пероральных гестагенов в непрерывном режиме на фоне эхографического контроля и аспирационной биопсии эндометрия 1 раз в 6 месяцев.
- У пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²) для решения вопроса о кратности наблюдения показано изучение профиля ауто-АТ к Инсулину после окончания основного курса гормональной терапии. При наличии физиологического профиля ауто-АТ к Инсулину, вторичная профилактика ГПЭ проводится как у больных с ИМТ<25 кг/м². В случае повышения профиля ауто-АТ к Инсулину, комплекс мероприятий вторичной профилактики должен быть аналогичным больным с различными степенями ожирения (ИМТ \geq 30 кг/м²).
- У пациенток с ИМТ \geq 30 кг/м 2 , по показаниям показано проведение терапии МС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

- 1. Свиридова, Н.И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия / Л.В. Ткаченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007. №4 (24). С.3 7.
- 2. Свиридова, Н.И. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом / Ткаченко Л.В., Исаева Л.В., Богатырева Л.Н. // Уральский медицинский журнал. 2011. №4 (82). С. 72-75.
- 3. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия: анализ структуры и распространенности у женщин перименопаузального возраста / Л.В. Ткаченко, С.В. Вдовин, Д.Л. Сперанский // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2007. №2 (42). С.95 98.
- 4. Свиридова, Н.И. Отдаленные результаты лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Лечение и профилактика. 2013. №2 (6). С. 47-53.
- 5. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему / Ткаченко Л.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2013. №3 (47). С.9 15.
- 6. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузе: современные возможности гормональной коррекции и профилактики / Л.В. Ткаченко // Гинекология. 2013. Т. 15. №2. С. 8 12.
- 7. Свиридова, Н.И. Терапевтические возможности комбинации 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста при сочетанных формах гиперпластических заболеваний тела матки / Ткаченко Л.В. // Доктор. Ру. 2014. №8 (96). С. 13-18.
- 8. Свиридова, Н.И. Роль агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в комплексной терапии гиперпластических процессов репродуктивных органов / Л.В. Ткаченко // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. LXIII. № 2. С. 6 11.
- 9. Свиридова, Н.И. Клинико-морфологическое обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2014. №3 (51). C.75 79.
- 10. Свиридова, Н.И. Оптимизация лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Ткаченко Л.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. №3 (55). C.112 117.
- 11. Свиридова, Н.И. Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Доктор. Ру. 2016. №7 (124). С. 15-20.
- 12. Свиридова, Н.И. Обоснование дифференцированного подхода к лечению больных с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Л.В. Исаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. №4 (60). С.103 109.
- 13. Свиридова, Н.И. Практический опыт использования Вагиферона у женщин в перименопаузе (при неспецифическом вульвовагините) / Л.В. Ткаченко // Медицинский алфавит. 2016. Т. 2. №17. С. 26-30.
- 14. Свиридова, Н.И. Двухэтапный метод лечения хронического эндометрита у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Ткаченко Л.В. // Гинекология. 2016. Т. 18. №2. С. 40 44.
- 15. Свиридова, Н.И. Естественные аутоантитела: прогнозирование развития патологических изменений в репродуктивной системе / Л.В. Ткаченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. − 2017. − Т. 16. №3. − С. 57-60.
- 16. Свиридова, Н.И. Профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Л.В. Исаева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. №4 (64). С.25 28.
- 17. Свиридова, Н.И. Современное состояние проблемы избыточной массы тела и ожирения у женщин / Л.В. Ткаченко, Т.В. Складановская // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. − 2017. № 4 (64). − С.3 − 7.

- 18. Свиридова, Н.И. Современные возможности лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе / Л.В. Ткаченко, Л.В. Исаева, Л.Н. Богатырева // Материалы международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». 2006. С. 177.
- 19. Свиридова, Н.И. Значение внутриматочной гормональной системы «Мирена» в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в пременопаузе / Л.В. Ткаченко // Лекарственный вестник. 2006. Т.3. №8 (24). С. 39-40.
- 20. Свиридова, Н.И. Метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией в пременопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы I регионального научного форума «Мать и Дитя». Казань. 2007. С. 342-343.
- 21. Свиридова, Н.И. Эндохирургические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе / Л.В. Ткаченко, Л.Н. Богатырева // Материалы I регионального научного форума «Мать и Дитя». Казань. 2007. С. 343.
- 22. Свиридова, Н.И. Применение внутриматочной гормональной системы «Мирена» в комплексном лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин в пременопаузе / Л.В. Ткаченко // Consilium medicum. 2008. №1. С.29-30.
- 23. Свиридова, Н.И. Современные взгляды на этиопатогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Сборник научных трудов 55-ой юбилейной региональной научной конференции профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Современная инновационная медицина населению Волгоградской области». Волгоград. 2008. С. 32-35.
- 24. Свиридова, Н.И. Эндоскопические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в пременопаузе / Л.В. Исаева // Материалы научно-практической конференции «Современные здоровьесберегающие технологии в обеспечении здоровья населения Волгоградской области. Волгоград. 2008. С.86 87.
- 25. Свиридова, Н.И. Лечение рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы XII Поволжской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов. 2008. С. 234 237.
- 26. Свиридова, Н.И. Эндоскопические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией в перименопаузе // Материалы XII Поволжской научно-практической конференции врачей акушеров-гинекологов. 2008. С. 199-201.
- 27. Свиридова, Н.И. Профилактика рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе / Л.Н. Богатырева // Материалы III регионального научного форума «Мать и Дитя». Саратов. 2009. С. 246 247.
- 28. Свиридова, Н.И. Современные возможности лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе у пациенток с метаболическим синдромом / Л.В. Ткаченко, Л.В. Исаева // Материалы III регионального научного форума «Мать и Дитя». Саратов. 2009. С. 277.
- 29. Свиридова, Н.И. Дифференцированный подход к лечению рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 2009. С. 401.
- 30. Свиридова, Н.И. Клиническая эффективность использования эндоскопических технологий в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 2009. С. 416 417.
- 31. Свиридова, Н.И. Дифференцированный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Л.В. Исаева // Материалы Всероссийского научно-практической конференции «Амбулаторная практика платформа женского здоровья». Москва. 2009. С. 258 259.
- 32. Свиридова, Н.И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Юбилейный сборник научных работ, посвященный 75-летию Волгоградского государственного медицинского университета и 30-летию кафедры акушерства и гинекологии факультета

- усовершенствования врачей «Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин: традиции и инновации». Волгоград. 2010. С. 96 108.
- 33. Свиридова, Н.И. Эндоскопические методы лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией в перименопаузе // Сборник научных трудов 57-ой региональной научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области». Волгоград. 2010. С. 30 31.
- 34. Свиридова, Н.И. Анализ структуры и распространенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе // Материалы V регионального научного форума «Мать и Дитя». Геленджик. 2011. С. 26 5- 266.
- 35.Свиридова, Н.И. Эндоскопические технологии в лечении рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы V регионального научного форума «Мать и Дитя». Геленджик. 2011. С. 273.
- 36.Свиридова, Н.И. Комбинированный метод лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко, Исаева Л.В. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 2011. С. 427- 428.
- 37. Свиридова, Н.И. Клинико-морфологические и иммуногистохимические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / Л.В. Ткаченко // Лекарственный вестник. − 2012. − Т.6. №8 (48). − С. 22-27.
- 38.Свиридова, Н.И. Оценка эффективности лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом в перименопаузальном периоде / Л.В. Ткаченко // Материалы VI регионального научного форума «Мать и Дитя». Ростов-на-Дону. 2012. С. 234 235.
- 39. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия: Анализ структуры и распространенности у женщин в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 2012. –С. 367-368.
- 40. Свиридова, Н.И. Оценка эффективности лечения рецидивирующих гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиниченская практика в эпицентре женского здоровья». Москва. 2012. С. 356-358.
- 41. Свиридова, Н.И. Прогностические факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде / Л.В. Ткаченко // Волгоградский научномедицинский журнал. 2013. -№4. С. 43 47.
- 42. Свиридова, Н.И. Клинико-морфологические и иммуногистохимические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела у пациенток с гиперпластическими процесса эндометрия / Л.В. Ткаченко // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя, V съезда акушеров-гинекологов России». Москва. 2013. С. 400.
- 43. Свиридова, Н.И. Точное попадание. Современные возможности профилактики рецидива гиперплазии эндометрия в пременопаузе / Ткаченко Л.В. // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013. №2 (13). С.58-62.
- 44. Свиридова, Н.И. Современные возможности профилактики рецидивирующей гиперплазии эндометрия в пременопаузе / Л.В. Ткаченко // Лекарственный вестник. 2013. Т.7. №4 (52). С. 7 12.
- 45. Свиридова, Н.И. Прогнозирование развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя, V съезда акушеров-гинекологов России». Москва. 2013. С. 386-387.
- 46.Свиридова, Н.И. Клинико-морфологические и иммуногистохимические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиниченская помощь в эпицентре женского здоровья». Москва. 2013. С. 327-328.
- 47. Свиридова, Н.И. Прогностические факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузы // Материалы Всероссийского Конгресса с международным

- участием «Амбулаторно-поликлиниченская помощь в эпицентре женского здоровья». Москва. 2013. С. 312-314.
- 48. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: обоснование дифференцированного подхода к лечению // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». Москва. 2014. С. 325 326.
- 49. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему / Л.В. Ткаченко // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. Волгоград. 2015. 166 169.
- 50. Свиридова, Н.И. Обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом // Материалы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Сочи. 2015. С. 81 82.
- 51. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: обоснование дифференцированного подхода к лечению и профилактике / Л.В. Ткаченко // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиниченская помощь: от менархе до менопаузы». Москва. 2015. С. 164-166.
- 52. Свиридова, Н.И. Особенности функционального статуса слизистой оболочки тела матки у больных с рецидивирующей гиперплазией эндометрия в перименопаузе /Л.В. Ткаченко // Материалы XVII Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2016. С. 205-206.
- 53. Свиридова, Н.И. Рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения // Материалы XVII Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2016. С. 205-206.
- 54. Свиридова, Н.И. Иммуноморфологическое обоснование дифференцированного подхода к лечению гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом / Л.В. Ткаченко // Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» Москва. 2016. С.147-148.
- 55. Свиридова, Н.И. Обоснование изучения состояния аутоиммунитета у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе / Л.В. Ткаченко // Материалы XXIII Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». Москва, 2017. С.70 71.
- 56. Свиридова, Н.И. Аутоиммунные аспекты гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе // Материалы X Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Сочи. 2017. С. 53 54.
- 57. Свиридова, Н.И. Особенности параметров аутоиммунитета у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». Москва, 2017. С. 144.
- 58. Свиридова, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные возможности прогнозирования, лечения и профилактики / Л.В. Ткаченко // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». Москва, 2017. С. 153-154.
- 59. Свиридова, Н.И. Особенности цитокинового статуса у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом // Материалы XXIV Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы». Москва, 2018. С.78 79.

Патент

60. Патент №2607590 Российской Федерации Способ лечения хронического эндометрита / Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. – Заяв. №2015122833, зарег. в гос. реестре 10.01.2017 г.