Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

На правах рукописи

Пойманова Ольга Фёдоровна

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология
3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
Оразов Мекан Рахимбердыевич

засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Михалева Людмила Михайловна

Москва — 2025

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ ..... 4
ГЛАВА 1. ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..... 15
1.1 Введение ..... 15
1.2. Патогенез полипов эндометрия ..... 17
1.3 Роль хронического эндометрита в формировании и рецидивировании полипов эндометрия ..... 25
1.4 Диагностика полипов эндометрия ..... 27
1.5. Дифференцированный подход к менеджменту эндометриальных полипов ..... 32
1.6 Традиционные методы лечения ..... 36
1.7 Профилактика рецидивов ..... 38
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 43
ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ ..... 55
3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с полипами эндометрия ..... 55
3.2 Результаты гистероскопического исследования пациенток с полипами эндометрия ..... 69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ ..... 81
4.1 Результаты морфологического исследования ..... 81
4.2 Результаты иммуногистохимического исследования ..... 85
4.3 Корреляционный анализ взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с клиническими характеристиками и временем рецидивирования полипов эндометрия ..... 101
ГЛАВА 5. МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ..... 109

5.1 Математическая модель прогнозирования рецидивов полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста на основании клинико-анамнестических предикторов ..... 109
5.2 Математическая модель прогнозирования рецидивов полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста на основании морфологических и иммуногистохимических предикторов ..... 114
ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ..... 122
6.1 Тактика ведения пациенток, страдающих симптомными полипами эндометрия размером более 10 мм ..... 122
6.2 Тактика ведения пациенток с полипами эндометрия менее 10 мм бессимптомным течением заболевания ..... 128
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ..... 154
ЛИТЕРАТУРА ..... 157

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Полипы эндометрия (ПЭ) представляют собой гиперпластические экзофитные образования, состоящие из желез и стромы эндометрия, формирующиеся вокруг сосудистого стержня и выступающие в полость матки [4, 8, 91, 153]. По морфологическим характеристикам они могут быть как одиночными (наблюдается у 80% пациенток), так и множественными (около 20%), располагаться на широком основании или иметь ножку, а их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Анатомически большинство ПЭ локализуются в области дна матки (55,8%) и трубных углов (29,4%), при росте направляясь к внутреннему зеву и в отдельных ситуациях выступая за пределы цервикального канала [3, 9, 91].

Распространенность ПЭ среди женской популяции достаточно высока – согласно эпидемиологическим данным, у 34,9% женщин они верифицируются в течение жизни, однако точные показатели заболеваемости остаются предметом дискуссии [16, 18, 153]. Этиология ПЭ до настоящего времени не имеет однозначного объяснения, что связано с их клинической и гистологической гетерогенностью. Современные исследования подтверждают моноклональное происхождение ПЭ [20, 145] и предполагают многофакторный характер их развития, включающий генетические, воспалительные, гормональные и ятрогенные механизмы [7, 109].

## Степень разработанности темы

Клиническая значимость проблемы полипов эндометрия определяется несколькими аспектами. Наиболее частым симптомом ПЭ являются аномальные маточные и обильные менструальные или межменструальные кровотечения (АМК, ОМК и ММК), которые встречаются у 3,7-65% пациенток [11, 16, 153]. Достаточно часто ПЭ являются «диагностической находкой» при плановом ультразвуковом исследовании у женщин без симптомов. У пациенток репродуктивного возраста ПЭ могут быть ассоциированы с бесплодием маточного происхождения и привычным невынашиванием беременности – по данным литературы, у 32% женщин,

проходящих программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), обнаруживаются эндометриальные полипы [17, 42]. Кроме того, по данным разных авторов, от 1 до 9% ПЭ подвержены злокачественной трансформации [140].

Отдельного внимания заслуживает вопрос взаимосвязи ПЭ с хроническим эндометритом. По данным мета-анализа, распространенность хронического эндометрита (ХЭ) среди женщин с ПЭ может достигать до 51,3%, что свидетельствует о потенциальной патогенетической связи этих состояний и их возможном влиянии на репродуктивную функцию [13, 14, 15, 109].

Лечение ПЭ представляет значительные клинические трудности, особенно в контексте профилактики рецидивов. Несмотря на эффективность гистероскопической полипэктомии как "золотого стандарта" лечения [38, 95], сохраняется существенный риск рецидивирования. Wortman указал на значительную частоту рецидивов после гистероскопического удаления, достигающую 43% [12, 155]. Ключевыми факторами риска рецидивов являются возраст старше 35 лет, сопутствующие гинекологические заболевания (лейомиома матки, аденомиоз, эндометриоз, гиперплазия эндометрия), метаболические нарушения, хронический эндометрит и множественные полипы [150]. В исследовании Jiang и соавт. с участием 170 пациенток показано, что противорецидивная терапия может снижать частоту рецидивов ПЭ [136], однако доказательная база ограничена малой выборкой и отсутствием рандомизации. Систематический обзор Kong и соавт. подчеркивает важность поддержания здоровья эндометрия после операции для снижения как рецидивов, так и риска злокачественной трансформации [90], что указывает на необходимость персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные особенности пациентки и факторы риска.

Таким образом, актуальность разработки методов прогнозирования и профилактики рецидивов полипов эндометрия обусловлена высокой частотой рецидивирования, отсутствием стандартизированных подходов к профилактике, необходимостью изучения молекулярных механизмов развития заболевания и важностью улучшения репродуктивных исходов у женщин репродуктивного

возраста. Решение этих вопросов позволит оптимизировать тактику ведения пациенток с ПЭ, снизит частоту рецидивов и улучшит их репродуктивные исходы.

Все перечисленное выше определяет актуальность темы и целей диссертационного исследования.

**Цель исследования:** улучшить исходы прогнозирования и профилактики рецидивов полипа эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

**Задачи исследования**

1. Выявить клинико-анамнестические факторы риска рецидивов полипа эндометрия в репродуктивном возрасте.

2. Установить информативные гистероскопические критерии верификации рецидива полипа эндометрия.

3. Оценить выраженность хронического воспаления (CD4+, CD8+, CD138+, CD20+) в эндометрии и в ткани полипа пациенток с впервые выявленным и при его рецидиве

4. Выявить иммуногистохимические детерминанты патологической васкуляризации (CD31+) и нарушений тканевого гомеостаза (CD56+) в эндометрии и в ткани полипа пациенток изучаемой когорты.

5. Установить взаимосвязь между временем верификации рецидива полипа эндометрия и морфофункциональными характеристиками его ткани.

6. Установить морфологические особенности эндометрия в когорте пациенток репродуктивного возраста при рецидиве полипа эндометрия.

7. Разработать математические модели прогнозирования риска рецидива полипа эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

8. Разработать алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивов полипа эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, и оценить его эффективность в сравнении с традиционными технологиями.

**Научная новизна исследования.** Получены новые данные, существенно расширяющие представления о патогенезе рецидивов полипа эндометрия в репродуктивном возрасте.

Выявлены специфические морфологические изменения эндометрия у пациенток при рецидиве полипа (более частое отложение коллагеновых «завихрений» вокруг желез эндометрия, фиброз стромы, склероз стенок спиральных артерий и гиалиноз стенок сосудов в строме полипа).

Установлена взаимосвязь экспрессии иммуногистохимических (ИГХ) маркеров хронического воспаления (CD4+, CD8+, CD138+, CD20+) как в эндометрии, так и в ткани полипа, с рецидивирующим течением заболевания, а также выявлены и описаны детерминанты патологической васкуляризации (CD31+) и нарушения тканевого гомеостаза (CD56+), характерные для изучаемой когорты.

Установлены информативные гистероскопические критерии риска рецидива полипа эндометрия, доказана их диагностическая значимость.

Разработаны две математические модели прогнозирования риска рецидива полипа эндометрия - с использованием клинико-анамнестически и гистероскопических параметров (чувствительность – 85,9%, специфичность – 90,5%), а также на основе морфологических и ИГХ предикторов (чувствительность – 85,7%, специфичность – 82,8%).

Разработан и внедрен оригинальный подход к лечению и профилактике рецидивов при клинически манифестных полипах эндометрия более 10 мм, ассоциированных с хроническим эндометритом, демонстрирующий превосходство над традиционными технологиями в снижении частоты рецидивов (в 4,2 раза, p=0,046) и повышении частоты достижения полного морфологического регресса (в 2,2 раза, p=0,003) при полипах малого размера (до 10 мм) без клинических проявлений.

Получен патент на изобретение (RU №2822635 C1. «Способ комплексного лечения полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом»).

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** На основании установленных ИГХ маркеров риска рецидивов полипа эндометрия расширены представления об их патогенезе. Определена роль нарушений васкуляризации и тканевого гомеостаза в генезе рецидива полипа эндометрия.

Доказана корреляционная взаимосвязь между временем возникновения

рецидивов полипа эндометрия и его морфологическими и ИГХ характеристиками ткани, что позволяет концептаульно научно обосновать представление о значении персистирующего течения аномального воспаления эндометрия.

Научно обоснован персонифицированный и предиктивный подход к ведению пациенток с рецидивами полипа эндометрия.

Для практического здравоохранения предложены информативные гистероскопические особенности рецидива полипа эндометрия (аномальная васкуляризация, диффузная гиперемия, микрополипоз, отек стромы, широкое основание полипа, а также разработаны эффективные прогностические модели позволяющие выделить группу риска рецидива полипа эндометрия (Модель 1 – клинико-анамнестические и гистероскопические предикторы: чувствительность – 91,7%, специфичность - 88,6%), Модель 2 – морфологические и ИГХ предикторы (чувствительность – 90,6%, специфичность – 86,4%).

Предложен и внедрен оригинальный дифференцированный подход к лечению и профилактике рецидивов при клинически манифестных полипах эндометрия и/или более 10 мм, ассоциированных с хроническим эндометритом, включающий гистерорезектоскопическую полипэктомию, комплексную противовоспалительную (НПВС) и электроимпульсную терапию (прямая и обратная внутриполостная электростимуляция), который снижает частоту рецидивов в 4,2 раза за 12 месяцев наблюдения; при полипах менее 10 мм без клинических проявлений комплексная противовоспалительная и электроимпульсная терапия, в сравнении с динамическим наблюдением, повышает частоту достижения полного морфологического регресса в 2,2 раза.

**Методология и методы исследования**

Исследование выполнено в период 2021–2025 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН: ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» (директор-д.м.н. А.М. Явися; зав. гинекологическим отделением – к.м.н. В.А. Тимченко). Патоморфологическое и ИГХ исследования эндометрия выполняли в лаборатории клинической морфологии «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им.

акад. Б.В. Петровского» (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева) и патологоанатомическом отделении ГБУЗ «ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ» (зав. патологоанатомическим отделением – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева).

Исследование было открытым, когортным и проспективным. Респондентки были полностью проинформированы о целях и дизайне исследования, от каждой было получено информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РУДН (протокол №8 от 19 мая 2022 года).

В проспективный клинико-анамнестический и морфологический этап исследования включала 184 пациентки репродуктивного возраста (15-49 лет) с диагнозом полип эндометрия (МКБ-10: N84.0), разделенных на две группы: с рецидивом (n=96) и впервые выявленными полипами (n=88). На основании анализа медицинской документации и клинико-анамнестических данных были определены статистически значимые факторы риска рецидивирующего течения и разработана математическая модель прогнозирования заболевания. В ходе данного этапа диссертационного исследования всем пациенткам изучаемой когорты (n=184), а также группе морфологического сравнения (n=30) проводился забор эндометрия и ткани полипа для морфологического и иммуногистохимического исследования: с рецидивом (n=96) и впервые выявленными полипами (n=88) эндометрия. У всех пациенток проводился забор эндометрия исключительно в первую фазу менструального цикла (в ходе гистероскопии и прицельной биопсии) для морфологического и иммуногистохимического исследования. Изучалась экспрессия CD4, CD8, CD138, CD20, CD31, CD56 с использованием иммуностейнера Ventana BenchMark Ultra и микроскопа Leica DMLB. Группу морфологического сравнения/контроля составили 30 пациенток без верифицированного диагноза полип эндометрия-N84.0. Группа сравнения/морфологического контроля была сформирована из числа пациенток (n=30) аналогичного возраста, госпитализированных с подозрением на полипы эндометрия по данным сонографического исследования, у которых в ходе

гистероскопического и морфологического исследования не верифицировали данную нозологию.

Во II-й проспективный лечебный этап исследования, проведенное на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко», были включены 142 пациентки репродуктивного возраста с рецидивирующими полипами эндометрия (МКБ-10: N84.0) и морфологически верифицированным хроническим эндометритом(МКБ-10: N71.1). Участницы были разделены на две когорты: 68 женщин с рецидивирующими клинически манифестными полипами (АМК, ОМК и ММК) более 10 мм на фоне морфологически верифицированного хронического эндометрита (когорта I-МКБ-10: N84.0 и N71.1) и 74 женщины с рецидивирующими полипами менее 10 мм и без клинических проявлений на фоне морфологически верифицированного хронического эндометрита (когорта II-МКБ-10: N84.0 и N71.1).

В каждой когорте методом рандомизации были сформированы основная и группа сравнения. Пациенткам основной группы когорты I (n=33) проводилось комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1), включающее гистерорезектоскопическую полипэктомию, использование противовоспалительной (НПВС-200 мг в сутки ректально, в течение 7 дней) и физиотерапии (курс электроимпульсной терапии на аппарате "BTL-4000-Premium-G", 15 ежедневных процедур), тогда как в группе сравнения (n=35) выполнялось только хирургическое лечение в объёме гистероскопической полипэктомии. В когорте-II основная группа (n=38) пациенток получала комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1) (противовоспалительная и электроимпульсная терапия аналогичным курсом), а группа сравнения (n=36) принимая во внимание бессимптомное течение заболевания находилась под динамическим наблюдением.

Рецидивирующим течением заболевания считали вновь возникшие ПЭ-верифицированные в ходе контрольного экспертного сонографического исследования органов малого таза, в течении 3-36 месяцев после полипэктомии. Диагностику хронического эндометрита осуществляли на основании данных

морфологического и ИГХ исследования (положительная экспрессия CD-138). Основным критерием эффективности являлась частота рецидивов полипов эндометрия через 12 месяцев, оцениваемая с помощью УЗИ и морфологического исследования биоптатов полученных в ходе пайпель-биопсии.

Императивным показанием для проведения гистероскопии с целью оценки частоты рецидивов полипов эндометрия служили наличие/манифестация симптомов заболевания (АМК, ОМК или ММК, а также планирование беременности).

Исследование выполнено в соответствии и с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор и включение пациенток в исследование, статистическая обработка полученных результатов). Дизайн исследования — открытое, когортное и проспективное исследование в статистически гомогенных группах с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики, хирургического метода лечения. Полученные данные обработаны с использованием методов медико-биологической статистики.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Наличие у пациенток репродуктивного возраста морфологически верифицированного хронического эндометрита в анамнезе (ОШ = 4,56; 95% ДИ: 1,76–11,77), отсутствие беременности в анамнезе (ОШ = 3,61; 95% ДИ: 1,60–8,19), синдрома поликистозных яичников (ОШ = 3,02; 95% ДИ: 1,57–5,83), неоднократных раздельных диагностических выскабливаний слизистой тела матки и цервикального канала (ОШ = 2,55; 95% ДИ: 1,32–4,93), ожирения и избыточной массы тела (ОШ = 2,32; 95% ДИ: 1,15–4,68), сахарного диабета 2 типа (ОШ = 2,26; 95% ДИ: 1,08–4,72), хирургических абортов (ОШ = 2,19; 95% ДИ: 1,21–3,96) и аномальных маточных кровотечений (ОШ = 2,14; 95% ДИ:1,14–4,03) позволяет выделить группу риска рецидива полипа эндометрия.

2. В основе патогенеза рецидива полипа эндометрия лежит персистирующее воспаление в базальном компартменте эндометрия с его исходом в фиброзно-склеротические процессы. Это подтверждают характерные морфологические изменения ($p<0,05$): более высокая частота отложения коллагеновых «завихрений»

вокруг желез эндометрия, фиброз стромы эндометрия, склероз стенок спиральных артерий и гиалиноз стенок сосудов в строме полипа эндометрия.

3. Иммуногистохимические детерминанты рецидива полипа эндометрия характеризуются значимо ($p<0,05$) более высокой экспрессией маркеров хронического воспаления в строме эндометрия и ткани полипа (CD4+, CD8+, CD138+, CD20+), а также нарушением тканевого гомеостаза, проявляющимся повышением экспрессии маркера васкулогенеза CD31+ и более низкой экспрессией CD56+, что указывает на патологическую васкуляризацию.

4. Для прогнозирования риска рецидивирования полипов эндометрия могут быть использованы две математические модели: Модель 1 – на основании клинико-анамнестических и гистероскопических предикторов (чувствительность – 91,7%, специфичность – 88,6%), Модель 2 - с использованием морфологических и иммуногистохимических предикторов (чувствительность – 90,6%, специфичность – 86,4%), что позволяет персонифицировать тактику ведения пациенток репродуктивного возраста.

5. Разработанный подход к лечению и профилактике рецидивов полипа эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, способствует значимому снижению частоты рецидивов в сравнении с традиционными технологиями при клинически манифестных полипах более 10 мм (в 4,2 раза, $p=0,046$) и повышению частоты достижения полного морфологического регресса при полипах менее 10 мм без клинических проявлений (в 2,2 раза, $p=0,003$) за 12 месяцев наблюдения.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием IBM SPSS Statistics v.26. При нормальном распределении данные представлялись как среднее значение ± стандартное отклонение с указанием 95% доверительного интервала, при распределении, отличном от нормального – в виде медианы с указанием межквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков использовался критерий $\chi 2$ Пирсона или точный критерий

Фишера. Для построения прогностической модели использовалась логистическая регрессия с оценкой качества по коэффициенту детерминации $R^2$ Найджелкерка, а диагностическая ценность количественных предикторов оценивалась с помощью ROC-анализа. Статистическая значимость различий определялась при $p<0,05$.

Апробация диссертационной работы состоялась 19 мая 2025 г. на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН совместно с сотрудниками о специалистами из НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.М. Михалева, член-корр. РАН, д.м.н., проф. Л.В.Кактурский, д.м.н. Н.В.Низяева, к.м.н. А.Е. Бирюков, к.м.н. К.Ю.Мидебер), протокол заседания №10.

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику гинекологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» и в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №31 имени академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автор лично выкопировала данные на проспективном этапе из 184 историй болезней пациенток с полипами эндометрия и 30 группы контроля, сформировала массив данных. Автор лично осуществляла курацию 142 пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия на проспективном лечебном этапе. Автор лично отвечала за достоверность всех первичных данных и осуществлял их анализ, а также интерпретацию полученных результатов. Автором лично сформулированы выводы, практические рекомендации и научные положения работы, подготовлены научные публикации.

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: XII Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты развития современной науки» (Уфа, 2022); IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санк-Петербург, 2022), XVIII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2024).

По материалам диссертационной работы подготовлено 15 публикаций, в том числе 2 статей в изданиях, зарегистрированных в базе SCOPUS и 8 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и РУДН. Автор имеет 1 патент на изобретение RU №2822635. Способ комплексного лечения полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом.

Диссертация изложена на 175 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами, 40 рисунками. Список литературы включает 158 источников, в том числе 132 иностранных.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспортам научных специальностей 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

# ГЛАВА 1. ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Введение

Полипы эндометрия (ПЭ) представляют собой гиперпластические экзофитные образования, состоящие из желез и стромы эндометрия, формирующиеся вокруг сосудистого стержня и выступающие в полость матки [91, 153]. По морфологическим характеристикам они могут быть как одиночными (что наблюдается в 80% клинических ситуаций), так и множественными (около 20%), располагаться на широком основании или иметь ножку, а их размеры варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Анатомически большинство ПЭ локализуются в области дна матки (55,8%) и трубных углов (29,4%), при росте направляясь к внутреннему зеву и в отдельных случаях выступая за пределы цервикального канала [91].

Распространенность ПЭ среди женской популяции достаточно высока – согласно эпидемиологическим данным, до 34,9% женщин сталкиваются с эндометриальные полипы в течение жизни, однако точные показатели заболеваемости остаются предметом дискуссии [16, 153]. Этиология ПЭ до настоящего времени не имеет однозначного объяснения, что связано с их клинической и гистологической гетерогенностью. Современные исследования убедительно подтверждают моноклональное происхождение ПЭ [145] и предполагают многофакторный характер их развития, включающий генетические, воспалительные, гормональные и ятрогенные механизмы [109].

К основным факторам риска формирования ПЭ относят наследственную предрасположенность, возраст, метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение), артериальную гипертензию, состояния, сопровождающиеся гиперэстрогенией, а также прием тамоксифена [47]. Особый интерес представляет взаимосвязь между избыточной массой тела и развитием полипов эндометрия – исследования демонстрируют, что индекс массы тела является независимым

фактором риска формирования ПЭ, в том числе у пациенток, проходящих лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [47].

Клиническая значимость проблемы полипов эндометрия определяется несколькими аспектами. Наиболее частым симптомом ПЭ являются аномальные маточные, обильные менструальные и межменструальные кровотечения (АМК, ОМК и ММК), которые встречаются у 3,7-65% пациенток [16, 153]. Значительная часть ПЭ диагностируется случайно при плановом ультразвуковом исследовании у женщин без патологических симптомов. У пациенток репродуктивного возраста ПЭ могут быть ассоциированы с бесплодием и привычным невынашиванием беременности – по данным литературы, у 32% женщин, участвующих в программах экстракорпорального оплодотворения, обнаруживаются ПЭ [42, 135]. Кроме того, определенная часть ПЭ (от 1 до 9% по данным разных авторов) подвержена злокачественной трансформации, причем риск малигнизации существенно повышается в постменопаузе [140].

Отдельного внимания заслуживает вопрос взаимосвязи ПЭ с хроническим эндометритом. По данным метаанализа, распространенность хронического эндометрита (ХЭ) среди женщин с ПЭ может достигать до 51,35%, что свидетельствует о потенциальной патогенетической связи этих двух состояний и их возможном влиянии на репродуктивную функцию [109].

Важным аспектом является сравнительная оценка риска малигнизации полипов у различных категорий пациенток. Метаанализ Uglietti и соавт. выявил, что постменопаузальный статус и наличие аномальных маточных кровотечений являются основными предикторами развития рака эндометрия [140]. Интересным наблюдением стал факт, что в проспективных исследованиях частота злокачественной трансформации ПЭ оказалась значительно выше, чем в ретроспективных работах, что может свидетельствовать о недооценке рисков малигнизации [140]. При этом, как показал систематический обзор Lee и соавт., риск малигнизации ПЭ у женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) существенно ниже и составляет всего 1,7% [47].

## 1.2. Патогенез полипов эндометрия

### Молекулярно-генетические механизмы формирования полипов

Молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе патогенеза ПЭ, включают комплекс гормональных, генетических и пролиферативных факторов. Современные исследования свидетельствуют о моноклональном происхождении ПЭ, что было подтверждено в работе Jovanovic и соавт. [145]. Формирование данных структурных образований происходит на фоне длительного неуравновешенного эстрогенного воздействия, когда наблюдается дисбаланс между эстрогеновыми и прогестероновыми сигнальными путями, что приводит к аномальной пролиферации стромальных и железистых структур эндометрия [60, 106, 147].

Генетические альтерации вносят ключевую роль в формировании ПЭ. Особое значение имеют изменения в генах-супрессорах опухолевого роста, среди которых наиболее изученным является ген PTEN (Phosphatase and Tensin homolog). Мутации в данном гене часто обнаруживаются при раке эндометрия и связанных с ним гиперпластических процессах [69, 106]. Потеря функции PTEN приводит к усилению клеточной пролиферации и выживаемости, что играет критическую роль в гиперпластических процессах, кульминацией которых может стать формирование ПЭ [106, 147].

Согласно систематическому обзору Nees и соавт., хроническое воздействие неконтролируемых эстрогенов было идентифицировано как значимый фактор риска развития гиперплазии эндометрия – известного предшественника злокачественных новообразований [12]. Авторы подчеркивают, что ПЭ могут способствовать развитию гиперпластических процессов через механизмы, включающие не только повышенный уровень эстрогенов, но и изменения в сигнальных путях, связанных с фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) и эстрогеновыми рецепторами [60].

Архитектоника самих полипов, включая сложность железистых структур, также может предоставлять прогностическую информацию. По данным Travaglino и соавт., сложная железистая архитектура в пределах неатипической гиперплазии

эндометрия коррелирует со значительно более высоким риском прогрессирования до рака (относительный риск 4,90) по сравнению с более простыми формами гиперплазии [117]. Это свидетельствует о том, что тщательная гистопатологическая оценка ПЭ может выявить внутренние риски, требующие более пристального наблюдения.

Метаанализ de Rijk и соавт. подчеркнул важность выявления атипических изменений в ПЭ, которые ассоциированы с более высоким риском (до 5,6%) сопутствующего рака эндометрия у пациенток [62]. В исследовании были проанализированы данные 127 пациенток с диагнозом атипических ПЭ, что свидетельствует о необходимости тщательного клинического ведения и потенциального послеоперационного наблюдения для мониторинга злокачественной трансформации.

Рассматривая ПЭ в более широкой перспективе, можно отметить взаимосвязанный характер гормонального дисбаланса, генетической предрасположенности и структурных изменений, возникающих в результате хронического воспаления или повреждения тканей, часто усугубляемых такими состояниями, как ожирение или экзогенная гормональная терапия [15, 47]. Роль биоинженерии и новых диагностических модальностей может способствовать дальнейшему выяснению этих механизмов, потенциально приводя к улучшению стратификации риска среди пациенток с ПЭ, проходящих лечение [44].

Munro в своем обзоре указывает на то, что ПЭ могут влиять на рецептивность эндометрия, что имеет важное значение в контексте репродуктивной функции [106]. Автор отмечает, что наличие полипов может изменять локальную экспрессию генов, участвующих в имплантации эмбриона, что потенциально может объяснять связь между полипами эндометрия и бесплодием маточного происхождения.

Таким образом, формирование ПЭ неразрывно связано со сложными молекулярно-генетическими механизмами, переплетающими гормональную дисрегуляцию, генетические мутации и особенности архитектоники эндометриальной ткани. Понимание этих динамических процессов имеет решающее значение для совершенствования стратегий клинического ведения

пациенток, особенно в группах риска сопутствующих злокачественных новообразований. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации диагностических алгоритмов и терапевтических вмешательств, особенно в контексте гормональной терапии и прогрессирующего характера полипов эндометрия.

**Гормональные факторы в развитии полипов эндометрия**

Гормональные факторы играют ключевую роль в патогенезе полипов эндометрия, что подтверждается множеством клинических и экспериментальных исследований. Центральное место в развитии данной нозологии занимает эстроген, стимулирующий пролиферацию клеток эндометрия. Систематический полуколичественный обзор Indraccolo и соавт. [139] классифицировал различные факторы, влияющие на развитие эндометриальных полипов, подчеркивая причинно-следственные связи между неконтролируемым воздействием эстрогенов, ожирением, возрастными изменениями и эффектами тамоксифена. Авторы провели корреспондентский анализ 246 исследований, выявив 58 факторов, связанных с развитием ПЭ, и подтвердили, что эстроген играет ключевую роль в стимуляции гиперплазии эндометрия, которая является предшественником формирования указанной нозологии. Их выводы подчеркивают, что состояния, приводящие к повышению уровня эстрогенов или эстрогенной доминанте, являются значимыми факторами полипообразования, включая возрастные гормональные изменения.

Goldštajn и соавт. [67] в своем систематическом обзоре акцентировали внимание на неблагоприятных эффектах гормональной терапии, указывая, что неконтролируемая эстрогенная терапия представляет собой фактор риска развития эндометриальных аномалий, включая гиперплазию и ПЭ. Аналогичным образом, Vercellini и соавт. [148] продемонстрировали, что эндометриоз и другие заболевания, связанные с избытком эстрогенов, также могут предрасполагать к развитию ПЭ. Их обзор предполагает потенциальное взаимодействие, при котором состояния, способствующие повышению эстрогенной активности, могут усиливать пролиферацию эндометрия, способствуя формированию полипов.

Важное значение имеет Кокрановский обзор Romero и соавт. [123], демонстрирующий доказательства умеренного качества в пользу использования левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) у пациенток, принимающих тамоксифен. ЛНГ-ВМС показала способность снижать частоту возникновения ПЭ в этой категории пациенток [123]. В лонгитюдном исследовании с участием 543 женщин ЛНГ-ВМС заметно снижала формирование ПЭ по сравнению с контрольными группами, с отношением шансов (ОШ) 0,22 при длительных периодах наблюдения. Эти данные подчеркивают, как гормональная модуляция может потенциально снижать не только частоту рецидивов полипов, но и связанные риски рака эндометрия, особенно в группах высокого риска.

Brabaharan и соавт. [41] отмечают, что гормональные контрацептивы способны влиять на состояние эндометрия, снижая риск неблагоприятных исходов, включая эндометриальные заболевания. Их обзор выявил доказательства низкого и среднего качества, связывающие использование гормональных контрацептивов с состоянием эндометрия, что дополнительно подчеркивает сложность гормонального ландшафта при ПЭ.

В систематическом обзоре Nees и соавт. [69] рассматривали гиперплазию эндометрия как фактор риска рака эндометрия и обнаружили, что продолжительное воздействие эстрогенов, даже при наличии вторичных гормональных методов лечения, может приводить к неблагоприятным эндометриальным изменениям. В этом контексте контроль гормонального уровня путем тщательного управления является первостепенным для предотвращения гиперплазии и последующего формирования ПЭ.

Хотя многочисленные исследования демонстрируют значимость гормональных факторов, таких как, эстрогены и прогестерон, в развитии ПЭ, следует отметить, что не все результаты согласуются в различных исследованиях. Качество доказательств варьирует, и, в то время как некоторые исследования сообщают о четких статистических ассоциациях, другие подчеркивают ограничения в методологиях или размерах выборки, что приводит к более неоднозначным выводам.

Например, Кокрановский обзор Bosteels и соавт. [81], предоставил доказательства низкого качества относительно эффективности гистероскопического удаления полипов в улучшении показателей частоты наступления беременности. Разнообразие дизайнов исследований и изучаемой популяций, вне всякого сомнения, влияет на результаты, подчеркивая необходимость хорошо спланированных проспективных исследований, для дальнейшего прояснения этих гормональных взаимодействий.

Значимость гормональных факторов в патогенезе ПЭ подтверждается также наблюдениями о повышенной частоте данной нозологии у женщин с нарушениями овуляции, синдромом поликистозных яичников, а также у пациенток, принимающих экзогенные эстрогены или селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен [67, 148]. Известно, что тамоксифен, используемый в адъювантном лечении рака молочной железы, оказывает антиэстрогенное действие на ткань молочной железы, но парадоксальным образом проявляет эстрогеноподобную активность в эндометрии, что может способствовать развитию гиперпластических процессов и ПЭ [123].

Таким образом, доступная научная литература убедительно подтверждает гипотезу о том, что гормональные факторы, особенно дефектная рецепция эстрогеновых и его дисбаланс относительно прогестероновых рецепторов, значительно влияют на развитие ПЭ. Взаимодействие между экзогенными и эндогенными гормонами представляется критическим в создании особой локальной пермиссивной среды для аномального роста экзофитных образований в эндометриальной ткани. Однако стратегии гормонального лечения, особенно те, которые эффективно управляют уровнями эстрогенов, такие как использование ЛНГ-ВМС или пероральных гестагенов, не доказывают свою эффективность в профилактике рецидивов ПЭ и даже минимальную перспективность в снижении указанных рисков.

Но вместе с тем, как показывает клиническая практика, правильное управление гормональной терапией, особенно в группах высокого риска перспективна в терапии гиперплазии эндометрия, но не ПЭ. В научной литературе

сохраняются пробелы в отношении глобального понимания того, каким образом гормональные факторы влияют на реализацию полипоидной трансформации эндометрия, риски рецидивирования, что требует дальнейших исследований.

**Воспалительные и иммунологические аспекты**

Патофизиология ПЭ тесно связана с нарушением регуляции локального воспалительного ответа, в котором определенные провоспалительные цитокины выступают ключевыми медиаторами или инициаторами дефектной трансформации эндометрия. Современные систематические обзоры подчеркивают влияние провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкинов IL-1β, IL-6 и IL-8, наряду с фактором некроза опухоли альфа (TNF-α), в формировании хронического воспалительного локального микроокружения, наблюдаемого в тканях эндометрия, пораженных пролиферативными заболеваниями, в том числе ПЭ [52, 64].

Обзор Maclean и соавт. отмечает значимое увеличение продукции цитокинов при пролиферативных болезнях, с заметным повышением уровня IL-6 и IL-8, коррелирующим с выраженностью локального воспаления и тяжестью симптомов [52]. Эти данные согласуются с результатами, представленными Sikora и соавт., которые подчеркивают ключевую роль IL-8 как проангиогенного хемокина, регулирующего рекрутирование нейтрофилов и опосредующего ангиогенные свойства, необходимые для выживания и пролиферации поврежденных тканей [128]. Помимо IL-8, дисрегуляция IL-23 и ее влияние на активность Th17-клеток представляет собой еще один уровень сложности с последствиями как для локальной иммунной дисфункции, так и для усиленной васкуляризации очагов поражения [134].

Доказательная база относительно функции IL-17A в поляризации макрофагов также представляет убедительные данные. Исследование Miller и соавт. объяснило, как IL-17A может индуцировать поляризацию макрофагов M2, тем самым дополнительно способствуя воспалительным процессам, лежащим в ПЭ [83]. Эта среда, смещенная в сторону M2-макрофагов, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса и неоваскуляризации, что критически важно для формирования ПЭ [83].

Zhou и соавт. подчеркнули значимость противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF-β1, которые парадоксальным образом регулируют воспалительный ответ и способствуют росту очагов поражения путем стимуляции механизмов иммунного ускользания и выживания пролиферативных клеточных элементов [37]. Именно такая двойственность цитокинов – когда и провоспалительные, и противовоспалительные цитокины способствуют прогрессированию заболевания – усложняет терапевтический ландшафт.

Кроме того, систематические обзоры, рассматривающие потенциал хемокинов в качестве биомаркеров пролиферации, особенно сосредотачиваясь на IL-8 и MCP-1, предполагают, что целенаправленная модуляция этих цитокинов может проложить путь для новых диагностических и терапевтических подходов болезней эндометрия [48, 94]. Систематические обзоры подкреплены значительным количеством доказательных исследований, причем обзор Borrelli и соавт. включает более 62 исследований, предоставляя надежную базу данных для понимания ландшафта сигнализации хемокинов [48].

Использование ингибиторов TNF-α, как было изучено в недавних Кокрановских обзорах, показало неоднозначные результаты, подчеркивая необходимость более всесторонних клинических испытаний для оценки их эффективности в лечении ПЭ [94]. Это подчеркивает необходимость стратифицированных подходов, которые признают роль иммунной дисрегуляции в прогрессировании заболевания.

Иммунологические аспекты патогенеза ПЭ также связаны с нарушениями в субпопуляциях лейкоцитов. Исследования показывают изменения в количестве и функции естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток и различных субпопуляций Т-лимфоцитов в ткани эндометрия при полипах [138]. Дисбаланс между Т-регуляторными (Treg) и Т-хелперными (Th) клетками может способствовать хроническому воспалению и пролиферации тканей. В частности, повышенное соотношение Th17/Treg клеток связано с усилением воспалительных процессов и может вносить ключевой вклад в развитии ПЭ [134].

Воспалительный процесс в эндометрии может быть также связан с инфекционными агентами. Хронический эндометрит, вызванный различными бактериальными патогенами, может способствовать развитию ПЭ через активацию воспалительных сигнальных путей, включая NF-κB (ядерный фактор каппа-B), который регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов [96]. Эта взаимосвязь между инфекцией, воспалением и формированием ПЭ, особенно интересна в контексте рецидивирующего течения болезни, где хронический персистирующий воспалительный процесс может поддерживать цикл полипообразования, даже после хирургического удаления.

Chen и соавт. в своем исследовании перитонеального иммунного микроокружения при эндометриозе выявили ключевую роль макрофагов в поддержании хронического воспаления и фиброза [115]. Эти наблюдения могут быть экстраполированы и на патогенез реализацию ПЭ, где локальная иммунная дисрегуляция, включающая макрофагальную инфильтрацию, может способствовать аномальной пролиферации тканей.

Найдены научные доказательства, демонстрирующие вклад оксидативного стресса в патогенезе ПЭ. Установлено, что дисбаланс между продукцией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой может приводить к повреждению ДНК, клеточной пролиферации и аномальному ангиогенезу, что способствует образованию ПЭ [84]. Этот аспект патогенеза открывает потенциальную терапевтическую нишу для антиоксидантной терапии и в профилактике рецидивов ПЭ.

Таким образом, следует резюмировать, что с позиции патогенеза ПЭ-представляются результатом сложного взаимодействия провоспалительных цитокинов, создающих благоприятную среду для хронического воспаления и иммунной дисрегуляции. Эти данные не только расширяют наше понимание воспалительных механизмов, лежащих в основе ПЭ, но и открывают перспективы для новых терапевтических вмешательств, которые могли бы использовать модуляцию цитокинов для устранения симптомов, связанных с указанными нозологиями.

### 1.3 Роль хронического эндометрита в формировании и рецидивировании полипов эндометрия

Взаимосвязь между хроническим эндометритом и ПЭ представляет особый интерес в контексте изучения патогенеза не только развития, но и рецидивирующего течения болезни у женщин репродуктивного возраста. Согласно масштабному систематическому обзору и мета-анализу, проведенному Vitagliano и соавт. [39], где были обобщены и проанализированы данные восьми опубликованных обсервационных исследований, включающих анализ 3225 пациенток репродуктивного возраста с заболеваниями эндометрия. Результаты показали, что общая распространенность морфологически верифицированного ХЭ в группе женщин с ПЭ составила 51,35%. При этом, ПЭ с экспрессией иммуногистохимического маркера CD138, указывающего на плазмоцитарную инфильтрацию, были обнаружены в 70,7% изученных биоптатов.

Особенно важным наблюдением стало то, что у пациенток с ПЭ отмечалась достоверно более высокая распространенность морфологически верифицированного ХЭ по сравнению с контрольной группой женщин без полипов – отношение шансов (ОШ) составило 3,07 при 95% доверительном интервале (ДИ) [39]. Еще одним значимым открытием стала более высокая частота ХЭ у женщин с множественными ПЭ по сравнению с пациентками с единичным полипом (ОШ:3,43; ДИ-95%). Таким образом, результаты данного мета-анализа убедительно свидетельствуют о значимой патогенетической взаимосвязи между ХЭ и полипозной трансформацией эндометрия.

Эти выводы подтверждаются исследованием Peng и соавт., в котором был проведен анализ распространенности ХЭ у 583 пациенток репродуктивного возраста [114]. Авторы разделили обследованных пациенток на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 432 женщины с верифицированным диагнозом ПЭ, в контрольную – 151 пациентка без полипов эндометрия по данным гистероскопии. Результаты показали, что в основной группе ХЭ был выявлен у 45,28% пациенток, в то время как в контрольной группе частота ХЭ составила значительно меньшую величину – 27,9%. Кроме того, была отмечена

более высокая частота ХЭ в подгруппе женщин с множественными полипами эндометрия по сравнению с пациентками с единичным полипом, что согласуется с данными мета-анализа Vitagliano и соавт. [39].

В исследовании Радзинского В.Е. и соавторов [21] была предпринята попытка оценить диагностическое значение дифференцировки хронического эндометрита на различные макротипы в зависимости от характера воспалительных изменений эндометрия для выявления сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с репродуктивными нарушениями.

В ходе исследования были обследованы 305 женщин репродуктивного возраста с репродуктивными потерями, у которых методом иммуногистохимического анализа биоптатов эндометрия был верифицирован диагноз ХЭ. В зависимости от выраженности воспалительных изменений эндометрия все случаи хронического эндометрита были разделены на три макротипа. При этом авторы отметили высокую частоту (до 62-71%) сопутствующей гинекологической заболеваемости, такой как: ПЭ, субмукозная лейомиома матки, атрофические изменения и гиперплазия эндометрия, у пациенток с определенными макротипами хронического эндометрита.

Таким образом, дифференциация ХЭ по макротипам позволяет оптимизировать диагностический поиск сопутствующих заболеваний эндометрия у пациенток с репродуктивными расстройствами и может быть полезна для более точного прогнозирования риска развития ПЭ у женщин с ХЭ, верифицированным на основании морфологического исследования.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, могут включать хроническое воспаление, которое через провоспалительные цитокины и хемокины (в частности, проангиогенные) способствует пролиферации эндометрия и полипообразованию. Персистирующее аномальное воспаление при ХЭ приводит к нарушению нормальных процессов регенерации и клеточного обновления в эндометрии, что создает благоприятные условия для полипозной трансформации ткани.

Высокая репродуктивная значимость ПЭ подтверждается высокой частотой наступления спонтанных беременностей, после резекции симптомных полипов (от 54% до 79%) [95]. Однако при сопутствующем ХЭ, который остается недиагностированным и нелеченным, репродуктивные исходы могут быть менее благоприятными, что обосновывает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данной сочетанной нозологии.

Таким образом, существует очевидная, яркая патогенетическая взаимосвязь между ХЭ и ПЭ. Именно такое аномальное хроническое воспаление эндометрия может являться не только одной из причин формирования ПЭ, но и служит значимым фактором риска их рецидивирующего течения, после хирургического лечения. Комплексный подход к диагностике и лечению, включающий выявление и лечение ХЭ, является важной составляющей эффективного ведения пациенток с ПЭ, особенно при рецидивирующих формах заболевания и наличии репродуктивных нарушений.

Вместе с тем, несмотря на очевидное клиническое значение проблемы, многие вопросы патогенеза и особенностей течения ХЭ (выраженность аномального воспаления) на фоне сопутствующих ПЭ остаются до конца не изученными.

Для оптимизации диагностики и выбора рациональной тактики ведения таких пациенток необходимы дальнейшие углубленные исследования, направленные на выявление точных молекулярно-генетических и иммунологических механизмов, лежащих в основе патогенетической взаимосвязи ХЭ и ПЭ, в частности их рецидивирующего течения.

### 1.4 Диагностика полипов эндометрия

Диагностика ПЭ представляет собой комплексный процесс, включающий как клиническую оценку симптомов, так и использование различных инструментальных методов обследования, каждый из которых обладает определенными преимуществами и ограничениями. Своевременная и точная диагностика имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики лечения и профилактики осложнений, особенно у женщин репродуктивного возраста.

**Клинические проявления**

Клинические проявления полипов эндометрия варьируют от полного отсутствия симптомов до выраженных нарушений менструального ритма. Согласно данным литературы, аномальные маточные кровотечения (АМК) являются наиболее частым симптомом ПЭ и встречаются у 3,7-65% пациенток [16, 153]. Вместе с тем, нередкими формами расстройств менструального ритма следует считать наличие обильных менструальных и межменструальных кровотечений (ОМК и ММК). При этом, значительная часть эндометриальных полипов диагностируется случайно при плановом ультразвуковом исследовании у женщин без патологических симптомов [152].

Следует отметить, что наличие симптомов (АМК) на фоне других взаимодополняемых факторов риска является важным прогностическим фактором в отношении риска малигнизации полипов. Согласно систематическому обзору, частота злокачественной трансформации выше у пациенток с симптомными ПЭ (5,14%), по сравнению с бессимптомными (1,89%) [140]. Это подчеркивает необходимость тщательного обследования женщин с аномальными маточными, обильными менструальными и межменструальными кровотечениями (АМК, ОМК и ММК).

У пациенток репродуктивного возраста ПЭ могут быть ассоциированы с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. По литературным данным, у 32% женщин, участвующих в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), обнаруживаются ПЭ [42].

**Ультразвуковая диагностика**

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) является первой линией диагностики при подозрении на полипы эндометрия, демонстрируя объединенную чувствительность около 93% [75, 103, 144, 149]. Метод отличается высокой диагностической информативностью, доступностью, неинвазивностью и возможностью динамического наблюдения, что делает его практически незаменимым для первичного скрининга.

При проведении ТВУЗИ ПЭ визуализируются как одиночные или множественные гиперэхогенные образования, выступающие в полость матки на фоне однородного/неоднородного эндометрия. Использование дополнительной сонографической допплерографии позволяет выявить сосудистую ножку полипа, определить кровоток – один из важных диагностических признаков. Внедрение трехмерного ультразвукового исследования дополнительно повышает диагностическую точность и высокую информативность настоящего исследования. Систематический обзор показал, что комбинация этих методов значимо повышает диагностическую точность по сравнению с обычным ТВУЗИ [143].

Несмотря на высокую чувствительность, ТВУЗИ имеет ограничения, особенно в дифференциальной диагностике ПЭ с другими внутриматочными образованиями и в оценке риска малигнизации. Это обусловливает необходимость использования дополнительных методов визуализации или инвазивных диагностических процедур в сложных клинических случаях.

**Соногистерография с использованием физиологического раствора** (СГФР) или контрастная эхогистеросальпингоскопия – метод, повышающий точность ультразвуковой диагностики за счет введения физиологического раствора в полость матки, что улучшает визуализацию внутриматочных структур. СГФР демонстрирует высокую чувствительность (94%) в дифференциальной диагностике между полипами эндометрия и субмукозными лейомиомами [81].

Систематический обзор показал, что двухмерная СГФР обладает высокими диагностическими характеристиками, хотя результаты в отношении трехмерной СГФР варьируют в зависимости от исследуемой популяции [92]. СГФР может служить неинвазивной альтернативой гистероскопии, однако ее неточность в оценке малигнизации требует осторожности в широком/рутинном использовании, без подтверждающих или визуализирующих процедур.

Среди недостатков метода следует отметить относительную инвазивность процедуры и возможность развития осложнений, таких как, инфекционные процессы и вазовагальные реакции. Кроме того, СГФР не позволяет получить

материал для гистологического исследования, что ограничивает ее использование в качестве единственного метода диагностики.

**Гистероскопия**

Гистероскопия остается признанным во всем мире "золотым стандартом" как в диагностике, так и в лечении ПЭ. Метод обеспечивает панорамное изображение/прямую визуализацию полости матки и эндометрия, позволяя точно определить локализацию, размер, количество полипов и их характеристики. Кроме того, гистероскопия предоставляет возможность одновременного удаления ПЭ и получения материала для гистологического исследования.

Согласно недавнему Кокрановскому обзору, гистерорезектоскопическая полипэктомия значительно повышает частоту наступления клинической беременности по сравнению с диагностической гистероскопией [81]. У женщин с ПЭ и бесплодием клиническая частота беременности увеличивается с 28% до 63% после полипэктомии, что подчеркивает персонифицированные преимущества гистероскопии [81].

Международные рекомендации подчеркивают, что гистероскопия должна считаться обязательной для женщин с подозрением на полипы эндометрия, что делает ее успех неотъемлемой частью лечения бесплодия и аномальных кровотечений [73]. В современной практике, особенно в амбулаторных условиях, предпочтение отдается офисной гистероскопии с использованием тонких гистероскопов, что значительно снижает дискомфорт для пациенток и риск осложнений [29, 43, 120].

К основным недостаткам гистероскопии относятся инвазивность, возможность осложнений (перфорация матки, кровотечение, инфекция) и необходимость специального оборудования и квалифицированного персонала [29, 43, 57, 129]. Несмотря на это, преимущества метода в большинстве случаев перевешивают потенциальные риски.

**Прицельная биопсия эндометрия и гистологическое исследование**

Гистологическое исследование биоптатов эндометрия или удаленных ПЭ является неотъемлемой частью диагностического процесса, обеспечивая

окончательный диагноз и исключение злокачественных процессов. Традиционное «слепое» выскабливание слизистой полости матки (диагностическое выскабливание) для диагностики не рекомендуется из-за более низкой чувствительности и потенциала неполного забора ткани, что подчеркивает необходимость гистопатологической оценки после резекции полипа [116, 119].

Риск малигнизации полипов эндометрия варьирует от 1 до 9% по данным разных авторов, причем этот риск существенно повышается в постменопаузе [140]. Метаанализ Uglietti и соавт. выявил, что постменопаузальный статус и наличие аномальных маточных кровотечений являются основными предикторами развития рака эндометрия [140]. В то же время, как показал систематический обзор Lee и соавт., риск малигнизации ПЭ у женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) существенно ниже и составляет всего 1,7% [47].

Особое значение имеет выявление атипических изменений в ПЭ, которые ассоциированы с более высоким риском (до 5,6%) сопутствующего рака эндометрия [59]. Это подчеркивает необходимость тщательного клинического ведения и потенциального послеоперационного наблюдения для мониторинга злокачественной трансформации.

Современные исследования также подчеркивают роль биомаркеров и молекулярной оценки в стратификации риска, хотя эта область требует дальнейших исследований [30, 46, 120].

В заключение, диагностика ПЭ требует многогранного подхода для достижения оптимальных результатов лечения. Первоначальное обследование с помощью ТВУЗИ должно быть дополнено подтверждающими методами, такими как: гистероскопия, особенно у пациенток с симптомами (АМК, ОМК или ММК) или у женщин с высоким риском малигнизации. Включение таких методик, как СГФР, может расширить диагностический инструментарий, доступный клиницистам, хотя их точность не должна заслонять критическую необходимость гистологической оценки. Ведь окончательная диагностика ПЭ- устанавливается исключительно на основании морфологического исследования.

Анализ современной литературы подтверждает, что, хотя трансвагинальное ультразвуковое исследование предлагает надежный начальный диагностический подход для ПЭ, гистероскопия является обязательным "золотым стандартом" как для диагностики, так и для лечения. По мере того, как клиницисты совершенствуют интеграцию этих диагностических методов, крайне важно сохранять акцент на гистопатологической оценке для соответствующей стратификации рисков (высокий или низкий) и принятия обоснованных решений относительно ведения пациенток изучаемой когорты.

### 1.5. Дифференцированный подход к лечению в зависимости от размера и симптоматики

Лечение ПЭ требует дифференцированного подхода, основанного на клинической картине, репродуктивных планах, возрасте пациентки и оценке рисков малигнизации. Стратегии лечения полипов эндометрия во многом определяются наличием симптомов болезни (АМК, ОМК, ММК или бесплодие маточного происхождения) и факторами риска пациентки в отношении малигнизации [73, 111, 122].

**Тактика ведения пациенток с полипами эндометрмия малых размеров (менее 10 мм) и бессимптомным течением заболевания**

Систематический обзор Uglietti и соавт. [140] выявил важные результаты, показывающие, что распространенность злокачественных процессов у женщин с ПЭ значительно выше среди тех, кто имеет симптомы, особенно у женщин в постменопаузе. Авторы сообщили о частоте малигнизации 4,93% у женщин в постменопаузе по сравнению с 1,12% у женщин в пременопаузе. Примечательно, что у пациенток с симптомами АМК частота злокачественных новообразований составила 5,14%, что указывает на сильную корреляцию между наличием симптомов и риском малигнизации. Это исследование охватило 35 345 женщин, что обеспечило надежную статистическую мощность для подтверждения полученных результатов.

Напротив, в ситуациях с ПЭ и бессимптомным течением болезни, особенно малого размера до 10мм, научное сообщество поддерживает более консервативный

подход к лечению, а именно выжидательную тактику. Bougie и соавт. [73] предлагают, что при бессимптомном течении болезни можно отложить активное лечение, если отсутствуют специфические факторы высокого риска (например, размер полипа не превышает 1 см или отсутствуют настораживающие гистопатологические особенности). В этом контексте выжидательная тактика может снизить количество ненужных хирургических вмешательств, связанных с ними рисков и затрат.

**Выжидательная тактика.**

Для полипов малого размера (менее 10 мм) бессимптомным течением болезни у женщин репродуктивного возраста без факторов риска злокачественной трансформации возможно динамическое наблюдение с периодическим ультразвуковым контролем. Данная тактика обоснована низким риском малигнизации в этой категории пациенток – около 1,12% согласно данным Uglietti et all. [140].

Vitale et al. [71] придерживаются аналогичного мнения и также в своих клинических рекомендациях подтверждают, что выжидательная тактика может быть предпочтительна для бессимптомного течения заболевания на фоне полипов малых размеров (до 10 мм), особенно у молодых женщин без факторов риска. При этом, необходимо регулярное наблюдение с проведением ТВУЗИ для контроля динамики роста полипа, а также возможной манифестации клинической симптоматики.

**Императивные показания к активной тактике**

Несмотря на возможность консервативной тактики, существует ряд императивных показаний для перехода на активную тактику лечения даже бессимптомных полипов малых размеров до 10мм:

- субфертильность или планирование беременности;
- наличие факторов риска к малигнизации;
- неудачи ЭКО в анамнезе;
- увеличение размера полипа в динамике;
- манифестация клинической симптоматики полипов (АМК, ОМК или ММК);

- множественные полипы с тенденцией к росту;
- сочетание с другими патологическими состояниями эндометрия;
- планирование программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Кокрановский обзор Bosteels et all. [81] оценил эффективность гистероскопического удаления полипов эндометрия у женщин с необъяснимым бесплодием. Этот анализ, включивший два исследования, показал статистически значимое улучшение частоты клинической беременности после полипэктомии по сравнению с диагностической гистероскопией (отношение шансов 4,41, 95% ДИ 2,45-7,96). Эти данные обосновывают целесообразность гистероскопического вмешательства в контексте менеджмента бесплодия, связанного с аномалиями эндометрия, даже при бессимптомном течении болезни.

**Прогноз и риски малигнизации**

Систематический обзор [58] указал на сопутствующий риск рака эндометрия, связанный с атипической гиперплазией эндометрия в полипах, сообщив об объединенной оценке риска 5,6%. Их выводы подчеркивают насущную необходимость гистопатологической оценки после удаления, особенно у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность в будущем.

Анализ клинических рекомендаций, таких как изложенные Vitale и соавт. [71], отражает формирующийся консенсус, основанный на данных по ведению полипов эндометрия. Они подтверждают, что симптомные полипы, особенно у женщин в постменопаузе с аномальными маточными кровотечениями, должны подвергаться определенному терапевтическому подходу с помощью гистероскопии, отдавая предпочтение полипэктомии независимо от размеров и биопсии эндометрия, при наличии факторов высокого риска.

**Тактика ведения пациенток с полипами размером более 10 мм и манифестацией клинической симптоматики**

**Особенности клинической картины**

Клиническая картина симптомных полипов чаще всего характеризуется аномальными маточными кровотечениями (АМК), которые также могут проявляться ввиде обильных менструальных и межменструальных кровотечений.

Marnach и Laughlin-Tommaso [100] подчеркнули необходимость использования комплексного диагностического подхода с использованием трансвагинального ультразвукового исследования или гистероскопии у пациенток с манифестированными симптомами заболевания. Эксперты также не рекомендуют использовать раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) или «слепой кюретаж» полости матки для диагностики из-за недостаточной диагностической точности в верификации пролиферативных болезней эндометрия.

Не вызывает и тени сомнений данные о том, что ПЭ могут быть причиной бесплодия, даже при отсутствии явных симптомов АМК. Механизмы, посредством которых ПЭ негативно влияют на фертильность, включают механическое препятствие для имплантации эмбриона, изменение локальной иммунной среды эндометрия и нарушение экспрессии генов, связанных с имплантацией.

**Обязательные методы диагностики**

Для симптомных ПЭ или размером более 1 см обязательными методами диагностики являются:

- трансвагинальное ультразвуковое исследование, желательно с использованием цветового допплеровского картирования;
- гистероскопия с прицельной биопсией или полипэктомией;
- гистологическое исследование удаленного материала;

Преобладающий консенсус выступает за гистероскопическую резекцию как "золотой стандарт" лечения симптомных ПЭ, главным образом для облегчения симптомов и предотвращения потенциальных осложнений.

**Показания к различным методам лечения**

Показания к хирургическому лечению полипов эндометрия включают:

- наличие клинических симптомов (АМК, ОМК и ММК);
- размер полипа более 1-1,5 см;
- быстрый рост полипа в динамике;
- постменопаузальный статус пациентки;
- наличие бесплодия или привычного невынашивания беременности;
- атипичные характеристики полипа при ультразвуковом исследовании;

- наличие факторов риска малигнизации.

Несмотря на доказательства, выступающие за хирургическое вмешательство при симптомных ПЭ, тактика ведения пациенток бессимптомным течением заболевания остается дискуссионным. Исследования указывают на значительное использование ресурсов (ущерб в системе здравоохранения) в процессах выявления и лечения бессимптомных состояний, подчеркивая перспективу экономической эффективности.

### 1.6 Традиционные методы лечения

#### Хирургическое лечение (гистероскопическая полипэктомия)

Гистероскопическая полипэктомия является предпочтительным методом лечения ПЭ, особенно у пациенток с манифестированными симптомами заболевания. Этот подход обеспечивает не только удаление полипа под прямым визуальным контролем, но и возможность получения материала для гистологического исследования, что имеет решающее значение для исключения злокачественных процессов.

Кокрановский обзор Bosteels и соавт. [81] продемонстрировал значительное повышение частоты наступления клинической беременности после гистероскопической полипэктомии у женщин с субфертильностью. Частота наступления клинической беременности после полипэктомии составила 63% по сравнению с 28% после диагностической гистероскопии без удаления полипа, что подтверждает эффективность этого метода в лечении бесплодия, связанного с ПЭ.

Современные технологии позволяют проводить гистероскопическую полипэктомию в амбулаторных условиях с использованием малоинвазивных методик, что значительно снижает травматичность процедуры, сокращает время восстановления и повышает удовлетворенность пациенток.

#### Раздельное диагностическое выскабливание слизистой стенок полости матки

Традиционное РДВ в качестве метода лечения ПЭ имеет ряд существенных ограничений и в настоящее время не рекомендуется как приоритетный метод выбора. Marnach и Laughlin-Tommaso [100] не рекомендуют использовать

расширение и выскабливание слизистой стенок полости матки для диагностики из-за недостаточной точности в верификации болезней эндометрия.

Основные недостатки выскабливания включают:

- невозможность визуального контроля процедуры;
- высокий риск неполного удаления полипа;
- риск перфорации матки;
- отсутствие прицельного забора материала;
- более высокая травматичность по сравнению с гистероскопией.

Выскабливание слизистой стенок полости матки может рассматриваться как вынужденная мера при недоступности гистероскопии или наличии противопоказаний к ее проведению, однако в таких случаях предпочтительно сочетать выскабливание с гистерографией или ультразвуковым контролем для повышения эффективности и безопасности процедуры.

**Эффективность и ограничения традиционных подходов**

Традиционные методы лечения ПЭ, особенно гистероскопическая полипэктомия, демонстрируют высокую эффективность в отношении устранения симптомов и улучшения репродуктивных исходов. Однако они имеют ряд ограничений:

1. риск рецидивирования полипов, особенно при наличии нелеченных патогенетических факторов (хронический эндометрит, гормональные нарушения);
2. хирургические риски, включая перфорацию матки, кровотечение, инфекционные осложнения;
3. ограниченная эффективность в предотвращении рецидивов ПЭ, без комплексного воздействия на патогенетические механизмы;
4. необходимость специального оборудования и подготовленного персонала для проведения гистероскопии;

В итоге, анализ доступной научной литературы показывает, что методы лечения ПЭ должны выбираться индивидуально, в зависимости от клинической картины, возраста пациентки, репродуктивных планов и оценки рисков

малигнизации. Гистероскопическая полипэктомия является методом выбора для полипов с манифестированными симптомами заболевания и полипов у женщин с бесплодием, в то время как консервативное ведение может быть оправдано для бессимптомных полипов малых размеров до 10 мм у женщин низкого риска.

### 1.7 Профилактика рецидивов

Профилактика рецидивов ПЭ представляет собой важный аспект ведения пациенток репродуктивного возраста с данной нозологией. Несмотря на эффективность гистероскопической полипэктомии в отношении устранения имеющихся полипов, сохраняется значительный риск рецидивирования, что обусловливает необходимость разработки и внедрения эффективных стратегий профилактики.

**Факторы риска рецидивирующего течения эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста**

Рецидивирование ПЭ остается серьезной проблемой после гистероскопического удаления. Wortman указал, что, хотя гистероскопическая полипэктомия имеет низкий профиль осложнений, риск рецидива значителен, особенно у пациенток, получающих терапию тамоксифеном. Это подчеркивает критический пробел в стратегиях послеоперационного ведения, поскольку простое удаление часто недостаточно для устранения основной нозологии, способствующей развитию ПЭ [155].

Среди основных факторов риска рецидивирования ПЭ выделяют:

- возраст старше 35 лет;
- сопутствующая гинекологическая нозология (лейомиома матки, аденомиоз, эндометриоз и гиперплазия эндометрия);
- метаболические нарушения (избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет);
- хронический эндометрит;
- множественные полипы, выявленные в ходе сонографического исследования;
- использование тамоксифена или гормональной терапии;
- повышенные уровни эстрогенов или дисбаланс эстрогенов и прогестерона.

Wang и Huang отметили, что рецидив после операции может быть снижен с помощью соответствующей гормональной терапии, хотя они также подчеркнули необходимость понимания профиля риска малигнизации у конкретной популяции пациенток [150].

**Стратегии лечения хронического эндометрита в профилактике рецидивов эндометриальных полипов**

Очевиден факт о том, что именно хронический эндометрит (ХЭ) вносит существенную роль в формировании и рецидивировании полипов эндометрия. Патогенетическая связь между ХЭ и ПЭ была продемонстрирована в ряде исследований указанные выше (см. подраздел патогенеза), которые выявили высокую частоту сочетания этих состояний.

Ludwin и соавт. (2020) подчеркнули, что гистероскопические методы превосходят «слепой кюретаж», обеспечивая прямую визуализацию и удаление полипов, а также прицельную биопсию эндометрия, при минимизации сопутствующего повреждения окружающей ткани эндометрия [95]. Такой подход не только повышает эффективность удаления полипов, но и позволяет более точно диагностировать сопутствующий хронический эндометрит путем получения прицельного биоптата.

Адекватная терапия хронического эндометрита включает:

- при доказанном/потенциально значимом возбудителе- антибактериальную терапию, направленную на элиминацию патогенного агента;
- противовоспалительную терапию;
- физиотерапевтические методы;
- восстановление нормального микробиоценоза репродуктивного тракта.

Хотя специфические исследования, оценивающие эффективность терапии ХЭ в профилактике рецидивов ПЭ, ограничены, имеющиеся данные указывают на то, что лечение сопутствующего ХЭ может значительно снизить риск рецидивирования ПЭ.

**Гормональная терапия в профилактике рецидивов**

В настоящее время не доказана эффективность гормональной терапии как в лечении, так и в профилактике рецидивов ПЭ. Несмотря на известные вышеуказанные постулаты, иностранные коллеги решили оценить эффективность гормонотерапии в профилактике рецидивов ПЭ. Итак, в этом поиске отличившиеся исследователи Jiang и соавт. с участием 170 пациенток продемонстрировали, что внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) значимо снижает частоту рецидивов ПЭ, по сравнению с дидрогестероном и комбинации дроспиренона и этинилэстрадиола [136]. Принимая во внимание малую выборку, отсутствие принципов рандомизации, полученные результаты требуют дальнейшего анализа.

Эти результаты согласуются с выводами Wang и Huang (2011), которые отметили, что рецидив после операции может быть снижен с помощью соответствующей гормональной терапии [150].

Наиболее изученных гормональных препаратов имеются другие цели в рамках действующей инструкции:

1. Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) – контрацептив для эффективной контрацепции, обеспечивает локальное воздействие прогестинов на эндометрий, снижая пролиферативные процессы и риск гиперплазии эндометрия [136].
2. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – могут быть эффективны для надежной контрацепции для пациенток, не планирующих беременность в ближайшее время.
3. Прогестины (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) – могут использоваться циклически во второй фазе менструального цикла для лечения дисфункции лютеиновой фазы менструального цикла, но не имеют никакого отношения в профилактике рецидивов ПЭ.

Несмотря на отсутствующую доказательную базу, но возможную перспективность гормональной терапии в профилактике рецидивов полипов эндометрия, необходимо отметить, что имеющиеся в настоящее время данные ограничены, и требуются дополнительные крупномасштабные исследования для

определения их императивных показаний к использованию. Как отмечено в систематическом обзоре Kong и соавт., сохранение здоровья эндометрия после операции имеет важное значение для снижения как рецидивов, так и риска рака [90].

**Персонализированный подход к профилактике**

Эффективная профилактика рецидивов ПЭ требует персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные особенности пациентки, возраст, сопутствующую нозологию и факторы риска канцерогенной настороженности. Систематический обзор Kong и соавт. (2012) подчеркнул трудности стратификации пациенток на основе гистологических характеристик и риска аденоматозных полипов и рака эндометрия, повторяя, что поддержание здоровья эндометрия после операции имеет жизненно важное значение для снижения как рецидивов, так и риска рака [90].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В свете представленных данных по ПЭ в репродуктивном возрасте и риску их рецидивирования, становится очевидным, что, несмотря на значительный объем накопленных знаний, ряд аспектов данной проблемы требует дальнейшего углубленного изучения.

Хотя доступная научная литература указывает на ряд значимых факторов риска рецидивирования ПЭ (возраст старше 35 лет, метаболические нарушения, сопутствующая гинекологическая нозология), отсутствуют проспективные долгосрочные исследования, позволяющие создать валидированную прогностическую модель. Не определен относительный или абсолютный вклад, или значение каждого фактора риска или их комбинаций в прогнозировании рецидивирующего течения болезни. Кроме того, недостаточно изучены молекулярно-генетические предикторы рецидивирования, которые могли бы служить основой для персонализированного ведения пациенток.

Существующие методы диагностики ПЭ достаточно точны, однако отсутствуют надежные биомаркеры, которые позволили бы прогнозировать вероятность их рецидивирования или малигнизации. Не разработаны

специфические иммуногистохимические и молекулярные маркеры для стратификации риска у женщин репродуктивного возраста. Требуется изучение экспрессии генов и сигнальных путей, связанных с высоким риском рецидивирующего течения ПЭ, что могло бы открыть новые диагностические возможности.

Несмотря на установленную взаимосвязь между ХЭ и ПЭ, остаются недостаточно изученными конкретные патогенетические механизмы этой взаимосвязи. Отсутствуют четкие критерии выбора оптимальных схем патогенетически оправданной терапии ХЭ в контексте профилактики рецидивов ПЭ. Не определен оптимальный алгоритм диагностики ХЭ у пациенток, страдающих рецидивирующими ПЭ, и не разработаны технологии, специфически направленные на профилактику рецидивов и прогрессирующего течения болезни.

Не доказана эффективность различных гормональных препаратов в профилактике рецидивов ПЭ. Не проведены масштабные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие долгосрочную эффективность гормональной терапии в профилактике развития и рецидивирующего течения ПЭ. Отсутствуют исследования, изучающие эффективность комплексных подходов, включающие гистероскопическую полипэктомию и терапию ХЭ.

Кроме того, не разработаны четкие алгоритмы послеоперационного ведения пациенток репродуктивного возраста в зависимости от особенностей клинической картины и характеристик эндометриальных полипов. Недостаточно изучен вопрос оптимальной частоты и методов динамического наблюдения после полипэктомии для своевременного выявления рецидивов ПЭ.

Учитывая важность проблемы ПЭ для репродуктивного здоровья женщин, планируемое исследование, направленное на изучение факторов риска рецидивирования, разработку диагностических маркеров, уточнение вклада хронического эндометрита и оптимизацию методов профилактики и прогнозирования рецидивов, представляется крайне актуальным и имеет высокий потенциал для улучшения клинических исходов у пациенток изучаемой когорты.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая научная работа выполнялась в течение четырехлетнего периода (2021-2025 гг.) на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН имени Патриса Лумумбы (ректор-д.ю.н, профессор Ястребов О.А.) под руководством член-корреспондента РАН, профессора В.Е. Радзинского. Основной клинической базой для проведения исследования послужила Клиническая больница №6 "РЖД-Медицина" имени Н.А. Семашко (директор-д.м.н. Явися А.М.).

Морфологическая оценка и иммуногистохимический анализ образцов эндометрия осуществлялись в стенах двух специализированных учреждений: в лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П.Авцына, а также в патологоанатомическом отделении ГКБ №31 имени академика Г.М.Савельевой. Экспертную оценку гистопрепаратов проводили квалифицированные специалисты под руководством члена-корреспондента РАН, профессора Л.М. Михалевой при участии врача -патологоанатома к.м.н. Н.А. Грачевой.

Методология исследования базировалась на принципах доказательной медицины: открытого, проспективного, когортного исследования. Все участники исследования были детально проинформированы о его целях и методах, что было закреплено получением добровольного информированного согласия на участие и публикацию результатов.

Исследование было санкционировано этическим комитетом РУДН согласно протоколу №8 от 19.05.2022г. В процессе работы был выполнен комплексный анализ медицинской документации, включающий изучение амбулаторных карт (форма № 025/у), стационарных историй болезни (форма № 003/у) и протоколов морфологического исследования биопсийного материала (форма № 014-1/у).

Дизайн диссертационного исследования представлен на Рисунке 2.1

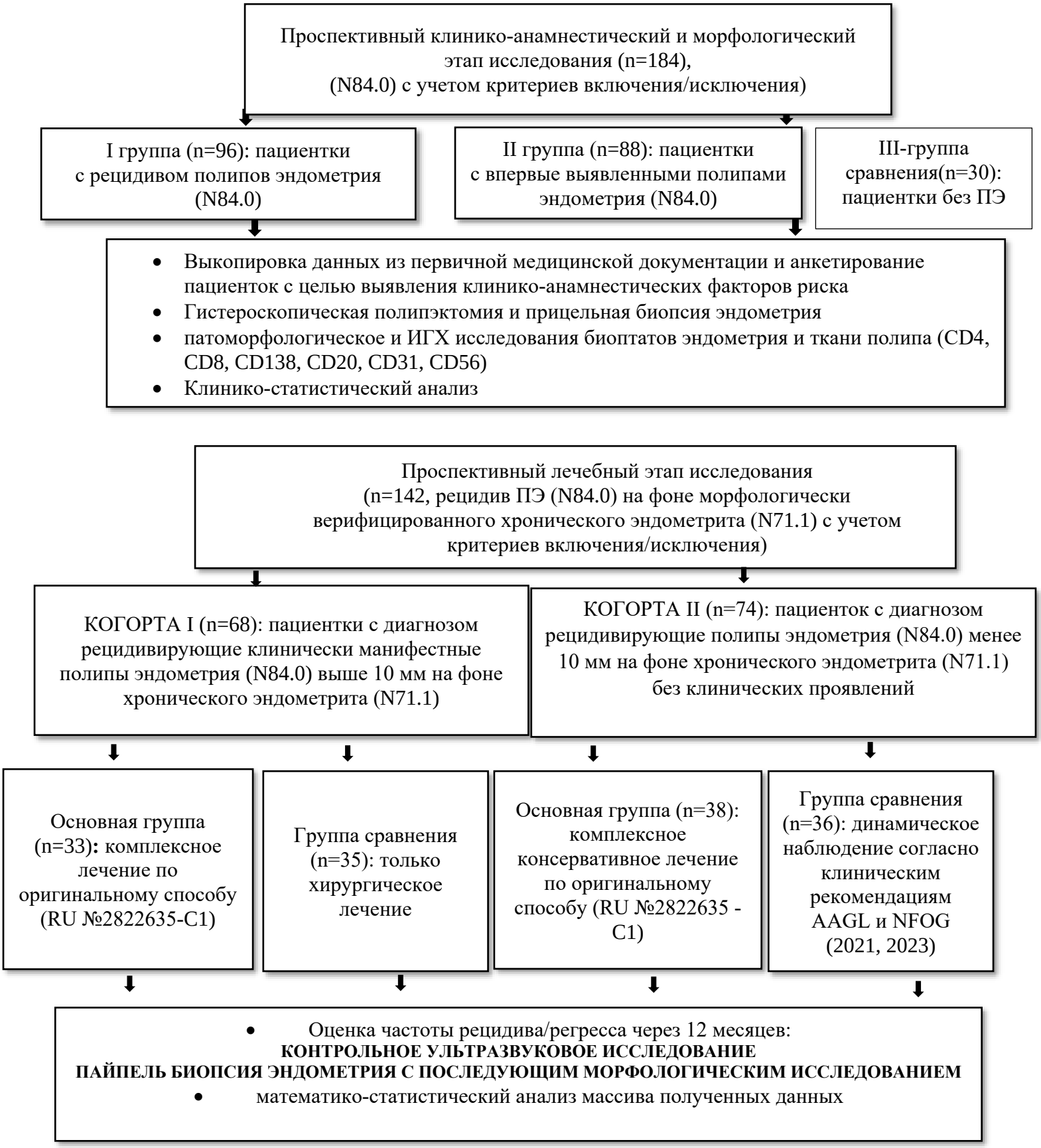


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

В проспективный клинико-анамнестический и морфологический этап диссертационного исследования были включены 184 пациентки в возрасте 15-49 лет, госпитализированных с диагнозом полип эндометрия (МКБ-10: N84.0 Полип тела матки) в период 2021-2025 гг. Пациентки были разделены на две группы: I группу (n=96) составили пациентки с рецидивом полипов эндометрия (МКБ-10: N84, рецидив, возникший в период в течение 3-36 месяцев, после гистероскопической полипэктомии); II группу (n=88) составили пациентки с впервые выявленными полипами эндометрия (МКБ-10: N84.0). Их клинико-анамнестические данные сравнивали в целях выявления факторов риска рецидива полипов эндометрия. Группа сравнения/морфологического контроля была сформирована из числа пациенток (n=30) аналогичного возраста, госпитализированных с подозрением на полипы эндометрия по данным сонографического исследования, у которых в ходе гистероскопического и морфологического исследования не верифицировали полип эндометрия.

Критериями включения в исследование явились:

- фертильный возраст (15-49 лет)
- верифицированный диагноз полипа эндометрия на основании гистероскопического и морфологического исследования (код МКБ-10: N84.0)
- рецидив полипа эндометрия, возникший в течение 3-36 месяцев, после гистероскопической полипэктомии (для основной группы)
- наличие информированного согласия об участии в исследовании

Критериями исключения из исследования служили:

- отказ пациентки от участия в исследовании
- аденоматозные полипы эндометрия
- сопутствующие заболевания матки:
  - подслизистая лейомиома матки
  - внутриматочные синехии
  - гиперплазия эндометрия
  - атипическая гиперплазия эндометрия

- врожденные аномалии развития матки (двурогая матка, внутриматочная перегородка и др.)
- злокачественные новообразования матки и шейки матки
- острые воспалительные заболевания органов малого таза
- атрезия цервикального канала
- беременность на момент исследования (включая эктопическую)

Рецидивирующим течением ПЭ считали вновь возникшие полипы, верифицированные в ходе контрольного сонографического и гистероскопического исследования, в течении 3-36 месяцев после полипэктомии. Основной задачей данного этапа исследования было выявление статистически значимых клинико-анамнестических факторов риска рецидива полипа эндометрия на основании анализа массива данных из медицинской документации, медико-социального портрета пациенток изучаемой когорты, а также клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования, регламентированных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1130н от 20 октября 2020 "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2020 № 60869).

Все анализируемые характеристики пациенток были закодированы в числовые значения и внесены в структурированную базу данных. В результате обработки сведений из медицинской документации была создана база данных, включающая:

- социально-демографические характеристики (семейный статус, профессиональные вредности, вредные привычки);
- соматический анамнез (перенесенные и хронические заболевания);
- наследственный анамнез (гинекологические и соматические заболевания у кровных родственников);
- акушерско-гинекологический анамнез (характеристики менструальной функции, репродуктивный анамнез, перенесенные гинекологические заболевания

и оперативные вмешательства).

Статистическая обработка собранных данных позволила определить значимые анамнестические факторы риска рецидива полипов эндометрия. На основании выявленных статистически значимых предикторов с использованием метода бинарной логистической регрессии была разработана математическая модель прогнозирования рецидива полипов эндометрия.

Всем пациенткам изучаемой когорты (n=184), а также группе морфологического сравнения (n=30) в ходе I-го клинико-анамнестического и морфологического этапа диссертационного исследования проводился забор эндометрия и ткани полипа для морфологического и иммуногистохимического исследования. Биопсия выполнялась во время гистероскопии в первую фазу менструального цикла (8-10 день). Забор материала осуществляли исключительно при отсутствии/исключении острых инфекций мочевыводящих путей. Полученный материал помещался в контейнер с формалином и хранился при температуре +2...+4°С.

Гистологическая обработка материала включала:

- фиксацию в 10% нейтральном формалине;
- проводку в гистопроцессоре Leica ASP 30;
- заливку в парафин (Leica EG 1150);
- изготовление срезов толщиной 4 мкм;
- окрашивание гематоксилином и эозином на станции Leica ST 5010.

Микроскопическое исследование проводилось с использованием микроскопа Leica DMLB с цифровой камерой Leica DFC 420. В полученных препаратах оценивались морфологические изменения эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия (n=184) проводили с антителами к CD4+ (Т-лимфоциты) – клон SP35 Ventana, CD8+ (Т-лимфоциты) – клон SP57 Ventana, CD20 (зрелые В-лимфоциты) – клон L26 (DAKO), CD56+ NK – клон CD564 Leica Bond, CD138 на плазматические клетки – клон MI15, DAKO), CD34 – клон QBEnd/10 Leica Bond. Иммуногистохимическое окрашивание

осуществляли в иммуностейнере Ventana BenchMark Ultra IHdSH (США) Bond-Max (Германия). Для иммуноокрашивания использовали систему визуализации (Ultra-Vision TL-015-HD Lab Vision). Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении х400 с использованием микроскопа Leica DMLB с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия).

ИГХ окрашивание антителами к CD4, CD8, CD20, CD34, CD56 и CD138 оценивали как сумму DAB-позитивных клеток в полях зрения при 400-кратном увеличении.

Результаты исследования морфологических и иммуногистохимических маркеров были переведены в цифровой формат и систематизированы в структурированной базе данных. Статистическая обработка полученных данных позволила выявить значимые морфологические и иммуногистохимические маркеры, ассоциированные с рецидивом полипов эндометрия. На основе статистически значимых маркеров, определенных в фазе пролиферации, была разработана математическая модель прогнозирования рецидива полипов эндометрия.

В проспективный лечебный этап настоящего исследования включены 142 пациентки репродуктивного возраста (от 15 до 49 лет) с рецидивирующими полипами эндометрия (код по МКБ-10: N84.0 Полип тела матки) и морфологически верифицированным хроническим эндометритом (код по МКБ-10: N71.1). Исследование проводилось на базе ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко» в период 2021-2025 гг (зав.гинекологическим отделением- к.м.н. Тимченко В.А., директор-д.м.н. Явися А.М.).

Пациентки были разделены на две когорты в зависимости от размера полипов эндометрия и течения заболевания:

- Когорта I: 68 пациенток с размером полипов более 10 мм на фоне хронического эндометрита (МКБ-10: N84.0 и N71.1) и наличием симптомов заболевания (АМК, ОМК или ММК).

- Когорта II: 74 пациентки с размером полипов менее 10 мм на фоне хронического эндометрита (МКБ-10: N84.0 и N71.1) и без клинических проявлений.

**Критерии включения и исключения**

Критерии включения:

- подозрение на полип эндометрия (N84.0), верифицированный при ультразвуковом исследовании;
- верифицированный хронический эндометрит (N71.1) по данным морфологического исследования;
- репродуктивный возраст;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для когорты I: размер полипов эндометрия более 10 мм и наличие клинических симптомов заболевания: аномальных маточных, обильных менструальных и межменструальных кровотечений.

Критерии исключения:

- беременность или период лактации;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе;
- аденоматозный полип эндометрия;
- гиперплазия эндометрия без атипии;
- атипическая гиперплазия эндометрия;
- субмукозная лейомиома матки;
- внутриматочные синехии;
- использование гормональной терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование;
- наличие внутриматочного контрацептива;
- тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- наличие противопоказаний к использованию НПВС;
- наличие противопоказаний к физиотерапевтическому лечению;

- отказ от участия в исследовании и невыполнение рекомендаций.
- Для когорты II дополнительно: нарушения ритма менструальной функции (N91-N93) и женское бесплодие (N97), в том числе маточного происхождения.

Диагноз хронического эндометрита устанавливался на основании гистологического исследования материала, полученного путем пайпель-биопсии эндометрия. Оценивались следующие морфологические критерии ХЭ:

- наличие плазматических клеток в строме эндометрия;
- очаговая лимфоидная инфильтрация стромы;
- фиброз стромы;
- склеротические изменения стенок спиральных артерий;

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование:

- сбор анамнеза и жалоб;
- общеклиническое обследование;
- трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза на аппарате Voluson S6 IC9-RS (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) с помощью микроконвексного внутриполостного датчика с частотой сканирования 4-9 МГц.

**Методы лечения и распределение пациенток**

Распределение пациенток по группам осуществлялось методом слепой или простой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел.

*Когорта I (размер полипов более 10 мм, рецидивирующие ПЭ на фоне хронического эндометрита (МКБ-10: N84.0 и N71.1) + наличие симптомов заболевания (АМК, ОМК и ММК):*

- основная группа (n=33)**:** комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1);
- группа сравнения (n=35)**:** только хирургическое лечение.

*Когорта II (размер полипов менее 10 мм, рецидивирующие ПЭ на фоне хронического эндометрита (МКБ-10: N84.0 и N71.1) + без клинических проявлений):*

- основная группа (n=38)**:** комплексное консервативное лечение по оригинальному способу (RU №2822635-C1);
- группа сравнения (n=36)**:** динамическое наблюдение согласно клиническим рекомендациям AAGL и NFOG (2021, 2023);

**Схемы лечения в ходе лечебного этапа диссертационного исследования:**

Когорта 1:

*Основная группа (n=33) комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1)*

1. Хирургический этап:
   - Гистерорезектоскопическая полипэктомия с коагуляцией основания
2. Медикаментозное лечение:
   - НПВС (диклофенак натрия 200 мг ректально);
   - кратность: 1 раз в день;
   - продолжительность: 7 дней;
   - начало терапии: в день операции.
3. Физиотерапевтическое лечение:
   - аппарат: "BTL-4000-Premium-G";
   - начало курса: с 6-го дня менструального цикла, следующего после операции;
   - методика: внутриполостная электроимпульсная терапия;
   - электроды: полостной и накожный (6×9 см);
   - режим стимуляции: прямая и обратная электростимуляция по 10 минут каждая;
   - общая длительность процедуры: 20 минут;
   - периодичность: ежедневно;
   - количество процедур: 15.

*Группа сравнения (n=35)*

- Хирургическое лечение: гистерорезектоскопическая полипэктомия с коагуляцией основания

Когорта II:

*Основная группа (n=38) комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1)*

1. Медикаментозное лечение:
   - НПВС (диклофенак натрия 200 мг ректально);
   - кратность: 1 раз в день;
   - продолжительность: 7 дней;
   - начало терапии: с первого дня обращения;
2. Физиотерапевтическое лечение:
   - аппарат: "BTL-4000-Premium-G";
   - начало курса: с 6-го дня менструального цикла;
   - методика: внутриполостная электроимпульсная терапия;
   - электроды: полостной и накожный (6×9 см);
   - режим стимуляции: прямая и обратная электростимуляция по 10 минут каждая;
   - общая длительность процедуры: 20 минут;
   - периодичность: ежедневно;
   - количество процедур: 15.

Общие параметры электроимпульсной терапии:

- сила тока: 0-34 мА (с планомерным увеличением до достижения пациенткой ощущений периодической безболезненной вибрации мышц передней брюшной стенки);
- частота: 0-200 Гц;
- ширина импульса: 200-500 мкс;
- частота дискретизации: не менее 20 образцов в секунду;

Обоснованием для использования физических факторов у пациенток изучаемой когорты явилась наличие морфологически верифицированного диагноза хронический эндометрит (код по МКБ-10: N71.1).

*Группа сравнения (n=36)*

- Динамическое наблюдение с сонографическим мониторингом согласно клиническим рекомендациям AAGL и NFOG (2021,2023).

**Оценка эффективности**

Основным критерием эффективности являлась оценка частоты рецидивов полипов эндометрия через 12 месяцев после лечения. Объективизация анализа частоты рецидивов ПЭ проводилась на основании результатов экспертного трансвагинального УЗИ органов малого таза на аппарате Voluson S6 IC9-RS (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) с использованием датчика микроконвексного внутриполостного датчика с частотой сканирования 4-9 МГц, а также данных контрольной пайпель-биопсии эндометрия с последующим стандартным морфологическим исследованием. Императивным показанием для диагностической офисной гистероскопии с целью оценки рецидивирующего течения ПЭ служили (манифестация симптомов заболевания АМК, ОМК и ММК/необходимость в реализации фертильной функции в ближайшее время).

**Методы статистического анализа**

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием комплексного подхода, включающего параметрические и непараметрические методы анализа. Для хранения и организации информации использовалась программа Microsoft Office Excel 2016. Статистические расчеты проводили в специально адаптированных программах IBM SPSS Statistics v.26. Графическое представление результатов выполнялось с помощью Microsoft Office Word и Excel 2016, IBM SPSS Statistics v.26, а также веб-платформы StatTech v. 2.8.8.

Оценку нормальности распределения количественных переменных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка (для выборок $n<50$) или критерия Колмогорова-Смирнова (для выборок $n>50$). При нормальном распределении данные представлялись как среднее значение ± стандартное

отклонение с указанием 95% доверительного интервала. При распределении, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы с указанием межквартильного размаха [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Для оценки корреляционных связей между порядковыми переменными или количественными показателями с распределением, отличным от нормального, использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs). Интерпретацию силы корреляционной связи проводили по следующей шкале: $|rs| < 0,3$ – слабая связь; $0,3 \leq |rs| < 0,7$ – связь средней силы; $|rs| \geq 0,7$ – сильная связь. Статистическая значимость корреляции оценивалась при $p < 0,05$. При анализе качественных признаков использовался критерий $\chi 2$ Пирсона. В случае, когда ожидаемые значения были менее 10, применяли точный критерий Фишера. Для многопольных таблиц сопряженности использовали критерий $\chi 2$ Пирсона. Статистическая значимость различий определялась при $p < 0,05$. Для оценки связи между категориальными переменными рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считались значимыми, если обе границы ДИ были больше или меньше 1. Построение прогностической модели осуществлялось методом логистической регрессии с оценкой качества модели по коэффициенту детерминации $R^2$ Найджелкерка. Диагностическая ценность количественных предикторов оценивали с помощью ROC-анализа. Оптимальные пороговые значения определяли по максимальному значению индекса Юдена с учетом чувствительности и специфичности.

# ГЛАВА 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

## 3.1 Медико-социальный портрет и состояние репродуктивного здоровья женщин с полипами эндометрия

При анализе возрастных характеристик пациенток изучаемой когорты были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами (p = 0,048). Медианный возраст женщин в группе рецидивов ПЭ составил 40,58 лет с интерквартильным размахом от 36,54 до 43,24 лет. В группе с впервые выявленными ПЭ медианный возраст равнялся 39,03 года (Q1-Q3: 37,04-41,03 лет). Пациентки группы сравнения имели медианный возраст 37,91 года (Q1-Q3: 34,45-40,72 лет, Рисунок 3.1.1).

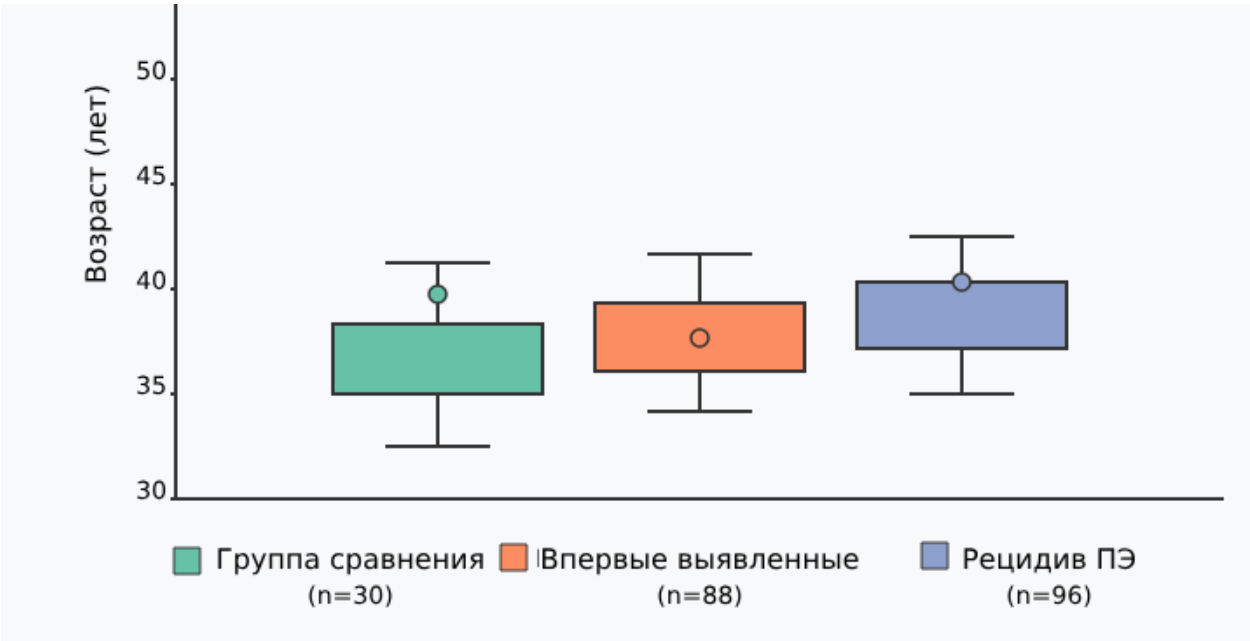


Рисунок 3.1.1 – Возрастное распределение пациенток изучаемой когорты

Следует отметить, что наиболее выраженные различия отмечены между группой рецидивирующим течением ПЭ и группой сравнения, где установлена статистическая значимость p = 0,045.

В нашем исследовании проведена сравнительная оценка антропометрических показателей у пациенток трех групп: с рецидивирующими полипами эндометрия, с впервые выявленными и в группе сравнения (Рисунок 3.1.2).

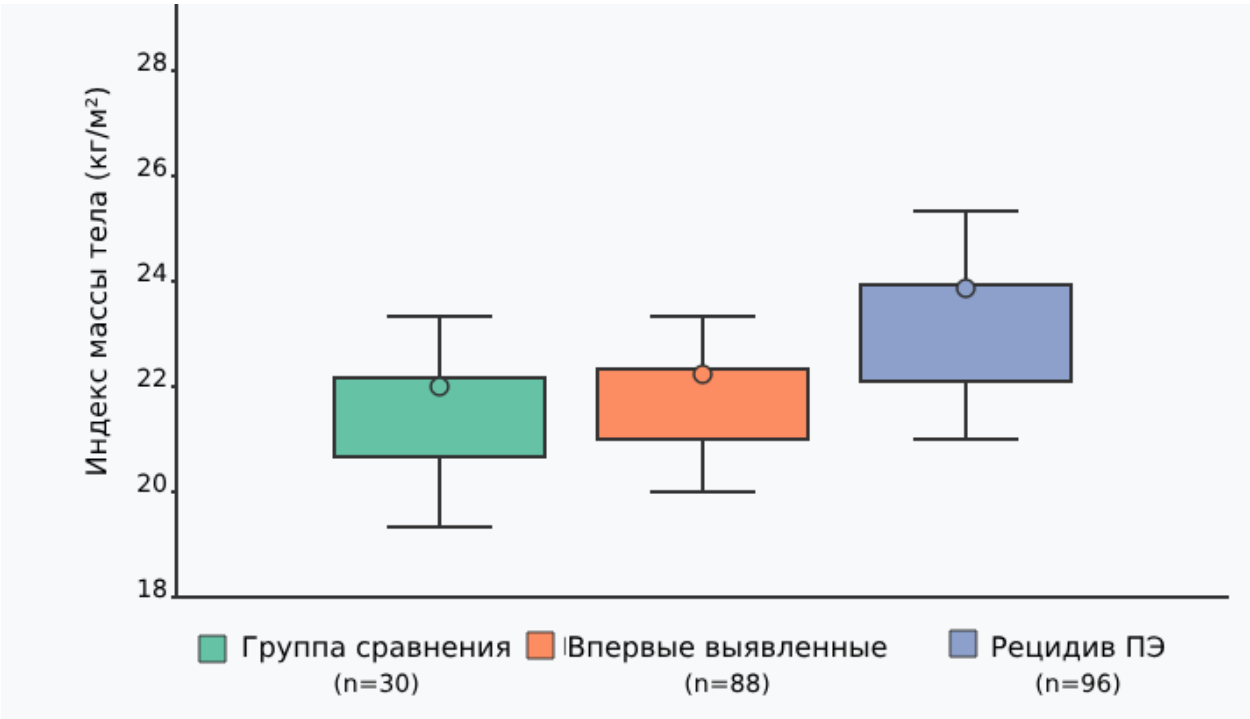


Рисунок 3.1.2 – Индекс массы тела пациенток изучаемой когорты

При анализе антропометрических данных были обнаружены статистически значимые различия в показателях индекса массы тела между исследуемыми группами пациенток (p <0,001). Медиана ИМТ в группе с рецидивирующими полипами эндометрия составила 23,98 кг/м² (Q1-Q3: 21,83-26,16), что было достоверно выше по сравнению с группой впервые выявленных полипов — 22,30 кг/м² (Q1-Q3: 20,76-23,11) и группой сравнения — 22,01 кг/м² (Q1-Q3: 20,31-22,91).

Статистически значимых различий в росте пациенток между группами не было обнаружено (p = 0,274), в то время как, показатели массы тела были статистически значимо выше в группе с рецидивом полипов эндометрия (Me = 65,00 кг) по сравнению с группой впервые выявленными ПЭ (Me = 62,00 кг) и группой сравнения (Me = 61,00 кг).

Полученные данные позволяют предположить, что повышенный индекс массы тела может являться одним из факторов риска рецидивирующего течения полипов эндометрия.

При анализе социально-демографических характеристик женщин изучаемой когорты не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении уровня образования (p = 0,998) и статуса регистрации брака (p = 0,858). Во всех трех группах преобладали женщины с высшим образованием: 63,5% в группе с рецидивом, 63,6% в группе с впервые выявленными полипами эндометрия и 63,3% в группе сравнения (Таблица 3.1.1). Большинство женщин в трех группах состояли в зарегистрированном браке: 87,5% (84 из 96) в группе с рецидивом, 85,7% (75 из 88) в группе с впервые выявленными полипами эндометрия и 83,3% (25 из 30) в группе сравнения.

Таблица 3.1.1 – Распределение женщин изучаемой когорты в зависимости от уровня образования

| **Уровень образования** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p-значение** |
|---|---|---|---|---|
| Высшее | 61 (63,5%) | 56 (63,6%) | 19 (63,3%) | 0,998 |
| Среднее специальное | 26 (27,1%) | 24 (27,3%) | 8 (26,7%) | |
| Среднее | 9 (9,4%) | 8 (9,1%) | 3 (10,0%) | |

Примечание — статистически значимые различия не установлены (p ≥0,05)

Эти данные свидетельствуют о том, что «социальный портрет» пациенток изучаемой когорты: уровень образования и статус регистрации брака не являются факторами, значимо влияющими на риск развития рецидива полипов эндометрия.

Анализ данных об употреблении алкоголя и курении среди женщин с полипами эндометрия не выявил значимых различий (Таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2 - Вредные привычки пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p-значение** |
|---|---|---|---|---|
| Употребляет алкоголь, n (%) | 9 (9,4%) | 6 (6,8%) | 2 (6,7%) | 0,783 |
| Курит, n (%) | 22 (22,9%) | 26 (29,5%) | 7 (23,3%) | 0,560 |

Примечание — статистически значимые различия не установлены (p ≥0,05)

В ходе исследования был проведен анализ семейного анамнеза пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными ПЭ. Особое внимание было уделено наличию у родственников первой линии четырех групп заболеваний: сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа, пролиферативных и онкологических болезней. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 – Семейный анамнез пациенток изучаемой когорты.

| **Заболевания у родственников 1 линии родства** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Отягощённая онкологическая наследственность | 38 (39,6%) | 22 (25,0%) | 8 (26,7%) | 0,085 |
| Отягощённая пролиферативная наследственность | 10 (10,4%) | 17 (19,3%) | 6 (20,0%) | 0,187 |
| СД 2 типа | 24 (25,0%) | 18 (20,5%) | 7 (23,3%) | 0,766 |
| Сердечно-сосудистые заболевания | 42 (43,8%) | 35 (39,8%) | 12 (40,0%) | 0,846 |

*Примечание — статистически значимые различия не установлены (p ≥0,05)*

Статистический анализ показал, что различия между группами по отягощённой наследственности статистически не значимы ($p > 0,05$).

В ходе исследования были определены структура и распространенность экстрагенитальных заболеваний среди пациенток изучаемой когорты, представленные в Таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 - Структура и общая распространенность экстрагенитальных заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p-значение** |
|---|---|---|---|---|
| Заболевания желудочно-кишечного тракта (K29, K80) | 19 (20,3%) | 25 (28,6%) | 6 (20,0%) | 0,279 |
| Ожирение и избыточная масса тела (E65-E68) | 31 (32,3%) | 15 (17,0%) | 2 (6,7%) | $p_{рецидив – впервые выявл} = 0,010^*$ $p_{рецидив – группа сравнения} = 0,016^*$ |
| Аллергии (T78.4) | 31 (32,3%) | 23 (26,1%) | 8 (26,7%) | 0,626 |
| Хронический тонзиллит (J35.0) | 21 (21,9%) | 23 (26,1%) | 8 (26,7%) | 0,756 |
| Сахарный диабет 2 типа (E11) | 27 (28,1%) | 13 (14,8%) | 2 (6,7%) | $p_{рецидив – впервые выявл} = 0,012^*$ $p_{рецидив – группа сравнения} = 0,044^*$ |
| Миопия (H52.1) | 3 (3,1%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0,496 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Заболевания сердечно-сосудистой системы (I11, I83) | 15 (15,6%) | 18 (20,5%) | 5 (16,7%) | 0,464 |
| Заболевания нервной системы (M42, M51) | 6 (6,2%) | 1 (1,1%) | 1 (3,3%) | 0,365 |

*Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)*

Анализ экстрагенитальной заболеваемости у обследованных пациенток выявил ряд особенностей в распределении сопутствующих заболеваний между группами. При сравнении трех групп обнаружены статистически значимые различия по двум нозологическим формам (Рисунок 3.1.3).

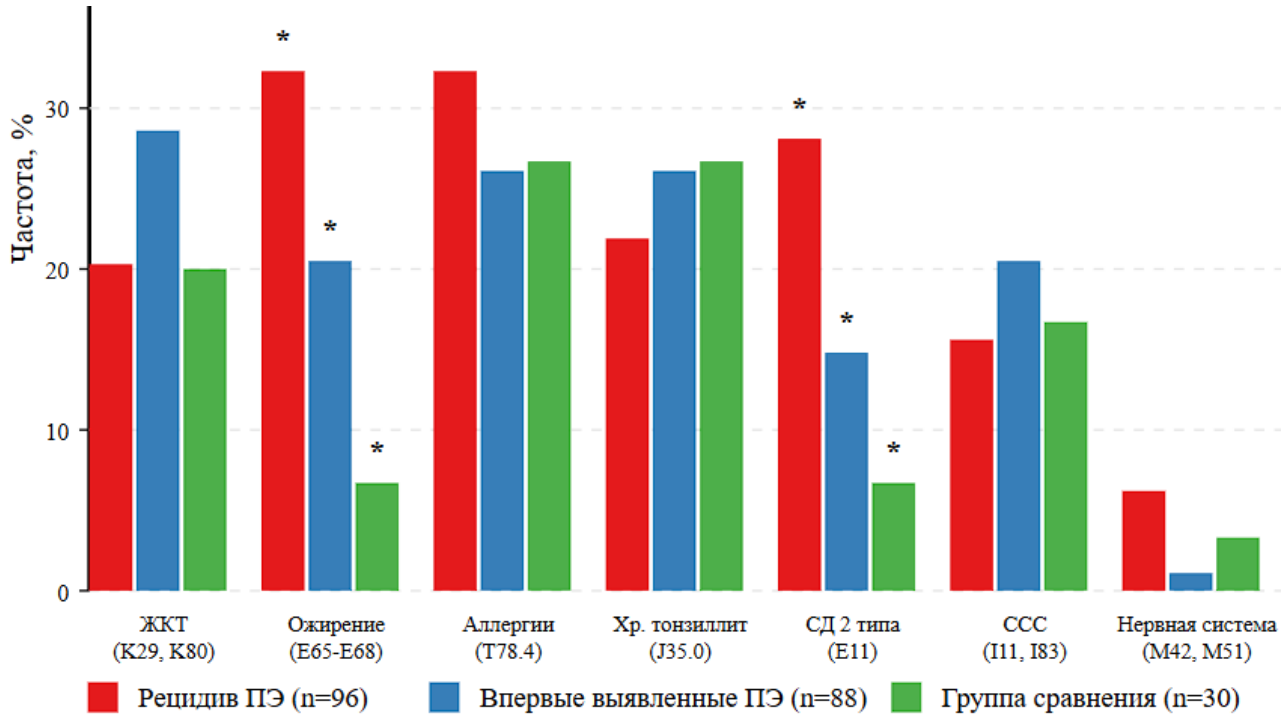


Рисунок 3.1.3 - Структура и общая распространенность экстрагенитальных заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

Метаболические нарушения представлены преимущественно в группе с рецидивирующими ПЭ. Частота ожирения и избыточной массы тела в этой группе превышает аналогичный показатель как у пациенток с впервые выявленными

эндометриальными полипами (p=0,010), так и в группе сравнения(p=0,016). Подобная тенденция прослеживается и в отношении встречаемости сахарного диабета 2 типа, который демонстрирует статистически значимые различия между группой рецидивами ПЭ и группой впервые выявленными эндометриальными полипами (p=0,012), а также группой сравнения (p=0,044).

Болезни желудочно-кишечного тракта, аллергические состояния, хронический тонзиллит, заболевания сердечно-сосудистой и нервной систем, а также миопия не показали статистически значимых различий между исследуемыми группами (p>0,05). Однако заслуживает внимания тенденция к более высокой встречаемости аллергических состояний в группе рецидивирующих полипов (32,3%) по сравнению с другими группами.

Анализ структуры экстрагенитальной заболеваемости свидетельствует о потенциальной роли метаболических нарушений в патогенезе рецидивирования полипов эндометрия, что может указывать на необходимость дифференцированного подхода к ведению пациенток с учетом сопутствующих соматических заболеваний.

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ характеристик менструальной функции и возраста коитархе у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными полипами эндометрия, а также группой сравнения. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 - Характеристики менструальной функции и возраст коитархе пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Возраст менархе, Me (Q1 – Q3) | 13,00 (13,00 – 14,00) | 13,00 (13,00 – 14,00) | 13,00 (12,00 – 14,00) | $p_1$=0,965; $p_2$=0,842; $p_3$=0,890 |

Продолжение Таблицы 3.1.5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Коитархе, Me (Q1 – Q3) | | 18,00 (16,00 – 18,00) | 18,00 (16,00 – 18,00) | 17,50 (16,00 – 18,00) | $p_1$=1,000; $p_2$=0,756; $p_3$=0,812 |
| Дисменорея | | 16 (16,7) | 17 (19,3) | 6 (20,0) | $p_1$=0,204; $p_2$=0,342; $p_3$=0,088 |
| Характеристика менструальных выделений | умеренные | 68 (70,8) | 71 (80,7) | 24 (80,0) | $p_1$=0,056; $p_2$<0,001; $p_3$<0,001 |
| | скудные | 5 (5,2) | 12 (13,6) | 4 (13,3) | |
| | обильные | 23 (24,0) | 5 (5,7) | 2 (6,7) | |
| Аменорея или нерегулярные менструации | | 17 (19,3) | 16 (16,7) | 6 (20,0) | $p_1$=0,342; $p_2$=0,204; $p_3$=0,088 |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

При сравнительном анализе менструальной функции между тремя исследуемыми группами выявлено отсутствие статистически значимых различий по возрасту наступления менархе и начала половой жизни. Статистически значимых различий в частоте встречаемости дисменореи, аменореи и нерегулярности менструального цикла между группами также не обнаружено. Наиболее значимые отличия выявлены при анализе характера менструальных выделений. Обнаружена статистически достоверная разница между группами с рецидивирующими полипами и другими группами. В группе рецидивов отмечается существенно более высокая доля пациенток с обильными менструальными кровотечениями, в то время как в других группах преобладают пациентки с умеренными выделениями. Таким образом, характер менструальных выделений может служить значимым дифференцирующим признаком между группами с рецидивирующими и впервые выявленными полипами эндометрия.

В ходе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ клинических проявлений АМК в изучаемой когорте пациенток (Рисунок 3.1.4).

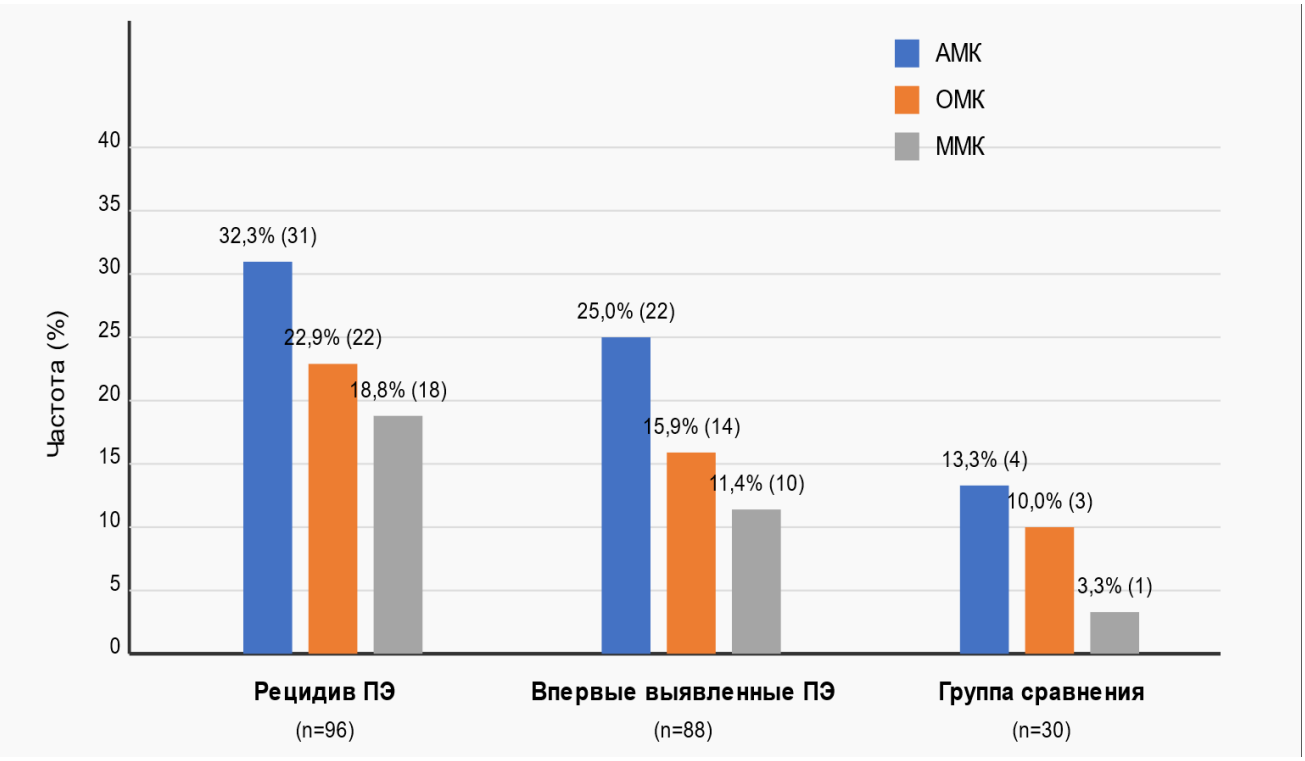


Рисунок 3.1.4 - Распространенность типов маточных кровотечений в исследуемых группах

Результаты свидетельствуют о существенных различиях в частоте аномальных маточных кровотечений (АМК), обильных менструальных кровотечений (ОМК) и межменструальных кровотечений (ММК) между исследуемыми группами. Во всех случаях наблюдалась четкая тенденция: наибольшая частота кровотечений отмечалась у пациенток с рецидивами полипов, промежуточные значения — у пациенток с впервые выявленными полипами, наименьшие показатели — в контрольной группе.

В ходе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ гинекологического анамнеза пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными полипами эндометрия, а также женщин группы сравнения. Результаты статистического анализа представлены в Таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 - Структура и общая распространенность гинекологических заболеваний среди пациенток изучаемой когорты

| Показатели | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p-значение** |
|---|---|---|---|---|
| СПЯ (E28.2) | 42 (43,8%) | 18 (20,5%) | 3 (10,0%) | < 0,001* $p_{рецидив – впервые выявл}$ = 0,002 $p_{рецидив – группа сравнения}$ = 0,002 |
| Отсутствие беременности в анамнезе | 28 (29,2%) | 9 (10,2%) | 3 (10,0%) | 0,002* $p_{рецидив – впервые выявл}$ = 0,004 |
| Рецидивирующий вагинит (N76.0) | 16 (16,7%) | 18 (20,5%) | 6 (20,0%) | 0,789 |
| Бесплодие (N97) | 13 (13,5%) | 3 (3,4%) | 1 (3,3%) | 0,024* $p_{рецидив – впервые выявл}$ = 0,044 |
| Гиперплазия эндометрия (N85.0) | 42 (43,8%) | 21 (23,9%) | 7 (23,3%) | 0,008* $p_{рецидив – впервые выявл}$ = 0,014 |
| Болезни шейки матки (N72) | 34 (35,4%) | 30 (34,1%) | 10 (33,3%) | 0,971 |
| Морфологически верифицированный хронический эндометрит (N71.1) | 24 (25,0%) | 6 (6,8%) | 2 (6,7%) | < 0,001* p-рецидив – впервые выявленные p= 0,003 |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

В ходе анализа гинекологического анамнеза пациенток трех исследуемых групп выявлены статистически значимые различия по большинству изученных показателей.

СПЯ значимо ($p<0,001$) чаще встречается в группе рецидивирующих полипов по сравнению как с группой впервые выявленными эндометриальными полипами, так и с группой сравнения. Это позволяет рассматривать СПЯ как важный фактор риска развития рецидивов ПЭ, что согласуется с известными эндокринными нарушениями при данной нозологии.

Отсутствие беременности в анамнезе статистически значимо чаще встречается в группе с рецидивами ПЭ по сравнению с группой впервые выявленными эндометриальными полипами ($p = 0,004$). Это может указывать на взаимосвязь между репродуктивной историей, вернее- отсутствием реализации репродуктивной функции пациентки и склонностью к рецидивированию полипов эндометрия.

Установлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,024$), с более высокой частотой бесплодия в группе с рецидивами ПЭ. Это может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов, связывающих бесплодие, частности- маточного происхождения и склонность к рецидивирующему течению ПЭ.

Гиперплазия эндометрия в анамнезе достоверно ($p = 0,008$) чаще встречалась у пациенток с рецидивами ПЭ. Это может указывать на общие молекулярно-клеточные механизмы и факторы риска для обоих состояний.

Распространённость хронического эндометрита в анамнезе демонстрирует наиболее выраженные статистические различия между всеми тремя группами ($p <0,001$). В ходе настоящего исследования установлена высокая частота морфологически верифицированного хронического эндометрита у пациенток с рецидивами ПЭ, значимо ниже в группе с впервые выявленными эндометриальными полипами и минимальна в группе сравнения. Это позволяет предположить, что хронический воспалительный процесс в эндометрии, а именно

персистирующее воспаление вносит существенный вклад в патогенез рецидивирующих ПЭ.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости рецидивирующего вагинита и болезней шейки матки. Это может свидетельствовать о том, что данные патологические состояния не оказывают существенного влияния на риск развития рецидивов ПЭ.

Полученные данные имеют важное практическое значение для выделения групп риска по развитию рецидивов ПЭ. Наличие таких факторов как СПЯ, отсутствие беременности в анамнезе, бесплодие, гиперплазия эндометрия и особенно хронический эндометрит требует особого внимания при курации пациенток после полипэктомии.

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ хирургических вмешательств в анамнезе у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными ПЭ. Результаты анализа представлены в Таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 – Гинекологические хирургические вмешательства в анамнезе пациенток изучаемой когорты

| **Показатели в анамнезе** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p-значение** |
|---|---|---|---|---|
| Неоднократные раздельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала | 38 (39,6%) | 18 (20,5%) | 6 (20,0%) | 0,009* ррецидив – впервые выявл = 0,015 |
| Операция кесарево сечение | 11 (11,5%) | 6 (6,8%) | 2 (6,7%) | 0,488 |

Продолжение Таблицы 3.1.7

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Хирургические аборты | 63 (65,6%) | 41 (46,6%) | 4 (13,3%) | $< 0,001^*$ $p_{рецидив – впервые выявл} = 0,009$ $p_{рецидив – группа сравнения} < 0,001$ $p_{впервые выявл – группа сравнения} = 0,002$ |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

Анализ хирургического анамнеза пациенток исследуемых групп выявил значимые различия по двум из трех изученных показателей, что позволяет предположить роль хирургических вмешательств в патогенезе рецидивирующих полипов эндометрия.

Выявлены статистически значимые различия между группами (p = 0,009), с преобладанием частоты неоднократных раздельных диагностических выскабливаний слизистой полости матки у пациенток с рецидивами эндометриальных полипов по сравнению с группой впервые выявленными ПЭ. Это может свидетельствовать о том, что повторная травматизация эндометрия в ходе диагностических выскабливаний (без гистероскопического контроля) полости матки может служить фактором, способствующим рецидивирующему течению данной нозологии.

Пациентки с рецидивирующими ПЭ достоверно чаще имели в анамнезе хирургические аборты (p<0,001) по сравнению с группой впервые выявленными эндометриальными полипами. Это может указывать на то, что инвазивное прерывание беременности является значимым фактором риска рецидивирования ПЭ, возможно, за счет механической травмы эндометрия и последующих аномальных репаративных процессов, нарушающих нормальную/физиологическую регенерацию ткани.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте кесарева сечения (p = 0,488). Это может объясняться тем, что данное оперативное вмешательство не затрагивает непосредственно полость матки и эндометрий, а потому не оказывает существенного влияния на риск развития рецидивов ПЭ.

Полученные данные имеют важное практическое значение для оценки риска рецидивирования ПЭ. Наличие в анамнезе неоднократных диагностических выскабливаний и особенно хирургических абортов позволяет отнести пациенток к группе повышенного риска по развитию рецидивов ПЭ.

Эти результаты подчеркивают необходимость более тщательного наблюдения за пациентками с отягощенным хирургическим анамнезом после традиционной полипэктомии, а также обосновывают целесообразность разработки щадящих, минимально травматичных методов диагностики и лечения пролиферативных болезней и экзофитных образований эндометрия.

Полученные данные также косвенно свидетельствуют о важной роли механической травмы эндометрия и нарушений процессов его регенерации в патогенезе рецидивирующих ПЭ, что может стать основой для разработки новых подходов к профилактике и лечению.

Результаты расчета анамнестических предикторов методом отношения шансов (ОШ), представленные в Таблице 3.1.8, позволяют оценить вклад отдельных клинико-анамнестических и социальных факторов в развитие и реализацию рецидивирующих полипов эндометрия.

Таблица 3.1.8 – Клинико-анамнестические предикторы рецидива полипов эндометрия

| **Предиктор** | **ОШ** | **95% ДИ** |
|---|---|---|
| Верифицированный ХЭ в анамнезе | 4,56 | 1,76-11,77 |
| Отсутствие беременности в анамнезе | 3,61 | 1,60-8,19 |
| СПЯ | 3,02 | 1,57-5,83 |
| Неоднократные раздельные диагностические выскабливания | 2,55 | 1,32-4,93 |

Продолжение Таблицы 3.1.8

| | | |
|---|---|---|
| Ожирение и избыточная масса тела | 2,32 | 1,15-4,68 |
| Сахарный диабет 2 типа | 2,26 | 1,08-4,72 |
| Хирургические аборты | 2,19 | 1,21-3,96 |

*Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)*

Проведенный статистический анализ выявил ряд факторов, ассоциированных с риском рецидивирования ПЭ. Наиболее значимым фактором оказался морфологически верифицированный хронический эндометрит, повышающий шанс рецидива в 4,56 раза (95% ДИ: 1,76-11,77). Вместе с тем, высокий риск рецидива ПЭ ассоциирован с отсутствием беременности в анамнезе (ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,60-8,19) и синдромом поликистозных яичников (ОШ=3,02; 95% ДИ: 1,57-5,83).

Неоднократные раздельные диагностические выскабливания также связаны с повышенным риском рецидивирования ПЭ (ОШ=2,55; 95% ДИ: 1,32-4,93). Установлена статистически значимая связь между наличием ожирения/избыточной массы тела и риском рецидива ПЭ (ОШ=2,32; 95% ДИ: 1,15-4,68), а также между сахарным диабетом 2 типа и рецидивирующим течением данного заболевания (ОШ=2,26; 95% ДИ: 1,08-4,72). Наличие хирургических абортов в анамнезе также связано с повышенным риском рецидива ПЭ (ОШ=2,19; 95% ДИ: 1,21-3,96).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основе патогенеза рецидивирующего течения полипов эндометрия лежит совокупность метаболических, гормональных и воспалительных факторов, что необходимо учитывать при планировании лечебно-профилактических мероприятий у данной категории пациенток.

## 3.2 Результаты сонографического исследования пациенток с полипами эндометрия

Таблицы 3.2.1 и 3.2.2 демонстрируют сравнение сонографических размеров и локализации полипов эндометрия между двумя группами пациенток.

Таблица 3.2.1 – Сонографический анализ размеров полипа в зависимости от группы

| **Показатели** | **Группа** | **Me** | **$Q_1 – Q_3$** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Длина, мм | Рецидив ПЭ (n=96) | 14 | 10 – 18 | < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 11 | 6 – 15 | |
| Ширина, мм | Рецидив ПЭ (n=96) | 11 | 5 – 16 | < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 8* | 3 – 12 | |

*Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)*

Таблица 3.3.2 - Сонографический анализ локализации полипов эндометрия в зависимости от группы пациенток

| **Локализация** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Передняя стенка | 4 (4,2%) | 13 (14,8%) | <0,001 |
| Задняя стенка | 30 (31,2%) | 58 (65,9%) | |
| Дно матки | 60 (62,5%) | 12 (13,6%) | |
| Боковые стенки | 2 (2,1%) | 5 (5,7%) | |

*Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)*

В ходе сравнительного анализа результатов сонографического исследования пациенток с полипами эндометрия были выявлены существенные различия между группами с рецидивирующими и впервые выявленными полипами. Эти различия касались как метрических характеристик полипов, так и их анатомической локализации.

При ультразвуковом исследовании установлено, что полипы у пациенток с рецидивирующим течением заболевания характеризуются статистически значимо большими размерами по сравнению с впервые выявленными полипами. Обнаружены также отчетливые различия в преимущественной локализации полипов: у пациенток с рецидивами преобладала локализация в области дна матки,

в то время как при первичном выявлении полипы чаще обнаруживались на задней стенке матки.

Таким образом, сонографическое исследование позволяет не только визуализировать наличие полипов эндометрия, но и предоставляет важные диагностические критерии, потенциально значимые для оценки риска рецидивирования процесса.

## 3.3 Результаты гистероскопического исследования пациенток с полипами эндометрия

Таблица 3.3.1 демонстрирует сравнение размеров полипов эндометрия между двумя группами пациенток.

Таблица 3.3.1 – Анализ размеров полипа в зависимости от группы

| Показатели | Группа | Me | $Q_1 – Q_3$ | p |
|---|---|---|---|---|
| Длина, мм | Рецидив ПЭ (n=96) | 15 | 11 – 19 | < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 12 | 7 – 16 | |
| Ширина, мм | Рецидив ПЭ (n=96) | 12 | 6 – 17 | < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 9* | 4 – 13 | |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

Анализировались два показателя - длина и ширина полипа в миллиметрах. В результате проведенного статистического анализа были выявлены значимые различия в размерах полипов эндометрия между двумя группами пациенток (p<0,001). Полипы в группе пациенток с рецидивом заболевания были статистически значимо больше по длине и ширине, чем в группе с первичными полипами. Медианы длины и ширины полипов в группе рецидива составили 15 мм

и 12 мм соответственно, в то время как в группе с первичными полипами - 12 мм и 9 мм. Данные различия в размерах новообразования могут свидетельствовать о более агрессивном росте при рецидивирующих полипах эндометрия (Рисунок 3.3.1).

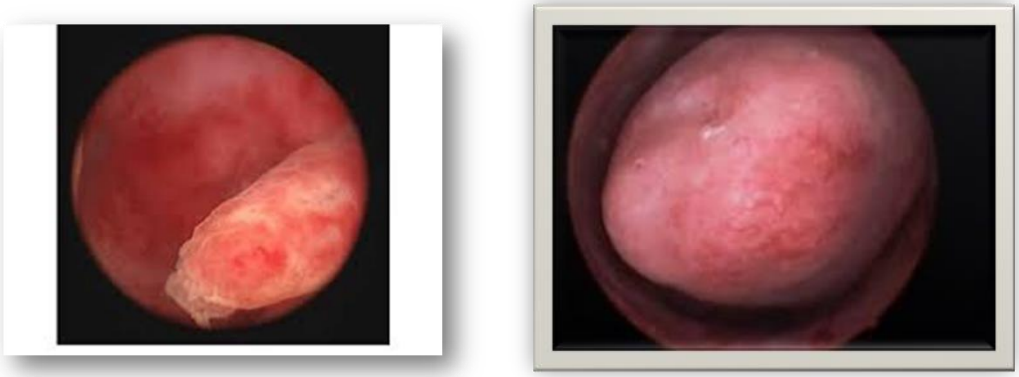

Рисунок 3.3.1 – Гистероскопические картины крупных полипов эндометрия у пациенток с рецидивами

Результаты гистероскопического исследования на наличие микрополипоза эндометрия в зависимости от изучаемой группы пациенток представлены в Таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Анализ наличия микрополипоза эндометрия в зависимости от группы

| **Группа** | **Микрополипоза нет** | **Микрополипоз есть** | **p** |
|---|---|---|---|
| Рецидив ПЭ (n=96) | 73 (76,0%) | 23 (24,0%*) | <0,001 |
| Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 82 (93,2%) | 6 (6,8%*) | |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

В ходе настоящего исследования были выявлены статистически значимые различия на наличие микрополипоза эндометрия между двумя группами (p<0,001).

В группе с впервые выявленными ПЭ- микрополипоз был выявлен лишь у 6,8% (6 пациенток). В то же время в группе с рецидивом полипов микрополипоз был обнаружен у 24,0% (23 пациентки). Таким образом, микрополипоз эндометрия значимо чаще встречался у пациенток с рецидивирующим течением заболевания (Рисунок 3.3.2).

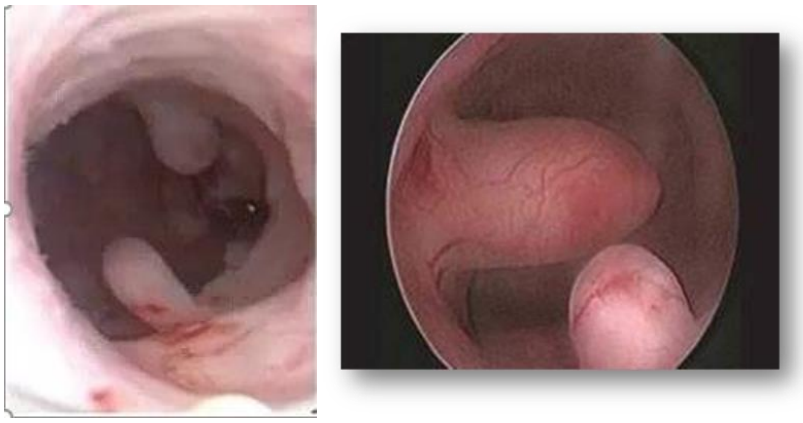

Рисунок 3.3.2 – Гистероскопические картины множественных полипов эндометрия у пациенток с рецидивами

Это может указывать на более выраженные системные изменения микроокружения и архитектоники эндометрия при рецидивирующих полипах.

Результаты гистероскопического исследования на наличие отека стромы эндометрия в зависимости от группы пациенток представлены в Таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 - Анализ гистероскопического исследования на наличие отека стромы эндометрия в зависимости от группы пациенток

| **Группа** | **Отек стромы эндометрия есть** | **Отека стромы эндометрия нет** | **p** |
|---|---|---|---|
| Рецидив ПЭ (n=96) | 16 (16,7%) | 80 (83,3%) | 0,020* |
| Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 5 (5,7%) | 83 (94,3%) | |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

С помощью критерия χ2 были выявлены статистически значимые различия по наличию отека стромы эндометрия между двумя группами (p=0,020). В группе впервые выявленных полипов эндометрия отек стромы присутствовал лишь у 5,7% пациенток, в то время как в группе рецидива он был обнаружен у 16,7%. Таким образом, отек стромы достоверно чаще регистрировался в группе с рецидивом заболевания. Это может свидетельствовать о более выраженных или персистирующих воспалительных изменениях эндометрия при рецидивирующих полипах.

Результаты анализа локализации полипов в полости матки в зависимости от группы представлены в Таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4 - Анализ локализации полипов эндометрия в зависимости от группы пациенток

| **Локализация** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Передняя стенка | 3 (3,1%) | 11 (12,5%) | <0,001 |
| Задняя стенка | 32 (33,3%) | 61 (69,3%) | |
| Дно матки | 59 (61,5%) | 11 (12,5%) | |
| Боковые стенки | 2 (2,1%) | 5 (5,7%) | |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

С помощью критерия χ2 были выявлены значимые различия в локализации полипов в полости матки между изученными группами (p<0,001). В группе впервые выявленных полипов эндометрия, экзофитные образования чаще локализовались по задней стенке матки (69,3%), в группе рецидивов - преимущественно в области дна матки (61,5%) (Рисунок 3.3.3).

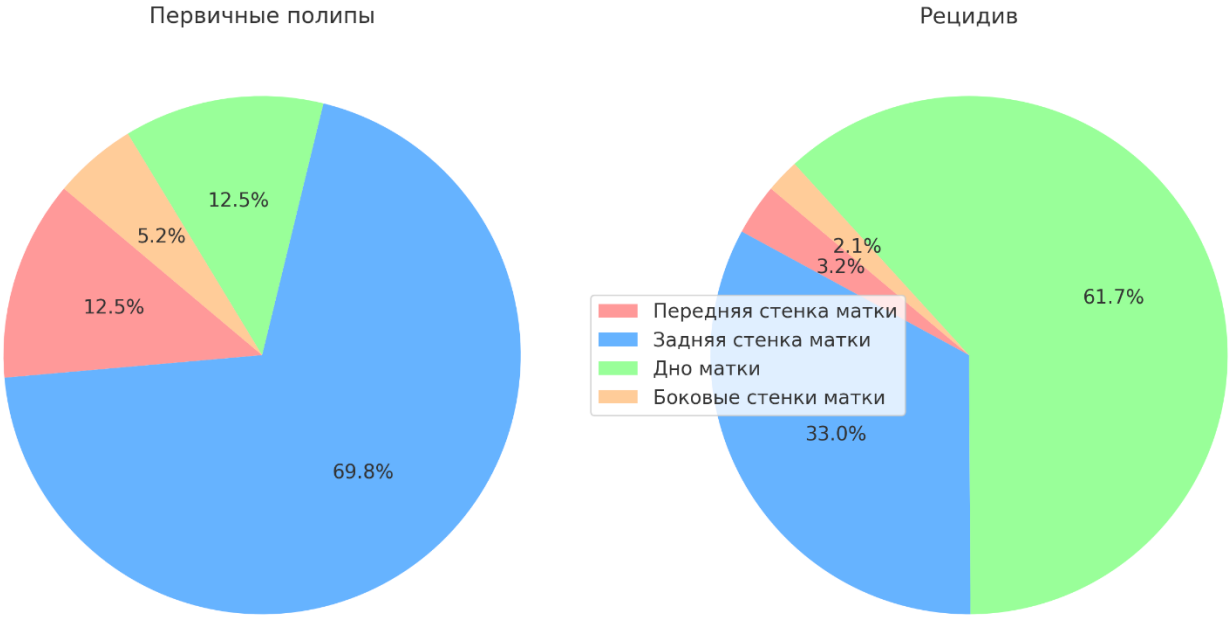


Рисунок 3.3.3 - Анализ локализации полипов эндометрия в полости матки в зависимости от группы пациенток

Таким образом, при рецидивирующих полипах достоверно чаще наблюдалась их локализация в дне матки.

В Таблице 3.3.5 представлены результаты гистероскопического исследования на наличие диффузной и очаговой гиперемии эндометрия в зависимости от изучаемой группы пациенток.

Таблица 3.3.5 - Анализ гистероскопического исследования на наличие гиперемии эндометрия в зависимости от изученной группы пациенток

| **Показатель** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Диффузная гиперемия | 32 (33,3%*) | 7 (8,0%) | <0,001* |
| Очаговая гиперемия | 35 (36,5%*) | 17 (19,3%) | 0,007* |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

С помощью критерия χ2 были выявлены значимые различия по обоим показателям гиперемии между группами (p<0,05). Как диффузная, так и очаговая гиперемия достоверно чаще регистрировались в группе с рецидивом заболевания (Рисунок 3.3.4).

Рисунок 3.3.4 – Гистероскопические картины диффузной и очаговой гиперемии полипов эндометрия у пациенток с рецидивами

Это указывает на более выраженные воспалительные изменения эндометрия при рецидивирующих полипах.

Результаты гистероскопического анализа формы основания полипов эндометрия в зависимости от группы пациенток представлены в Таблице 3.3.6.

Таблица 3.3.6 – Гистероскопический анализ формы основания полипов эндометрия в зависимости от группы пациенток

| **Форма основания** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **p** |
|---|---|---|---|
| На ножке | 58 (60,4%) | 67 (76,1%) | 0,022* |
| Широкое | 38 (39,6%*) | 21 (23,9%) | |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

С помощью критерия χ2 были выявлены статистически значимые различия по форме основания полипов между группами (p=0,022). В группе пациенток с впервые выявленными полипами эндометрия преобладали полипы на узком основании-ножке (76,1%), тогда как в группе с рецидивом чаще встречались полипы с широким основанием (39,6%). Полученные данные свидетельствуют, что для рецидивирующих полипов более характерна форма с широким основанием (Рисунок 3.3.5).

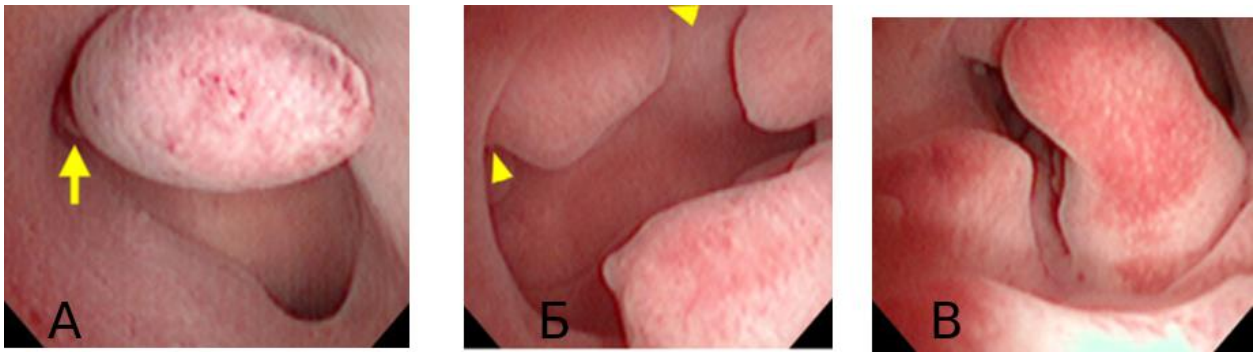


Рисунок 3.3.5 - Гистероскопические картины полипов эндометрия на ножке (А) у пациенток с впервые выявленными полипами эндометрия, на широком основании в группе с рецидивами ПЭ (Б, В)

Это может быть связано с их более выраженным инфильтративным ростом в случае рецидивирующего течения заболевания.

С помощью критерия χ2 были выявлены значимые различия по наличию такого гистероскопического признака как аномальная васкуляризация между изученными группами (p<0,001). В группе впервые выявленных полипов эндометрия признаки аномальной васкуляризации определялись лишь у 6,8% пациенток, тогда как в группе рецидивов они регистрировались достоверно чаще - у 30,2%. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной васкуляризации полипов при рецидивирующем течении заболевания, что может указывать на их более агрессивный рост.

Результаты расчета ОШ, представленные в Таблице 3.2.7, позволяют оценить вклад отдельных факторов в развитие рецидивирующих полипов эндометрия.

Таблица 3.2.7 - Сравнение шансов развития отдельных гистероскопических признаков между изученными группами

| **Предиктор** | **ОШ** | **95% ДИ** |
|---|---|---|
| Диффузная гиперемия | 5,413 | 2,332 – 12,561 |
| Васкуляризация | 5,394 | 2,221 – 13,100 |
| Микрополипоз | 4,859 | 1,878 – 12,575 |
| Отек стромы | 3,077 | 1,148 - 8,264 |
| Очаговая гиперемия | 2,456 | 1,265 – 4,766 |
| Широкое основание | 2,060 | 1,103 – 3,850 |

Таким образом, на основании расчета отношения шансов было установлено, что наличие микрополипоза, диффузной и очаговой гиперемии эндометрия, отёка стромы, широкого основания полипа, а также его аномальная васкуляризация являются значимыми предикторами развития рецидива заболевания. Наиболее сильными/значимыми предикторами являются диффузная гиперемия эндометрия и аномальная васкуляризация полипа, повышающие риск рецидива более чем в 5 раз. Далее следуют микрополипоз, отек стромы, очаговая гиперемия эндометрия и широкое основание полипа. Данные факторы целесообразно учитывать при динамическом наблюдении за пациентками после удаления полипов для своевременной профилактики рецидивов.

На рисунке 3.3.6 представлены этапы гистероскопической полипэктомии.

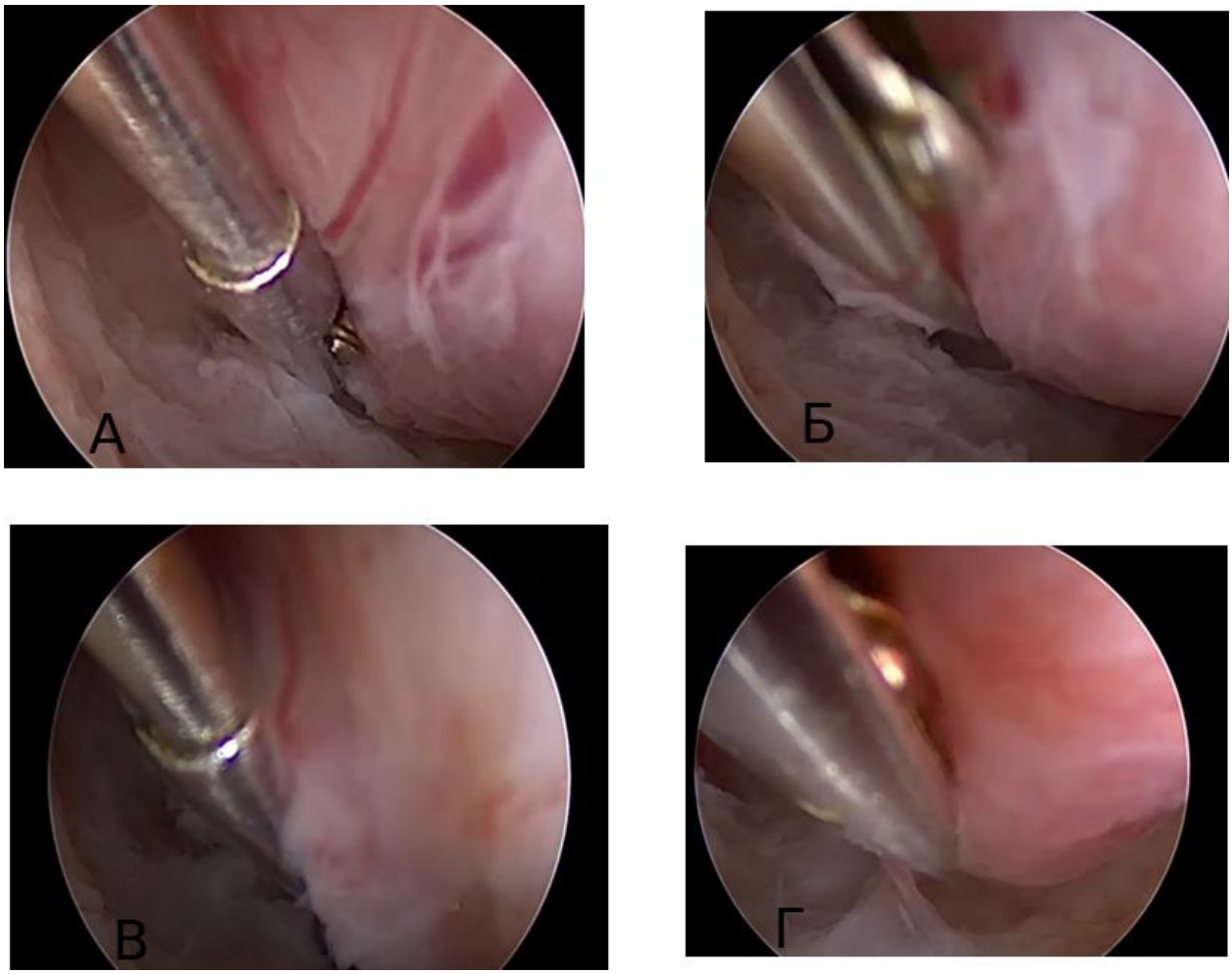


Рисунок 3.3.6 – Этапы гистероскопической полипэктомии (А – захват ножки полипа биопсийными щипцами, Б – начало резекции: скручивание и отделение тканей ножки полипа, В – продолжение резекции: скручивание и отрыв большей части ножки полипа, Г – полное отделение полипа от стенки матки, захват для извлечения

На Рисунке 3.3.6 (А) виден момент захвата ножки полипа биопсийными щипцами. Гистероскоп обеспечивает четкую визуализацию полипа, выступающего над поверхностью эндометрия. Щипцы позиционированы у основания ножки полипа для последующей резекции. Полость матки адекватно расширена жидкой средой, обеспечивающей оптимальный обзор операционного поля.

На Рисунке 3.3.6 (Б) демонстрируется начало процесса резекции. Щипцы крепко захватывают ножку полипа, происходит механическое скручивание и отделение тканей. Виден начальный момент отделения полипа от стенки матки.

Щипцы обеспечивают прочную фиксацию полипа, предотвращая его преждевременное отделение.

На Рисунке 3.3.6 (В) запечатлен процесс продолжения резекции. Щипцы продвигаются с вращательными движениями, что способствует постепенному скручиванию и отрыву ножки полипа. Большая часть ножки уже отделена. Видна граница между полипом и стенкой матки. Сохраняется надежная фиксация полипа щипцами, что предотвращает его потерю в полости матки.

Заключительный этап (Рисунок 3.3.6 (Г) – полное отделение полипа от стенки матки. Полип полностью отсечен и удерживается щипцами, готов к извлечению из полости матки. Видно место резекции на стенке матки с минимальными признаками кровотечения. Полип находится в процессе извлечения через цервикальный канал вместе со щипцами.

Удаленный полип обязательно направляется на гистологическое исследование для исключения злокачественного процесса и подтверждения диагноза. После извлечения полипа проводится контрольный осмотр полости матки для подтверждения полноты удаления и исключения наличия других патологических образований.

# ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Морфологический этап исследования проведен на базе НИИ морфологии человека им. ак. А.П. Авцына «ФГБНУ РНЦХ им. ак. Б.В.Петровского» (директор, заведующая лабораторией клинической морфологии – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Л.М. Михалева). Целью исследования являлось расширение представлений о патогенезе и выявление морфологических и ИГХ предикторов рецидива полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. С целью анализа полученных результатов в ходе патоморфологического и иммуногистохимического исследования, было проведено сопоставление данных с аналогичными показателями группы сравнения/морфологического контроля (n=30), в которую вошли пациентки, не имеющие верифицированного диагноза «N84.0 Полип тела матки».

## 4.1 Результаты морфологического исследования

Морфологическое исследование биоптатов выявило ряд характерных изменений, ассоциированных с наличием полипов эндометрия. Результаты анализа частоты выявления различных патологических изменений в эндометрии у пациенток с рецидивирующими полипами эндометриями, впервые выявленными и в группе сравнения представлены в Таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Морфологические изменения в эндометрии при рецидивирующих и с впервые выявленными полипами эндометрия

| **Показатель** | **Рецидив ПЭ (n=96)** | **Впервые выявленные ПЭ (n=88)** | **Группа сравнения (n=30)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Коллагеновые «завихрения» | 17 (17,7%) | 5 (5,7%) | 3 (10,0) | 0,038* $p_{\text{Рецидив – Впервые выявленные}}$ = 0,036 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| вокруг желез эндометрия, n (%) | | | | |
| Фиброз стромы эндометрия, n (%) | 17 (17,7%) | 6 (6,8%) | 2 (6,7) | 0,047* |
| Склероз стенок спиральных артерий, n (%) | 33 (34,4%) | 17 (19,3%) | 1 (3,3) | 0,001* $p_{Рецидив – Впервые выявленные}$ = 0,044 $p_{Рецидив – Группа сравнения}$= 0,002 $p_{Впервые выявленные – Группа сравнения}$ = 0,044 |
| Гиалиноз стенок сосудов в строме полипа эндометрия, n (%) | 47 (49,0%) | 17 (19,3%) | 4 (13,3) | < 0,001* $p_{Рецидив– Впервые выявленные}$< 0,001 $p_{Рецидив – Группа сравнения}$ = 0,001 |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

Анализ патоморфологических изменений в эндометрии выявил следующие статистически значимые различия между группами. Коллагеновые «завихрения» вокруг желез эндометрия встречались значимо чаще (p=0,008) (в 3,1 раза) в биоптатах пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия по сравнению с

группой с впервые выявленными полипами. Фиброз стромы эндометрия также преобладал в биоптатах пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия и выявлялся значимо чаще (p=0,017) (в 2,6 раза), чем при впервые выявленных полипах.

Склероз стенок спиральных артерий, свидетельствующий о развитии гипоксии, приводящей к нарушению кровоснабжения, встречался преимущественно при рецидивирующих полипах эндометрия - в 1,8 раза чаще (p=0,018), чем в биоптатах группы с впервые выявленными полипами. Гиалиноз стенок сосудов в строме полипа эндометрия обнаруживался у почти половины (49,0%) пациенток с рецидивирующими полипами, что в 2,5 раза превышало частоту в группе с впервые выявленными полипами (p<0,001).

Статистический анализ подтвердил высокую значимость различий между анализируемыми группами по всем изученным патоморфологическим параметрам. Эти данные указывают на более выраженные фибротические изменения и нарушения кровоснабжения эндометрия при рецидивирующих полипах по сравнению с биоптатами, полученными у пациенток с впервые выявленными полипами эндометрия.

При морфологическом исследовании в эндометрии пациенток с рецидивирующими полипами выявлены значительные разрастания фиброзной ткани (Рисунок 4.1.1А), тогда как при впервые выявленных полипах наблюдаются диффузные очаги лимфо-плазмацитарной инфильтрации с фокусами фиброзной ткани (Рисунок 4.1.1Б), что существенно отличается от нормальной морфологической картины эндометрия в группе сравнения (Рисунок 4.1.1В).

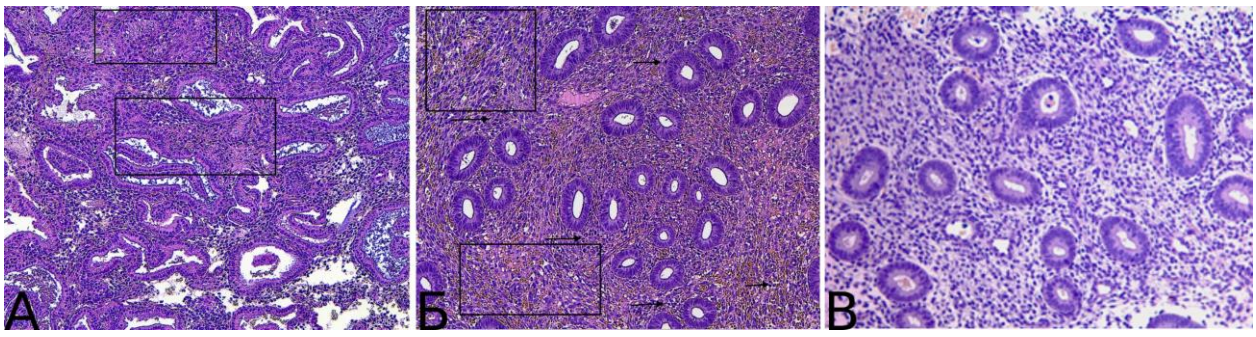

Рисунок 4.1.1 - Морфологическая картина эндометрия средней стадии фазы пролиферации (А - при рецидивирующих полипах эндометрия с разрастаниями фиброзной ткани в центре и верхней частях микрофотографии, Увеличение ×100; Б - при впервые выявленных полипах эндометрия с диффузными очагами лимфо-плазмацитарной инфильтрации, многочисленными фокусами фиброзной ткани в строме и вокруг маточных желез, очаговыми кровоизлияниями, Увеличение ×100; В - в группе сравнения без патологических изменений, Увеличение ×100)

При сравнении морфологических особенностей полипов эндометрия отмечается, что рецидивирующие полипы характеризуются выраженным склерозом и гиалинозом кровеносных сосудов в «ножке» полипа (Рисунок 4.1.2А), тогда как впервые выявленные полипы демонстрируют преимущественно отек стромы и очаговые кровоизлияния без выраженных фиброзных изменений (Рисунок 4.1.2Б). Рецидивирующие полипы больших размеров имеют более выраженные склеротические изменения с разрастаниями фиброзной ткани и дилатацией маточных желез (Рисунок 4.1.2В).

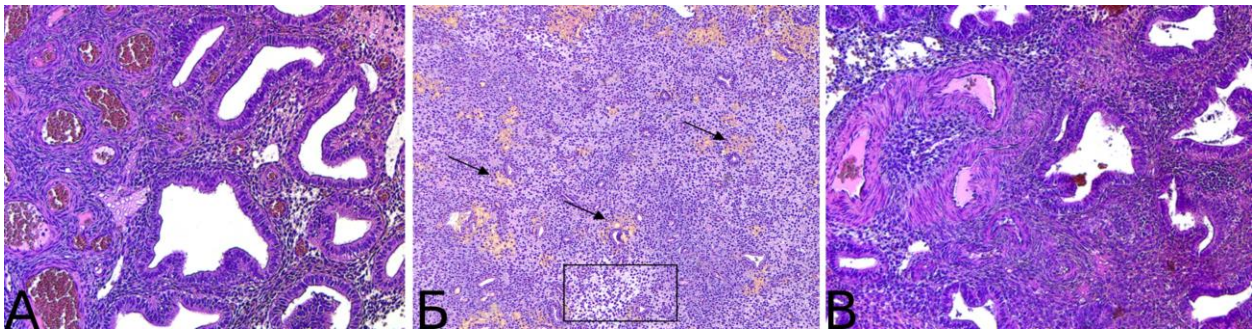


Рисунок 4.1.2 - Морфологические особенности полипов эндометрия (А - рецидивирующий полип эндометрия со склерозом и гиалинозом кровеносных сосудов в «ножке», дилатацией маточных желёз, Увеличение ×200; Б - впервые выявленный полип эндометрия с отёком стромы, очаговыми кровоизлияниями, Увеличение ×100; В - рецидивирующий полип эндометрия больших размеров с выраженным склерозом и гиалинозом стенок кровеносных сосудов, разрастаниями фиброзной ткани, дилатацией маточных желёз, Увеличение ×200)

Характерными морфологическими особенностями рецидивирующих полипов эндометрия являются фиброзно-склеротические изменения в виде коллагеновых «завихрений» вокруг желез эндометрия (Рисунок 4.1.3А), выраженного фиброза стромы (Рисунок 4.1.3Б) и значительного склероза и гиалиноза стенок сосудов (Рисунок 4.1.3В), что свидетельствует о нарушении кровоснабжения и хронизации патологического процесса.

### 4.2 Результаты иммуногистохимического исследования

Следующей задачей было изучение иммуногистохимических характеристик полипов эндометрия для выявления потенциальных иммунологических механизмов, участвующих в патогенезе рецидивирования данной нозологии. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) позволяет определить экспрессию специфических клеточных маркеров в ткани полипов, что дает возможность оценить особенности локального иммунного ответа, процессы неоангиогенеза и клеточной дифференцировки. На основании различий в паттернах экспрессии маркеров между рецидивирующими и впервые возникшими полипами эндометрия возможно выявить ключевые патогенетические факторы, определяющие склонность к повторному образованию/формированию полипов.

Для проведения комплексного анализа иммунного микроокружения полипов эндометрия были изучены следующие маркеры: CD4+ и CD8+ (Т-лимфоциты), CD20+ (В-лимфоциты), CD56+ (натуральные киллеры), CD138+ (плазматические клетки) и CD31+ (маркер эндотелиальных клеток). Оценка экспрессии данных маркеров проводилась как в строме полипа, так и в ткани эндометрия, составляющей основу полипозного образования.

В Таблице 4.2.1 представлены результаты анализа иммуногистохимической экспрессии CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в строме эндометрия. CD4+ Т-клетки (Т-хелперы) играют ключевую роль в координации иммунного ответа и регуляции воспалительных процессов, тогда как CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические Т-клетки) участвуют в элиминации патологически измененных клеток. Их оценка позволяет охарактеризовать тип и интенсивность местного иммунного ответа в

ткани полипа эндометрия при различных клинических вариантах течения заболевания.

Таблица 4.2.1 – Анализ экспрессии маркеров CD4+ и CD8+ в эндометрии пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Группы** | **Me ($Q_1 – Q_3$)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Строма CD4+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 9,00 (8,00 – 10,00) | p < 0,001*<br>$p_1$ < 0,001<br>$p_2$ < 0,001<br>$p_3$ < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 5,00 (5,00 – 6,00) | |
| | Группа сравнения (n=30) | 3,00 (3,00 – 4,00) | |
| Строма CD8+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 6,00 (5,00 – 6,00) | p < 0,001*<br>$p_1$ < 0,001<br>$p_2$ < 0,001<br>$p_3$ < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 3,00 (3,00 – 4,00) | |
| | Группа сравнения (n=30) | 2,00 (2,00 – 2,00) | |
| Ткань полипа CD4+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 11,00 (11,00 – 12,00) | $p_1$ < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 7,00 (6,00 – 7,25) | |
| Ткань полипа CD8+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 7,00 (7,00 – 8,00) | $p_1$ < 0,001 |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 4,00 (4,00 – 5,00) | |

*Примечание - $p_1$ – значимость различий между группами "Рецидив ПЭ" и "Впервые выявленные ПЭ", $p_2$ – значимость различий между группами "Рецидив ПЭ" и "Группа сравнения", $p_3$ – значимость различий между группами "Впервые выявленные ПЭ" и "Группа сравнения", здесь и далее*

На основании иммуногистохимического анализа CD4+ и CD8+ маркеров наблюдаются существенные различия в их экспрессии между исследуемыми группами (Рисунок 4.2.1).

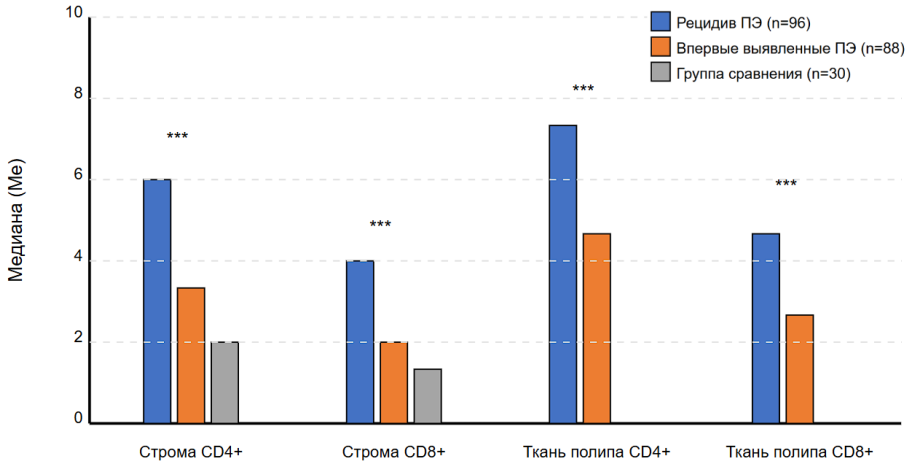


Рисунок 4.2.1 –Экспрессия CD4+ и CD8+ маркеров в строме и ткани полипов эндометрия

Во всех случаях выявлена статистически высокозначимая разница как при общем сравнении изучаемых групп, так и при попарных сопоставлениях ($p<0,001$). Отмечается градиентное распределение экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов в строме, с максимальными значениями в группе рецидивирующих полипов эндометрия, промежуточными – при впервые выявленных полипах, и минимальными – в группе сравнения. Аналогичная закономерность прослеживается и для CD8+ Т-клеток в строме, что свидетельствует о нарастании интенсивности иммунного ответа при рецидивирующем течении заболевания. При анализе экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов выявлено значительное увеличение их количества в строме эндометрия при рецидивирующих полипах (Рисунок 4.2.2А) по сравнению с впервые выявленными полипами (Рисунок 4.2.2В) и группой сравнения (Рисунок 4.2.2Д). Экспрессия CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов демонстрировала аналогичную закономерность с максимальными значениями в ткани рецидивирующего полипа (Рисунок 4.2.3Б) и минимальными в группе сравнения (Рисунок 4.2.3Д).

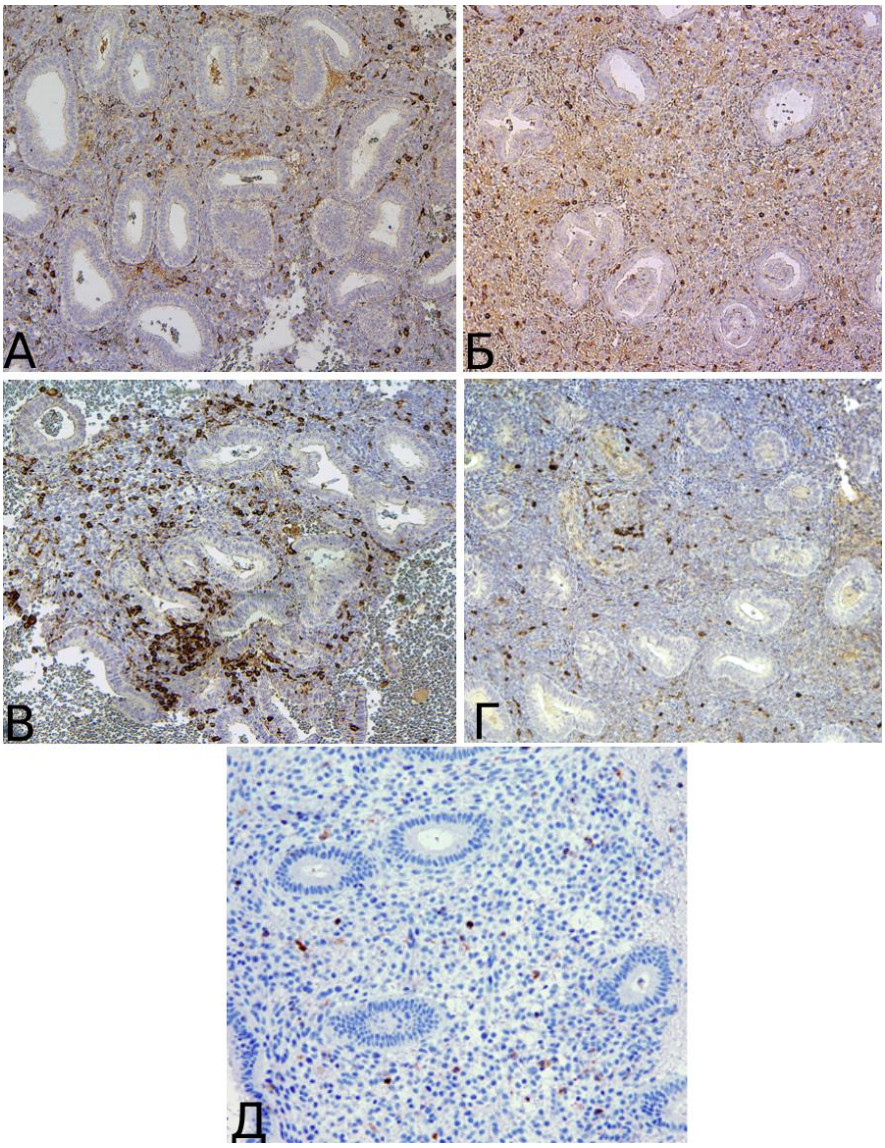


Рисунок 4.2.2 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD4+ Т-лимфоцитов в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением большого количества иммунореактивных клеток вокруг маточных желез, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением большого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением большого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением большого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с определением небольшого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200)

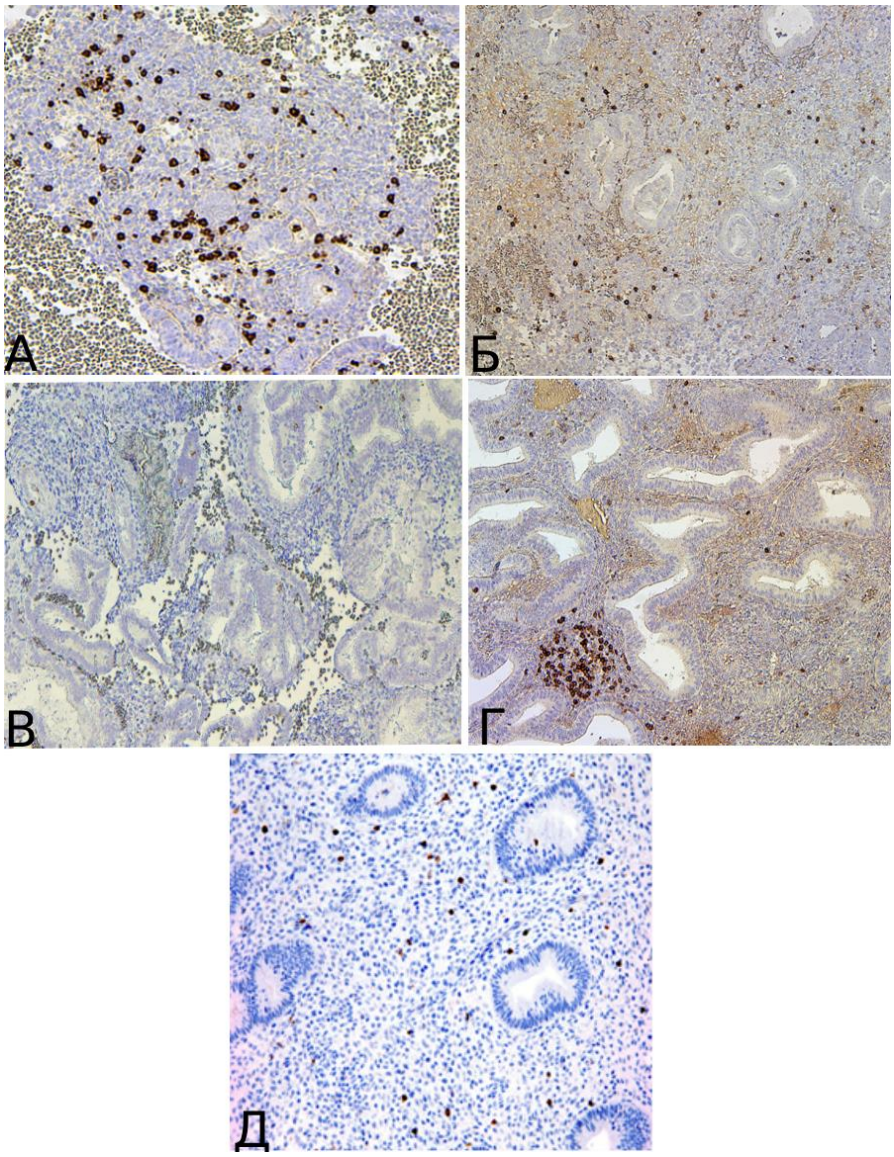


Рисунок 4.2.3 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD8+ Т-лимфоцитов в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением большого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением большого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением умеренного количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением умеренного количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с определением небольшого количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200)

Особенно выраженные различия обнаружены при исследовании ткани полипа, где в группе сравнения практически отсутствовали как CD4+, так и CD8+ клетки, в то время как при полипах эндометрия определялась значительная инфильтрация обоими типами Т-лимфоцитов. При этом, уровень экспрессии данных маркеров в ткани полипа превышал их содержание в строме, что указывает на формирование локального воспалительного микроокружения в зоне патологического роста.

Более высокое содержание CD4+ Т-хелперов по сравнению с CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами во всех группах предполагает преобладание иммунорегуляторных процессов над цитотоксическими эффектами. Наиболее значимое увеличение экспрессии обоих иммунных маркеров при рецидивирующих полипах может отражать хронизацию воспалительного процесса, способствующую повторному формированию полипозных структур.

Выявленные закономерности указывают на существенную роль дисрегуляции иммунного ответа в патогенезе рецидивирования полипов эндометрия, что может служить потенциальной мишенью для профилактики рецидива.

Следующим этапом иммуногистохимического исследования было изучение экспрессии маркеров CD138+ и CD20+ в строме и ткани полипов эндометрия. Данные маркеры позволяют оценить участие гуморального звена иммунной системы в патогенезе полипов эндометрия. CD138+ плазматические клетки являются конечным этапом дифференцировки В-лимфоцитов и ответственны за продукцию антител, тогда как CD20+ В-лимфоциты участвуют в распознавании антигенов и инициации гуморального иммунного ответа. Анализ экспрессии этих маркеров позволяет выявить особенности вовлечения В-клеточного звена иммунитета как в развитие, так и рецидивирование полипов эндометрия.

В Таблице 4.2.2 представлены результаты анализа иммуногистохимической экспрессии CD138+ и CD20+ клеток в строме эндометрия и ткани полипа у пациенток исследуемых групп.

Таблица 4.2.2 – Анализ экспрессии маркеров CD138+ и CD20+ в эндометрии пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Группы** | **Me ($Q_1 – Q_3$)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Строма CD138+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 6,00 (5,00 – 6,00) | $p < 0,001$* $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 2,00 (2,00 – 2,00) | |
| | Группа сравнения (n=30) | 1,00 (1,00 – 1,00) | |
| Строма CD20+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 2,00 (1,00 – 2,25) | $p < 0,001$* $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 2,00 (1,00 – 2,00) | |
| | Группа сравнения (n=30) | 0,00 (0,00 – 1,00) | |
| Ткань полипа CD138+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 7,00 (7,00 – 8,00) | $p_1 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 3,00 (2,00 – 3,00) | |
| Ткань полипа CD20+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 2,00 (1,00 – 3,00) | $p_1 < 0,001$* |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 2,00 (1,00 – 2,00) | |

Анализ данных, представленных в Таблице 4.2.2, выявил существенные различия в экспрессии маркеров CD138+ и CD20+ между исследуемыми группами (Рисунок 4.2.3).

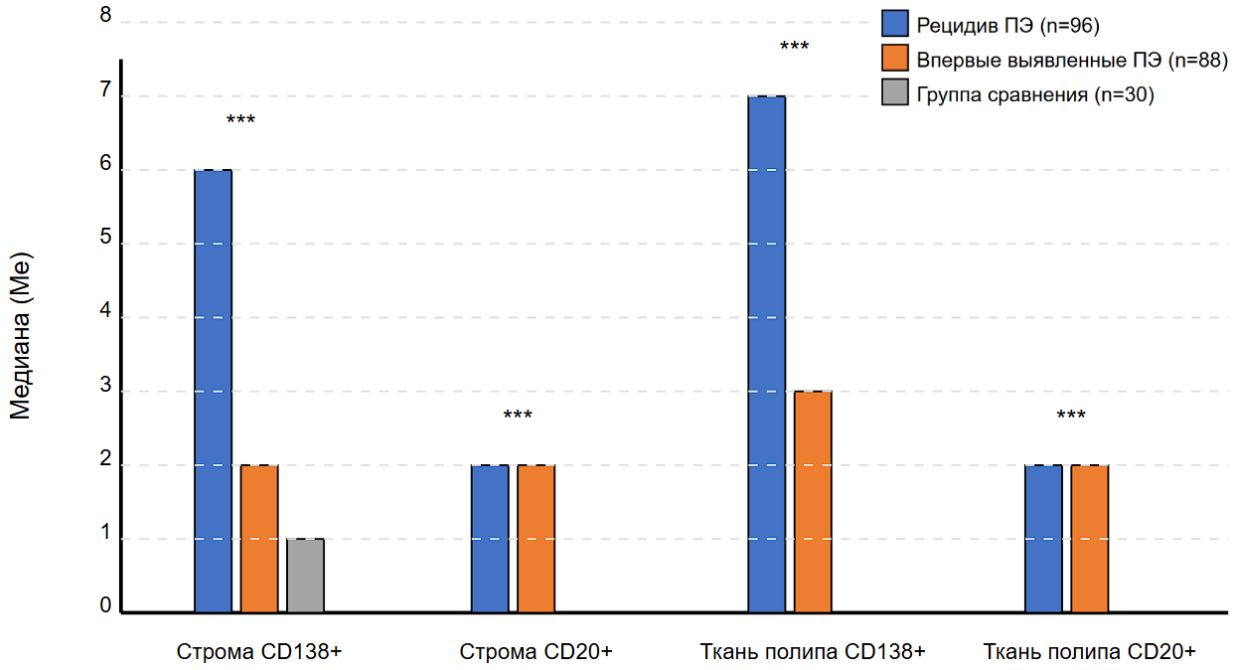


Рисунок 4.2.3 – Анализ экспрессии маркеров CD138+ и CD20+ в эндометрии пациенток изучаемой когорты

При оценке экспрессии CD138+ наблюдается четкая градация увеличения количества плазматических клеток от группы сравнения к группе рецидивирующих полипов эндометрия, с высокой статистической значимостью различий между всеми группами ($p<0,001$). Особенно показательно значительное повышение экспрессии CD138+ маркера в строме при рецидивирующих полипах по сравнению с впервые выявленными, что может указывать на ключевую роль плазматических клеток в механизмах хронизации воспаления и рецидивирования патологического процесса.

При оценке экспрессии CD138+ плазматических клеток выявлено значительное увеличение их количества в ткани рецидивирующего полипа (Рисунок 4.2.4Б) и строме эндометрия (Рисунок 4.2.4А) по сравнению с впервые выявленными полипами (Рисунок 4.2.4В, Г), тогда как в группе сравнения иммуногистохимическая реакция практически отсутствует (Рисунок 4.2.4Д). Это указывает на активацию гуморального звена иммунитета и хронизацию воспалительного процесса при рецидивирующих полипах.

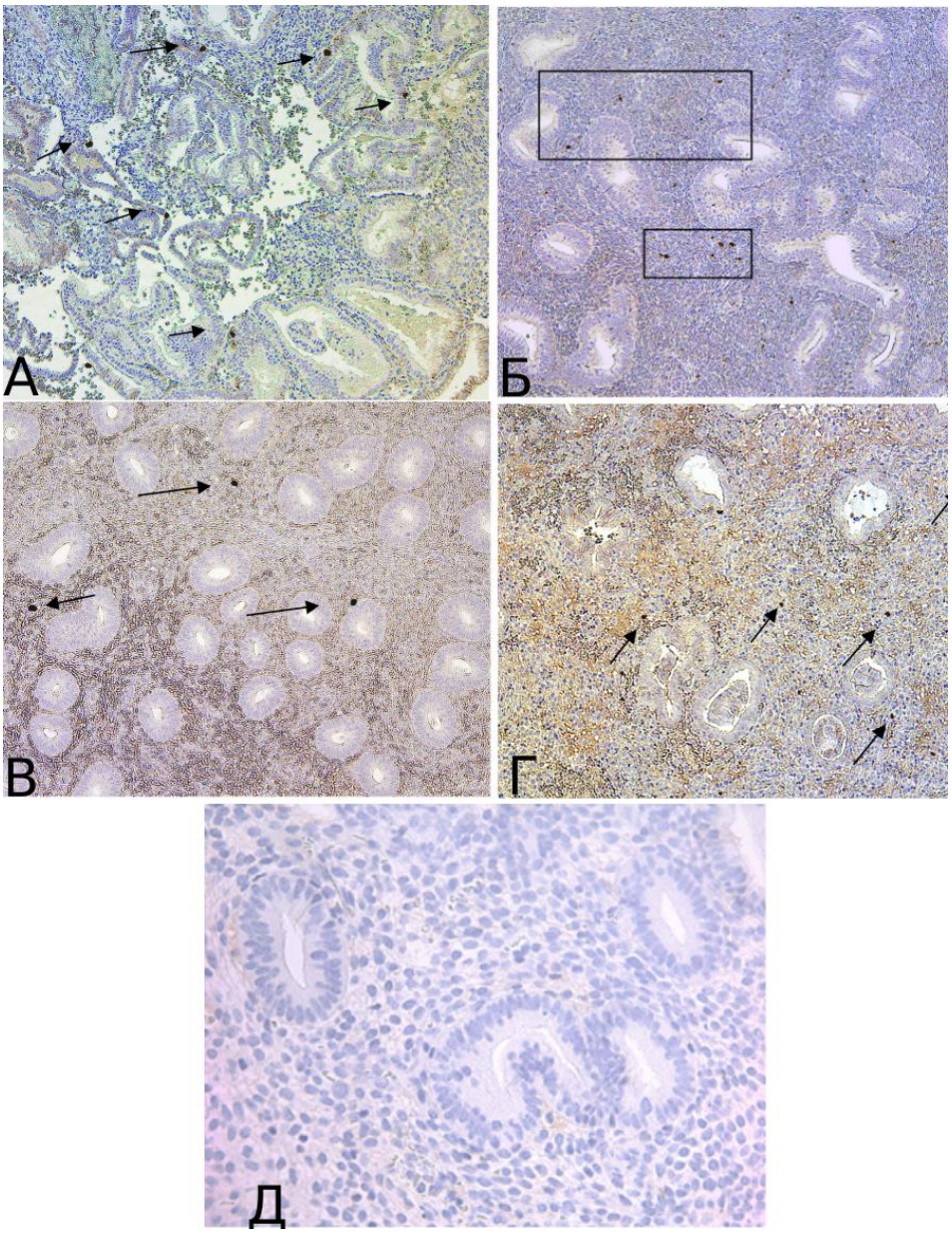


Рисунок 4.2.4 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD138+ плазматических клеток в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением пяти-шести плазматических клеток в поле зрения, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением восьми-десяти плазматических клеток в поле зрения, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением трех плазматических клеток в поле зрения, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением единичных плазматических клеток, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с отсутствием иммуногистохимической реакции, Увеличение ×400)

Анализ экспрессии CD20+ В-лимфоцитов показал умеренное количество иммунореактивных клеток в строме эндометрия (Рисунок 4.2.5А) и ткани полипа (Рисунок 4.2.5Б) при рецидивирующих полипах, единичные клетки при впервые выявленных полипах (Рисунок 4.2.5В, Г) и практически полное отсутствие в группе сравнения (Рисунок 4.2.5Д), что подтверждает вовлечение В-клеточного звена в патогенез рецидивирования полипов эндометрия.

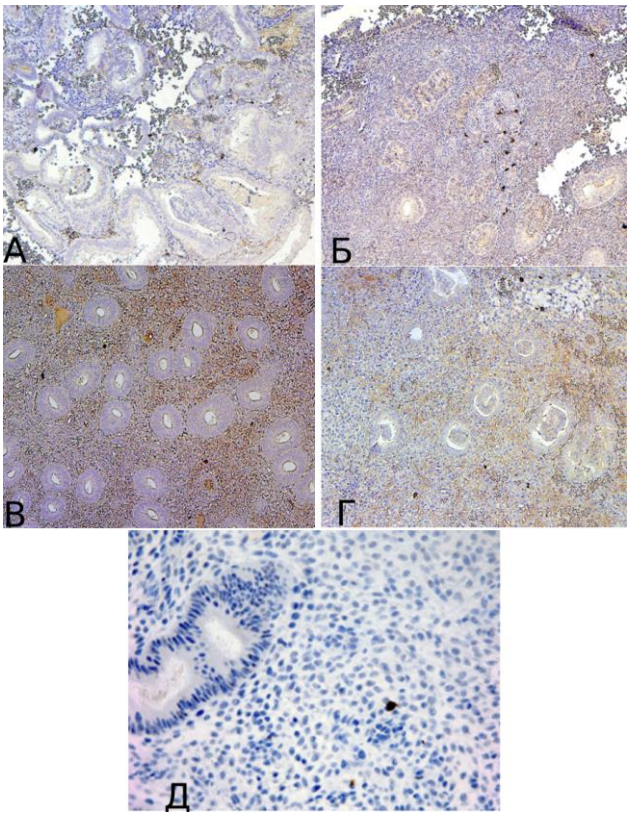


Рисунок 4.2.5 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD20+ В-лимфоцитов в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением умеренного количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением умеренного количества иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением единичных иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением единичных иммунореактивных клеток, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с определением единичной иммунореактивной клетки, Увеличение ×400)

Примечательно, что уровень экспрессии CD138+ значительно превышает экспрессию CD20+ во всех группах, особенно при рецидивирующих полипах эндометрия, что может указывать на преобладание терминально дифференцированных плазматических клеток и активный синтез антител в патологическом очаге как потенциальный патогенетический механизм рецидивирования.

Далее нами было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии CD56+ и CD31+ маркеров в эндометрии пациенток исследуемых групп. CD56+ является маркером натуральных киллеров (NK-клеток), которые представляют собой важный компонент врожденного иммунного ответа и обладают способностью распознавать и элиминировать аномальные клетки без предварительной сенсибилизации. CD31+ является маркером эндотелиальных клеток и используется для оценки плотности микрососудов и интенсивности неоангиогенеза в тканях. Анализ экспрессии этих маркеров позволяет оценить вклад NK-клеточного иммунитета и процессов васкуляризации в патогенез полипов эндометрия и их рецидивирование.

В Таблице 4.2.3 представлены результаты анализа иммуногистохимической экспрессии CD56+ и CD31+ клеток в строме эндометрия и ткани полипа у пациенток исследуемых групп.

Таблица 4.2.3 – Анализ экспрессии маркеров CD56+ и CD31+ в эндометрии пациенток изучаемой когорты

| **Показатели** | **Группы** | **Me ($Q_1 – Q_3$)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Строма CD31+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 22,00 (21,00 – 24,00) | $p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$<br>$p_3 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 13,00 (11,00 – 13,00) | |
| | Группа сравнения (n=30) | 8,00 (8,00 – 9,00) | |
| Строма CD56+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 2,00 (2,00 – 2,00) | $p < 0,001$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 4,00 (4,00 – 4,00) | $p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,001$<br>$p_3 < 0,001$ |
| | Группа сравнения (n=30) | 6,00 (5,00 – 6,00) | |
| Ткань полипа CD31+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 29,00 (27,00 – 30,00) | $p_1 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 15,50 (14,00 – 17,00) | |
| Ткань полипа CD56+ | Рецидив ПЭ (n=96) | 3,00 (2,00 – 3,00) | $p_1 < 0,001$ |
| | Впервые выявленные ПЭ (n=88) | 5,00 (5,00 – 6,00) | |

Анализ данных таблицы 4.2.3 демонстрирует существенные различия в экспрессии маркеров CD31+ и CD56+ между исследуемыми группами ($p < 0,001$, Рисунок 4.2.6).

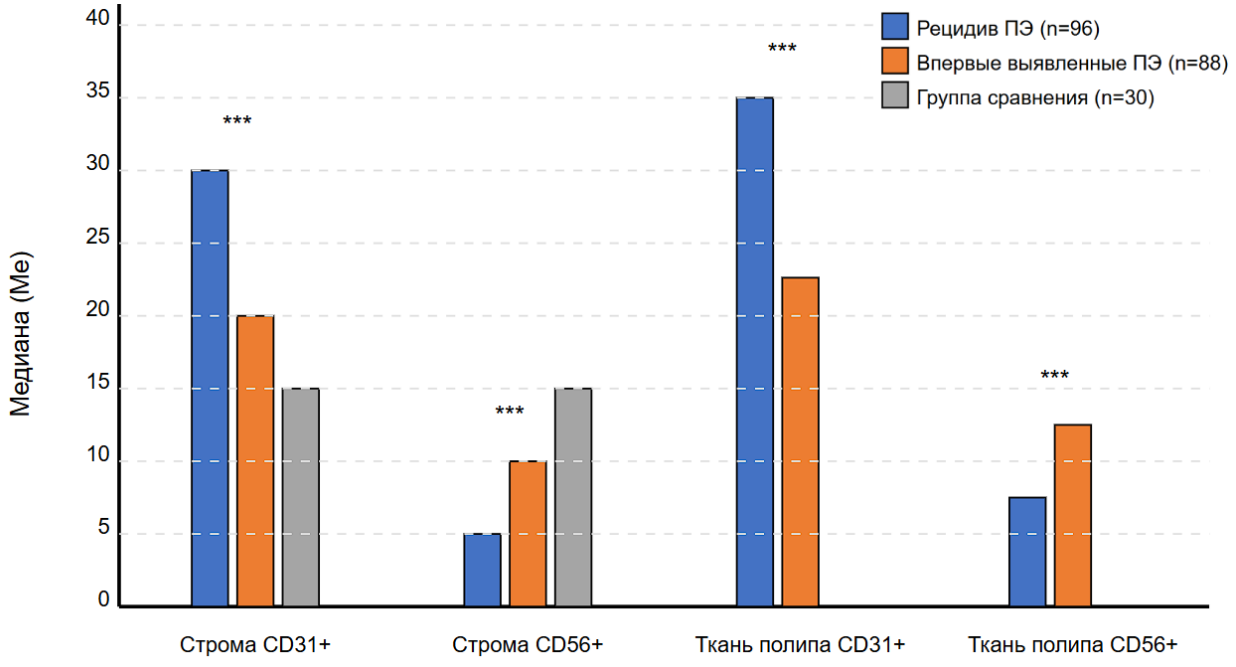


Рисунок 4.2.6 - Анализ экспрессии маркеров CD56+ и CD31+ в эндометрии пациенток изучаемой когорты

При оценке экспрессии CD31+ наблюдается отчетливое возрастание плотности микрососудов от группы сравнения к группе рецидивирующих полипов

эндометрия как в строме, так и в ткани полипа ($p<0,001$ для всех сравнений). Особенно показательно значительное увеличение экспрессии CD31+ в ткани полипа при рецидивирующем течении заболевания, что в 1,9 раза превышает аналогичный показатель при впервые выявленных полипах. Такая выраженная патологическая васкуляризация указывает на интенсификацию процессов неоангиогенеза, играющих ключевую роль в формировании и прогрессировании полипозных структур.

Таким образом, при исследовании экспрессии CD31+ маркера эндотелиальных клеток обнаружено выраженное увеличение плотности микрососудов в строме эндометрия (Рисунок 4.2.7А) и ткани полипа (Рисунок 4.2.7Б) при рецидивирующих полипах, с наличием как тонких, так и склерозированных сосудов. При впервые выявленных полипах наблюдаются преимущественно «молодые» тонкие кровеносные сосуды (Рисунок 4.2.7В, Г), а в группе сравнения – нормальная васкуляризация (Рисунок 4.2.7Д). Это указывает на интенсификацию процессов неоангиогенеза при рецидивирующих полипах.

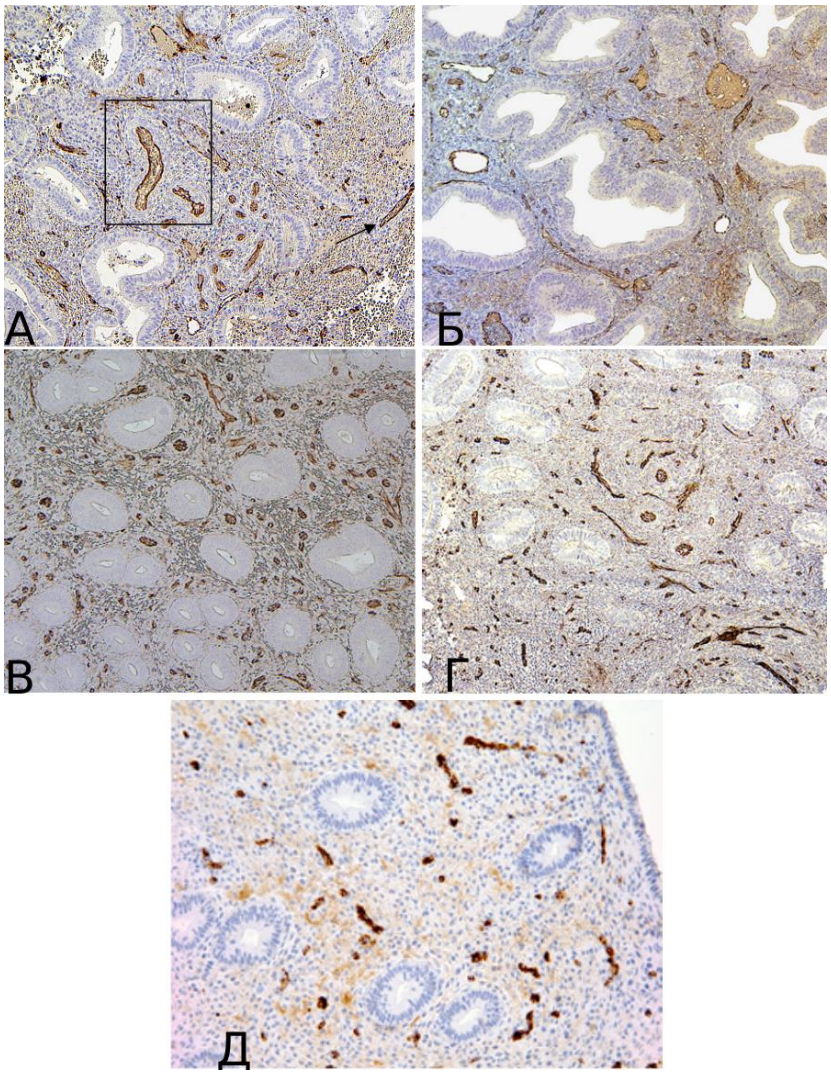


Рисунок 4.2.7 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD31+ эндотелиальных клеток в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением экспрессии в эндотелии как тонких, так и толстостенных, склерозированных кровеносных сосудов, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением экспрессии в эндотелии как тонких, так и дилатированных кровеносных сосудов, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением выраженной экспрессии в эндотелии «молодых» тонких кровеносных сосудов, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением выраженной экспрессии в эндотелии «молодых» тонких кровеносных сосудов, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с определением выраженной экспрессии в эндотелии тонких кровеносных сосудов, Увеличение ×200)

Экспрессия CD56+ натуральных киллеров демонстрирует обратную закономерность: умеренное количество NK-клеток в строме эндометрия (Рисунок 4.2.8А) и ткани полипа (Рисунок 4.2.8Б) при рецидивирующих полипах, более высокое содержание при впервые выявленных полипах (Рисунок 4.2.8В, Г) и максимальное количество в группе сравнения (Рисунок 4.2.8Д). Эти данные свидетельствуют о дефиците NK-клеточного звена иммунитета при рецидивирующем течении заболевания.

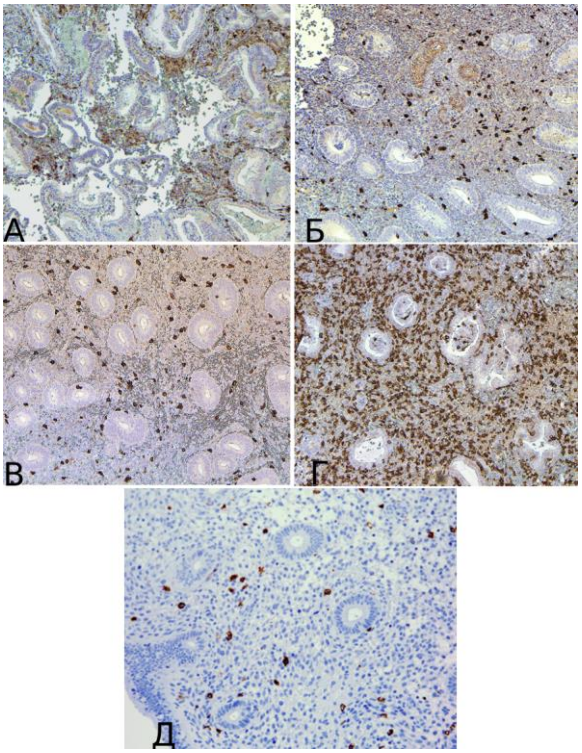


Рисунок 4.2.7 - Иммуногистохимическое исследование экспрессии CD56+ NK-клеток в эндометрии и ткани полипа (А - строма эндометрия при рецидивирующих полипах с определением умеренного количества NK-клеток, Увеличение ×200; Б - ткань рецидивирующего полипа с определением умеренного количества NK-клеток, Увеличение ×200; В - строма эндометрия при впервые выявленных полипах с определением умеренного количества NK-клеток, Увеличение ×200; Г - ткань впервые выявленного полипа с определением большого количества NK-клеток, Увеличение ×200; Д - строма эндометрия в группе сравнения с определением большого количества NK-клеток, Увеличение ×200)

Интересным феноменом является разнонаправленность экспрессии CD56+ в ткани полипа между группами с различным клиническим течением: при рецидивирующих полипах отмечается существенно более низкая экспрессия данного маркера по сравнению с впервые выявленными полипами ($p<0,001$). Это свидетельствует о дефиците NK-клеточного звена иммунитета при рецидивирующем течении заболевания, что может приводить к нарушению процессов элиминации патологически измененных клеток.

Таким образом, выявленные паттерны экспрессии исследуемых маркеров позволяют предположить, что в основе рецидивирования полипов эндометрия лежит дисбаланс между процессами неоваскуляризации (патологическое усиление) и NK-клеточного иммунного надзора (дефицит), создающий благоприятные условия для пролиферации и повторного формирования полипозных структур. Эти нарушения могут рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени для профилактики рецидивов.

Полученные результаты позволили сформулировать схему патогенеза рецидиврования полипов эндометрия (Рисунок 4.2.8).

Рисунок 4.2.8 – Схема патогенеза рецидивирования полипов эндометрия

## 4.3 Корреляционный анализ взаимосвязи иммуногистохимических маркеров с клиническими характеристиками и временем рецидивирования полипов эндометрия

Для дальнейшего понимания патогенеза рецидивирующих полипов эндометрия следующим этапом нашего исследования стал корреляционный анализ, направленный на выявление взаимосвязей между иммуногистохимическими маркерами, клиническими характеристиками полипов и временем возникновения рецидива. Данный анализ проводился внутри группы пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия (n=96) с целью идентификации потенциальных прогностических факторов повторного образования полипозных структур и определения патогенетических механизмов, лежащих в основе рецидивирования.

Важной задачей этого этапа исследования было установление корреляционных связей между экспрессией изученных иммуногистохимических маркеров (CD4+, CD8+, CD20+, CD56+, CD138+, CD31+) и такими клиническими параметрами, как размер полипа и временной интервал до возникновения рецидива. Выявление подобных корреляций могло бы предоставить ценную информацию для прогнозирования течения заболевания и разработки персонализированных подходов к профилактике рецидивов ПЭ.

В рамках корреляционного анализа нами изучались взаимосвязи между временем возникновения рецидива ПЭ и различными иммуногистохимическими маркерами у пациенток с рецидивирующими полипами эндометрия. Целью данного анализа было выявление потенциальных прогностических факторов, которые могли бы быть использованы для оценки риска раннего рецидивирующего течения заболевания. Для оценки силы корреляционных связей использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) с интерпретацией результатов согласно шкале Чеддока.

В таблице 4.3.1 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязи времени возникновения рецидива (в месяцах) с показателями

экспрессии иммуногистохимических маркеров как в строме, так и в ткани полипа эндометрия.

Таблица 4.3.1 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи времени возникновения рецидива и иммуногистохимических маркеров

| **Показатели** | **Характеристика корреляционной связи** | | |
|---|---|---|---|
| | ρ | Теснота связи по шкале Чеддока | p |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD4+ | -0,125 | Слабая | 0,224 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD8+ | 0,015 | Нет связи | 0,885 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD31+ | 0,505 | Заметная | < 0,001* |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD138+ | 0,001 | Нет связи | 0,991 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD56+ | -0,558 | Заметная | < 0,001* |
| Время возникновения рецидива (мес) – Строма CD20+ | -0,136 | Слабая | 0,187 |

Продолжение Таблицы 4.3.1

| | | | |
|---|---|---|---|
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD4+ | -0,108 | Слабая | 0,293 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD8+ | 0,113 | Слабая | 0,271 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD31+ | 0,578 | Заметная | < 0,001* |
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD138+ | 0,188 | Слабая | 0,067 |
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD56+ | -0,409 | Умеренная | < 0,001* |
| Время возникновения рецидива (мес) – Ткань полипа CD20+ | -0,029 | Нет связи | 0,776 |

*Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)*

Анализ результатов, представленных в таблице 4.3.1, позволил выявить несколько статистически значимых корреляционных взаимосвязей между временем возникновения рецидива полипа эндометрия и экспрессией определенных иммуногистохимических маркеров.

Наиболее выраженные корреляционные связи обнаружены для маркеров CD31+ и CD56+. Установлена заметная прямая корреляционная связь между временем возникновения рецидива и экспрессией CD31+ как в строме ($\rho$=0,505, p<0,001), так и в ткани полипа ($\rho$=0,578, p<0,001). Согласно уравнениям регрессии, при увеличении времени до рецидива на 1 месяц следует ожидать увеличение экспрессии CD31+ в строме на 0,243 и в ткани полипа на 0,39. Полученные модели объясняют соответственно 25,7% и 43,9% наблюдаемой дисперсии экспрессии CD31+ (Рисунки 4.3.1, 4.3.2).

Время возникновения рецидивов в исследуемой группе варьировало от 3 до 36 месяцев (медиана 18 месяцев), при этом более ранние рецидивы были ассоциированы с повышенной экспрессией CD56+ как в строме ($\rho$=-0,558, p<0,001),

так и в ткани полипа (ρ=-0,409, p<0,001), а более поздние рецидивы - с повышенной экспрессией CD31+ в строме (ρ=0,505, p<0,001) и ткани полипа (ρ=0,578, p<0,001).

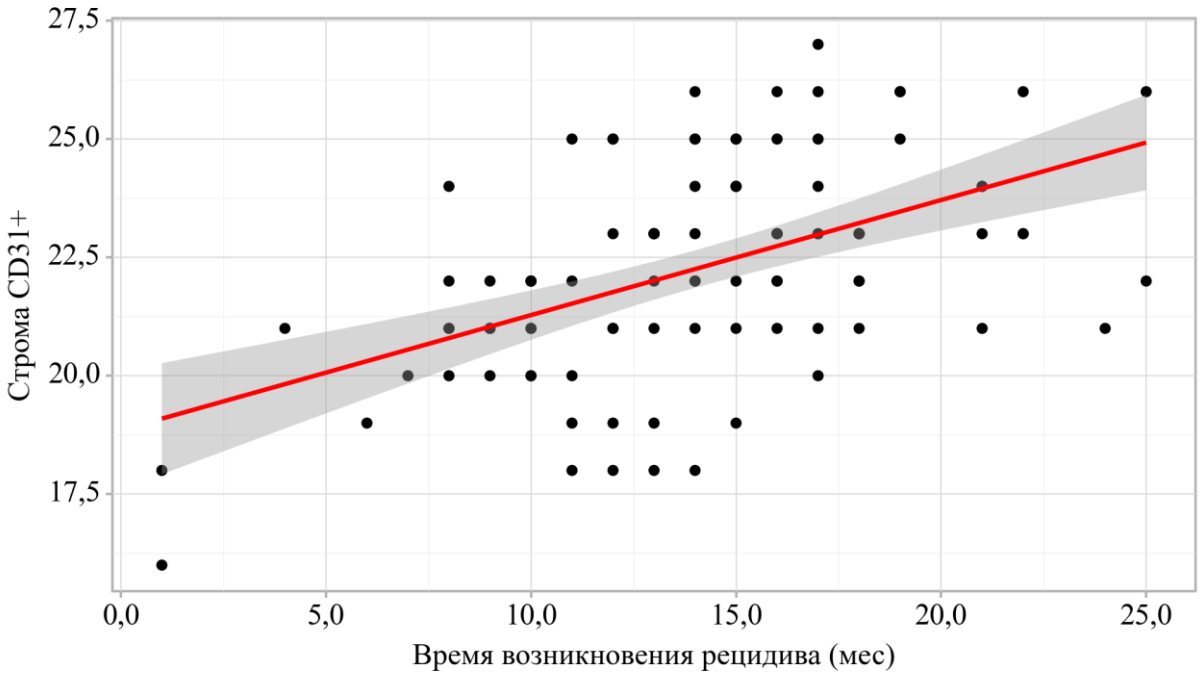


Рисунок 4.3.1 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии в строме CD31+ от времени возникновения рецидива (мес)

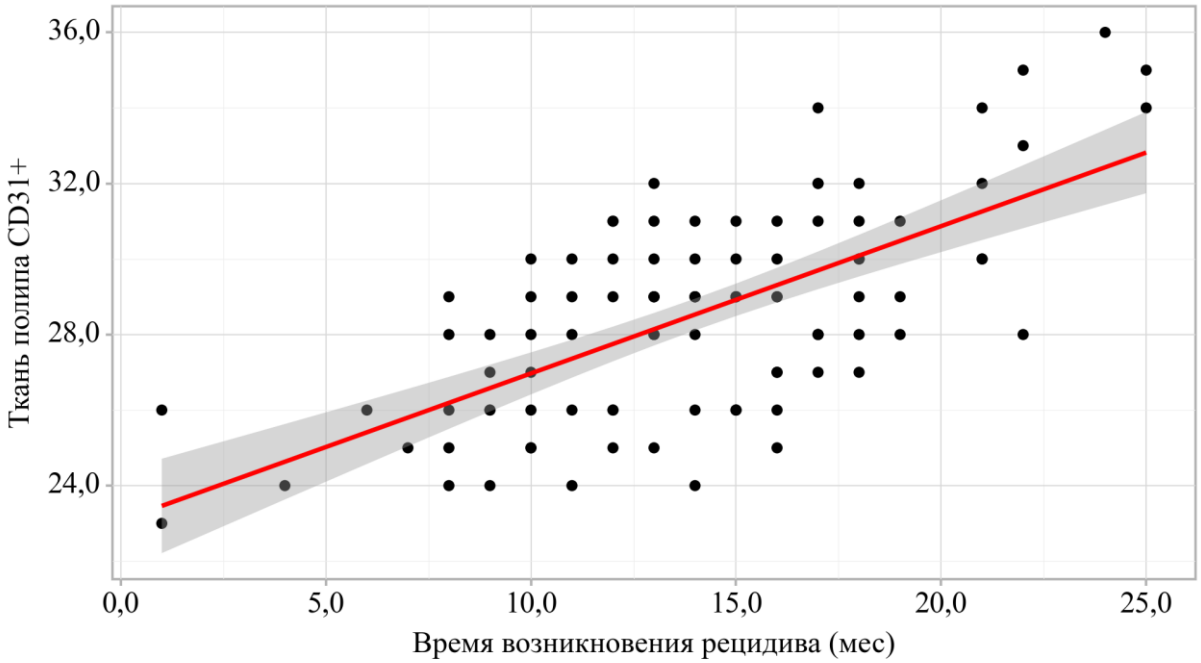


Рисунок 4.3.2 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии CD31+ в ткани полипа от времени возникновения рецидива (мес)

В отношении маркера CD56+ выявлена заметная обратная корреляционная связь с временем возникновения рецидива в строме (ρ=-0,558, p<0,001) и умеренная обратная связь в ткани полипа (ρ=-0,409, p<0,001). Согласно регрессионным моделям, при увеличении времени до рецидива на 1 месяц ожидается уменьшение экспрессии CD56+ в строме на 0,087 и в ткани полипа на 0,075. Эти модели объясняют 42,8% и 25,7% наблюдаемой дисперсии экспрессии CD56+ соответственно (Рисунки 4.3.3, 4.3.4).

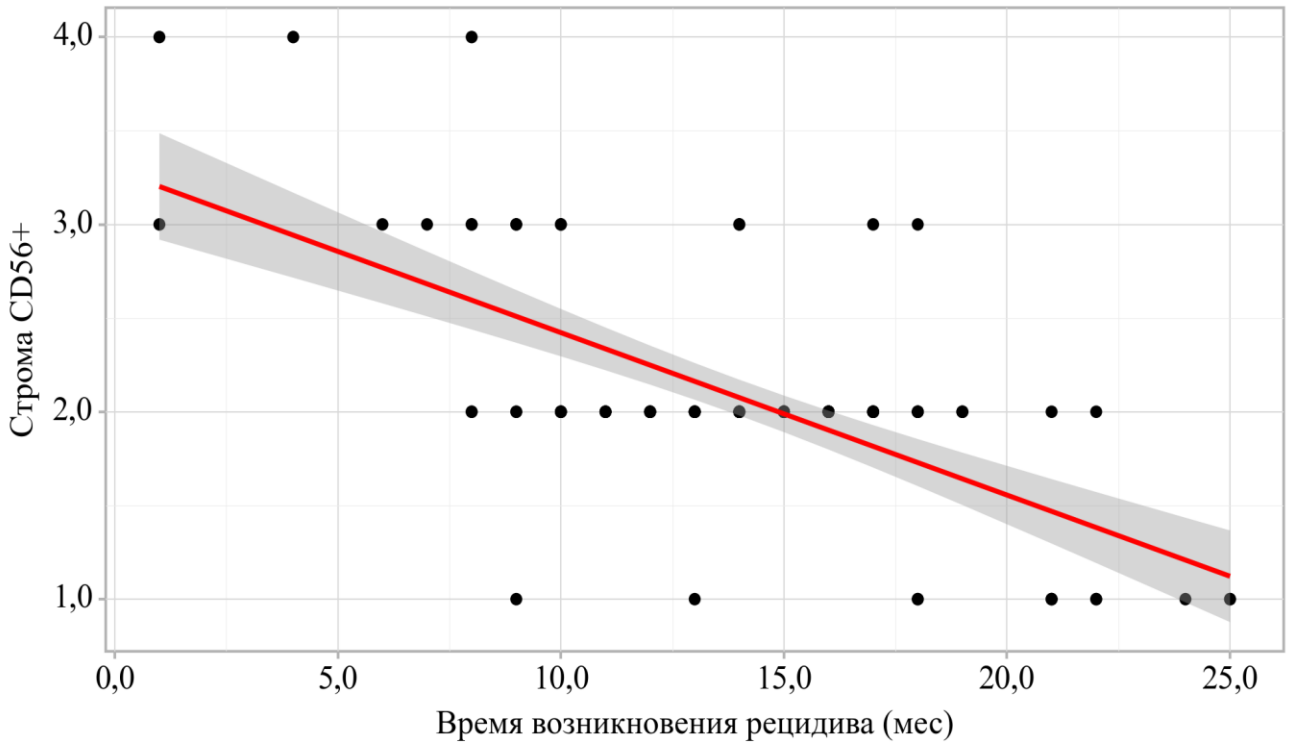


Рисунок 4.3.3 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии в строма CD56+ от времени возникновения рецидива (мес)

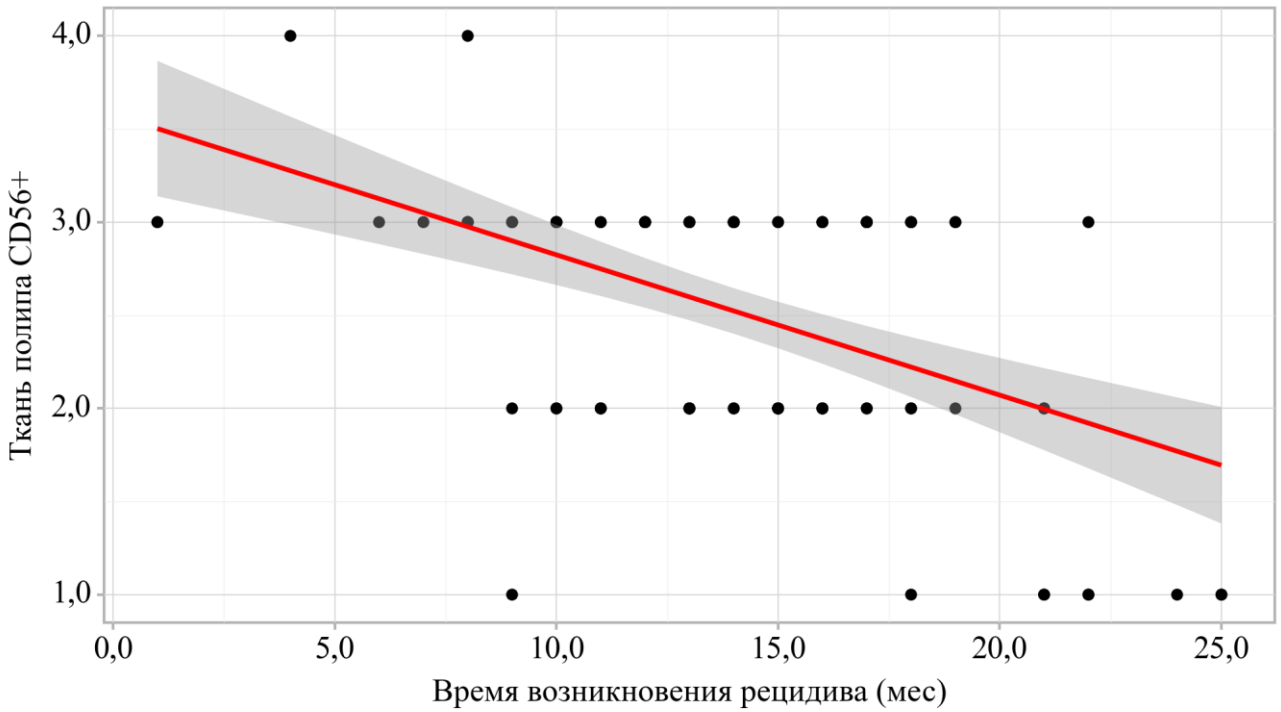


Рисунок 4.3.4 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость экспрессии CD56+ в ткани полипа от времени возникновения рецидива (мес)

Для остальных исследуемых маркеров (CD4+, CD8+, CD138+, CD20+) выявлены либо слабые корреляционные связи, либо связи отсутствовали, что подтверждается как низкими значениями коэффициента корреляции, так и отсутствием статистической значимости ($p>0,05$).

Дополнительно нами было изучено соотношение между временем возникновения рецидива и размером полипа.

Таблица 4.3.2 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи времени возникновения рецидива и размера полипа

| **Показатели** | **Характеристика корреляционной связи** | | |
|---|---|---|---|
| | ρ | Теснота связи по шкале Чеддока | p |
| Время возникновения рецидива (мес) – Размер полипа (мм) | 0,292 | Слабая | 0,004* |

*Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)*

Как видно из таблицы 4.3.2, обнаружена слабая прямая корреляционная связь (ρ=0,292, p=0,004), что подтверждается уравнением регрессии, согласно которому при увеличении времени до рецидива на 1 месяц ожидается увеличение размера полипа на 0,139 мм. Данная модель объясняет 9,1% наблюдаемой дисперсии размера полипа (Рисунок 4.3.5).

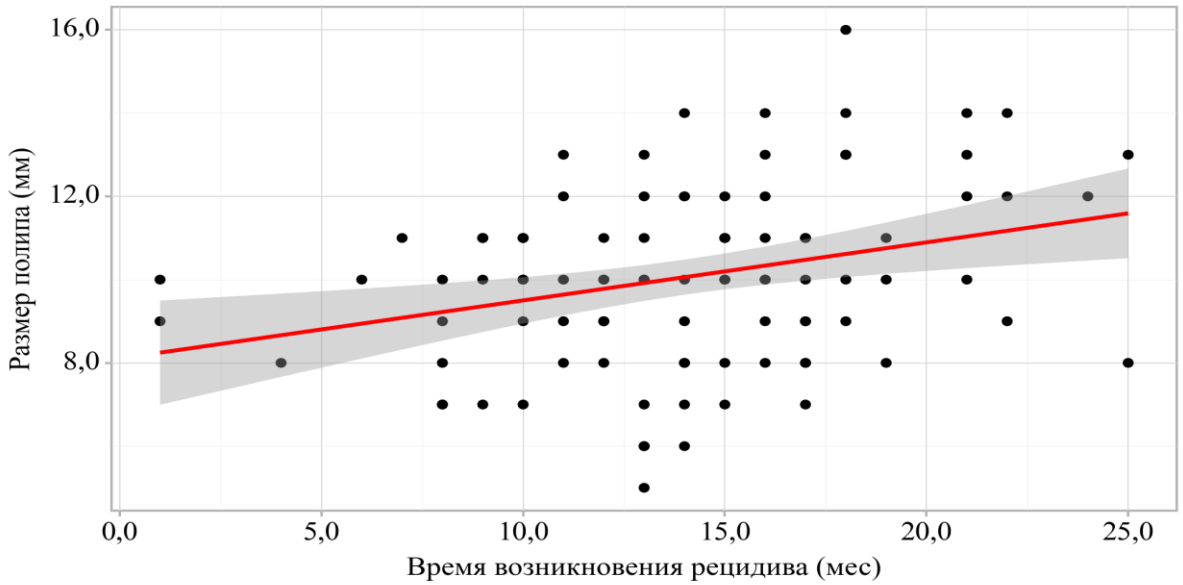


Рисунок 4.3.5 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость размера полипа (мм) от времени возникновения рецидива (мес)

Время возникновения рецидивов в исследуемой группе варьировало от 3 до 36 месяцев (медиана 18 месяцев), при этом была выявлена слабая положительная корреляционная связь ($\rho$=0,292, p=0,004) между временем возникновения рецидива и размером рецидивирующего полипа, что может свидетельствовать о тенденции к большему размеру полипа при более позднем развитии рецидива.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее значимыми иммуногистохимическими предикторами времени возникновения рецидива ПЭ являются экспрессия CD31+ (маркер ангиогенеза) и CD56+ (маркер NK-клеток), имеющие противоположную направленность корреляционных связей. Это подтверждает ключевую роль дисбаланса между процессами неоваскуляризации и NK-клеточного иммунного надзора в патогенезе рецидивирования полипов эндометрия.

# ГЛАВА 5. МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

## 5.1 Математическая модель прогнозирования рецидивов полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста на основании клинико-анамнестических предикторов

В рамках настоящего исследования была предпринята попытка разработки математической модели прогнозирования рецидивов полипов эндометрия с использованием методов многомерной статистики, учитывающей как анамнестические данные, так и результаты гистероскопического исследования. Интеграция клинических и инструментальных предикторов в единую прогностическую модель может существенно повысить эффективность профилактических мероприятий и разработать персонализировать тактику ведения пациенток с полипами эндометрия репродуктивного возраста.

В исследование были включены данные 184 пациенток с гистологически верифицированными полипами эндометрия, из которых 96 пациенток имели рецидив заболевания. Для выявления факторов, влияющих на вероятность рецидивирования полипов эндометрия, был проведен комплексный анализ клинико-анамнестических и гистероскопических данных.

Для построения математической модели методом пошагового подбора с расчетом скорректированного отношения шансов были отобраны наиболее статистически значимые факторы: наличие синдрома поликистозных яичников (СПЯ), отсутствие беременности в анамнезе, неоднократные раздельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала (РДВ), морфологически верифицированный хронический эндометрит (ХЭ), хирургические аборты в анамнезе. Среди гистероскопических характеристик были отобраны: длина полипа (в мм), наличие микрополипоза эндометрия, наличие

очаговой гиперемии эндометрия, признаки аномальной васкуляризации эндометрия.

На основании анализа клинико-анамнестических факторов и данных гистероскопии были получены следующие результаты оценки их влияния на риск рецидивирования полипов эндометрия (Таблица 5.1.1).

В результате проведенного анализа была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива полипов эндометрия на основании клинико-анамнестических и гистероскопических факторов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

где z = -21,829 + 2,355$X_1$ + 3,754$X_2$ + 1,885$X_3$ + 2,767$X_4$ + 2,919$X_5$ + 0,147$X_6$ + 3,038$X_7$ + 2,116$X_8$ + 3,504$X_9$

При этом: P – оценка вероятности рецидива полипов эндометрия $X_1$ – наличие СПЯ (0 – нет, 1 – есть) $X_2$ – отсутствие беременности в анамнезе (0 – была, 1 – не было) $X_3$ – неоднократные РДВ (0 – нет, 1 – есть) $X_4$ – морфологически верифицированный ХЭ (0 – нет, 1 – есть) $X_5$ – хирургические аборты (0 – нет, 1 – есть) $X_6$ – длина полипа (мм) $X_7$ – микрополипоз эндометрия (0 – нет, 1 – есть) $X_8$ – очаговая гиперемия (0 – нет, 1 – есть) $X_9$ – признаки аномальной васкуляризации (0 – нет, 1 – есть)

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$). Псевдо-$R^2$ Найджелкерка составил 78,5%, что свидетельствует о высокой объяснительной способности модели.

В таблице 5.1.1 представлены характеристики связи предикторов модели с шансами рецидива полипов эндометрия.

Таблица 5.1.1 – Характеристики связи предикторов модели с шансами рецидива полипов эндометрия

| **Предикторы** | **Нескорректированное ОШ (95% ДИ)** | **p** | **Скорректированное ОШ (95% ДИ)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Наличие СПЯ | 3,025 (1,568–5,830) | 0,001 * | 10,539 (1,968–56,430) | 0,006 * |
| Отсутствие беременности в анамнезе | 3,614 (1,595–8,191) | 0,002 * | 42,687 (6,952–262,172) | < 0,001 * |
| Неоднократные РДВ | 2,548 (1,317–4,928) | 0,005 * | 6,587 (1,718–25,254) | 0,006 * |
| Морфологически верифицированный ХЭ | 4,555 (1,763–11,763) | 0,002 * | 15,914 (2,280–111,163) | 0,005 * |
| Хирургические аборты | 2,188 (1,208–3,963) | 0,010 * | 18,530 (4,007–85,713) | < 0,001 * |
| Длина полипа (мм) | 1,100 (1,042–1,160) | 0,001 * | 1,159 (1,034–1,298) | 0,011 * |
| Микрополипоз эндометрия | 4,306 (1,662–11,156) | 0,003 * | 20,866 (2,852–152,780) | 0,003 * |
| Очаговая гиперемия | 3,171 (1,567–6,417) | 0,001 * | 8,298 (1,998–34,467) | 0,004 * |
| Признаки аномальной васкуляризации | 5,260 (2,173–12,743) | < 0,001 * | 33,245 (6,246–176,973) | < 0,001 * |

*– влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Для оценки дискриминационной способности разработанной регрессионной модели был проведен ROC-анализ (Рисунок 5.1.2), который позволил определить прогностическую ценность полученной модели.

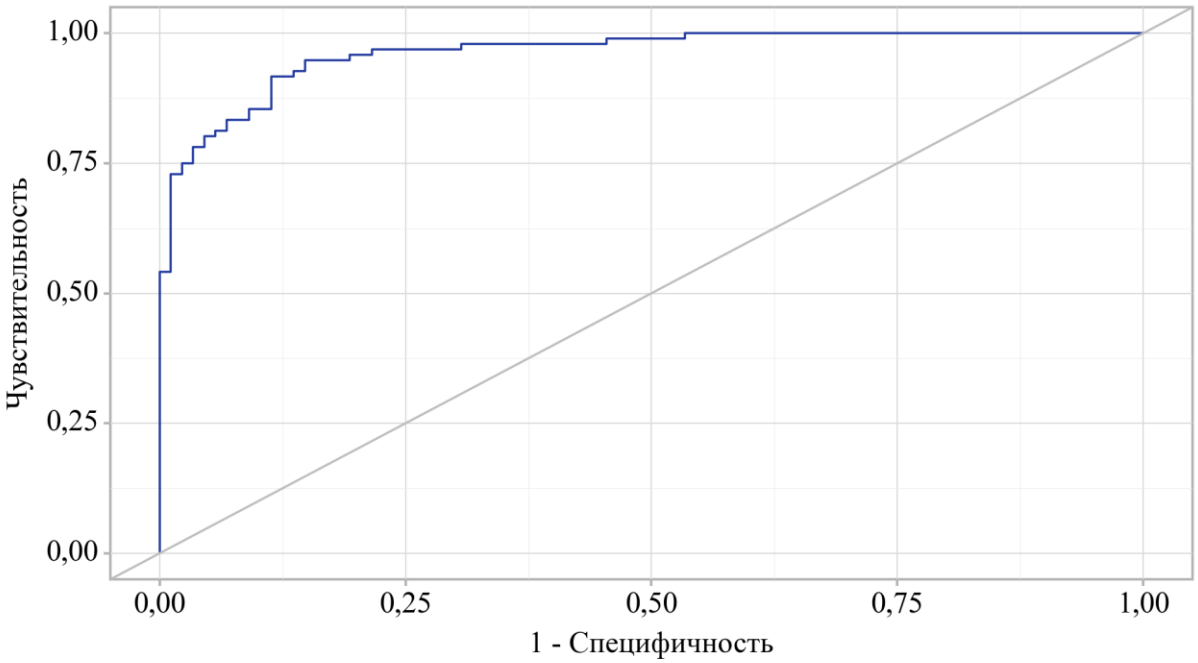


Рисунок 5.1.2 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании рецидива полипов эндометрия

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности также был визуализирован (Рисунок 3).

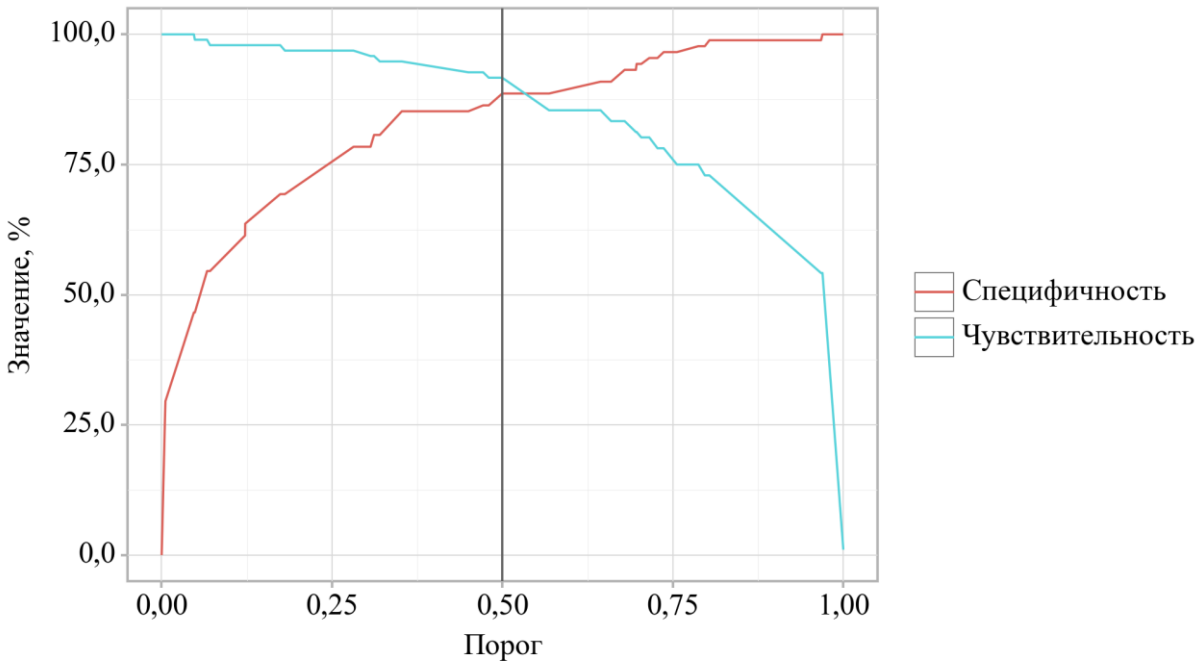


Рисунок 5.1.3 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности рецидива полипов эндометрия

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором рецидива полипов эндометрия (AUC = 0,962; 95% ДИ: 0,934–0,990, p < 0,001), что свидетельствует о превосходной дискриминационной способности разработанной модели. Площадь под ROC-кривой, близкая к 1, указывает на высокую точность модели в разграничении пациенток с высоким и низким риском рецидива полипов эндометрия.

Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,500. Соответственно, рецидив полипов эндометрия прогнозировался при значении оценок вероятности P, равном или превышающем данную величину. При этом, пороговом значении чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели составили 91,7% и 88,6% соответственно.

Детальный анализ различных пороговых значений и соответствующих им показателей чувствительности и специфичности представлен в Таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности P

| Порог | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % | PPV | NPV |
|---|---|---|---|---|
| 0,969 | 54,2 | 100,0 | 100,0 | 68,6 |
| 0,804 | 72,9 | 98,9 | 98,5 | 78,5 |
| 0,715 | 80,2 | 95,5 | 94,6 | 82,8 |
| 0,644 | 85,4 | 90,9 | 90,4 | 86,2 |
| **0,500** | **91,7** | **88,6** | **89,0** | **91,4** |
| 0,312 | 95,8 | 80,7 | 83,2 | 95,1 |
| 0,174 | 97,9 | 69,3 | 76,1 | 97,1 |
| 0,067 | 99,0 | 54,5 | 68,5 | 98,1 |

Данные таблицы позволяют выбрать оптимальное пороговое значение в зависимости от выбранной клинической задачи. При необходимости повышения специфичности может быть использовано более высокое пороговое значение, в то время как, для достижения максимальной чувствительности может быть применено более низкое пороговое значение.

## 5.2 Математическая модель прогнозирования рецидивов полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста на основании морфологических и иммуногистохимических предикторов

В предыдущей главе нами были выявлены и охарактеризованы статистически значимые морфологические и иммуногистохимические различия между группами пациенток с рецидивирующими и нерецидивирующими (впервые выявленными) полипами эндометрия. Выявленные различия позволили сформировать гипотезу о наличии определенных маркеров, имеющих потенциальную прогностическую ценность.

Целью настоящей главы является разработка и валидация математической модели прогнозирования рецидивов полипов эндометрия на основании выявленных морфологических и иммуногистохимических особенностей.

Использование методов многомерного статистического анализа, в частности, логистической регрессии, позволит выделить наиболее значимые предикторы рецидивирования и создать инструмент, пригодный для рутинной клинической практики при стратификации риска (высокого или низкого) у пациенток после полипэктомии.

На основании проведенного анализа морфологических и иммуногистохимических характеристик полипов эндометрия методом бинарной логистической регрессии были определены наиболее значимые предикторы рецидивирования/рецидивирующего течения болезни. В процессе моделирования учитывались различные морфологические параметры и результаты иммуногистохимического исследования, выявленные в предыдущей главе.

По результатам статистического анализа в качестве наиболее значимых предикторов рецидивирования полипов эндометрия были отобраны следующие показатели: экспрессия CD56 в ткани полипа - увеличение экспрессии данного маркера ассоциировано с повышенным риском рецидивирования; наличие коллагеновых завихрений - структурные изменения в строме полипа, характеризующиеся нарушением архитектоники коллагеновых волокон, статистически значимо связаны с рецидивами; склероз стенок спиральных артерий - патологические изменения сосудистой стенки спиральных артерий эндометрия; гиалиноз стенок сосудов - дегенеративные изменения сосудов с накоплением гиалина в сосудистой стенке.

Каждый из выделенных предикторов продемонстрировал высокую статистическую значимость ($p < 0{,}001$) как при однофакторном, так и при многофакторном анализе, что подтверждает их независимое влияние на риск развития рецидивов полипов эндометрия.

Данные морфологические и иммуногистохимические параметры были включены в математическую модель для количественной оценки вероятности рецидивирования, что позволило разработать клинически применимый/доступный инструмент для прогнозирования течения заболевания.

На основании выделенных предикторов была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива полипов эндометрия. Модель построена методом бинарной логистической регрессии на основании анализа 184 наблюдений. Полученная зависимость описывается следующим уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

$z = -8{,}085 + 1{,}169X_1 + 2{,}239X_2 + 1{,}649X_3 + 2{,}440X_4$

где:

- P – оценка вероятности рецидива полипа эндометрия
- z – значение логистической функции
- $X_1$ – экспрессия CD56+ в ткани полипа
- $X_2$ – наличие коллагеновых завихрений (0 – нет, 1 – есть)
- $X_3$ – склероз стенок спиральных артерий (0 – нет, 1 – есть)
- $X_4$ – гиалиноз стенок сосудов (0 – нет, 1 – есть)

Разработанная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$) с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при сравнении с нулевой моделью (без предикторов). Псевдо-$R^2$ Найджелкерка составил 71,4%, что свидетельствует о высокой объяснительной способности модели.

Детальный анализ различных пороговых значений и соответствующих им показателей чувствительности и специфичности представлен в Таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.2 – Характеристики связи предикторов модели с шансами рецидива полипов эндометрия

| **Предикторы** | **Нескорректированное ОШ (95% ДИ)** | **p** | **Скорректированное ОШ (95% ДИ)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Экспрессия CD56+ в ткани полипа | 2,954 (2,113–4,129) | < 0,001* | 3,219 (1,972–5,254) | < 0,001* |
| Коллагеновые «завихрения» вокруг желез | 6,785 (3,557–12,949) | < 0,001* | 9,387 (3,418–25,790) | < 0,001* |
| Склероз стенок спиральных артерий | 4,445 (2,380–8,306) | < 0,001* | 5,199 (1,931–13,999) | 0,001* |
| Гиалиноз стенок сосудов | 19,914 (9,365–42,351) | < 0,001* | 11,470 (4,341–30,326) | < 0,001* |

* – *влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)*

Анализ отношения шансов показал, что:

- При увеличении экспрессии CD56+ в ткани полипа на 1 шансы рецидива полипа эндометрия увеличиваются в 3,219 раза.
- Наличие коллагеновых завихрений увеличивает шансы рецидива в 9,387 раза.
- Склероз стенок спиральных артерий повышает шансы рецидива в 5,199 раза.
- Гиалиноз стенок сосудов увеличивает шансы рецидива в 11,470 раза.

Все включенные в данную модель предикторы продемонстрировали статистически значимое влияние на риск рецидива полипов эндометрия как при однофакторном, так и при многофакторном анализе, что подтверждает их независимую прогностическую ценность.

Для оценки дискриминационной способности разработанной регрессионной модели был проведен ROC-анализ (Рисунок 5.3.1), который позволил определить прогностическую ценность полученной модели.

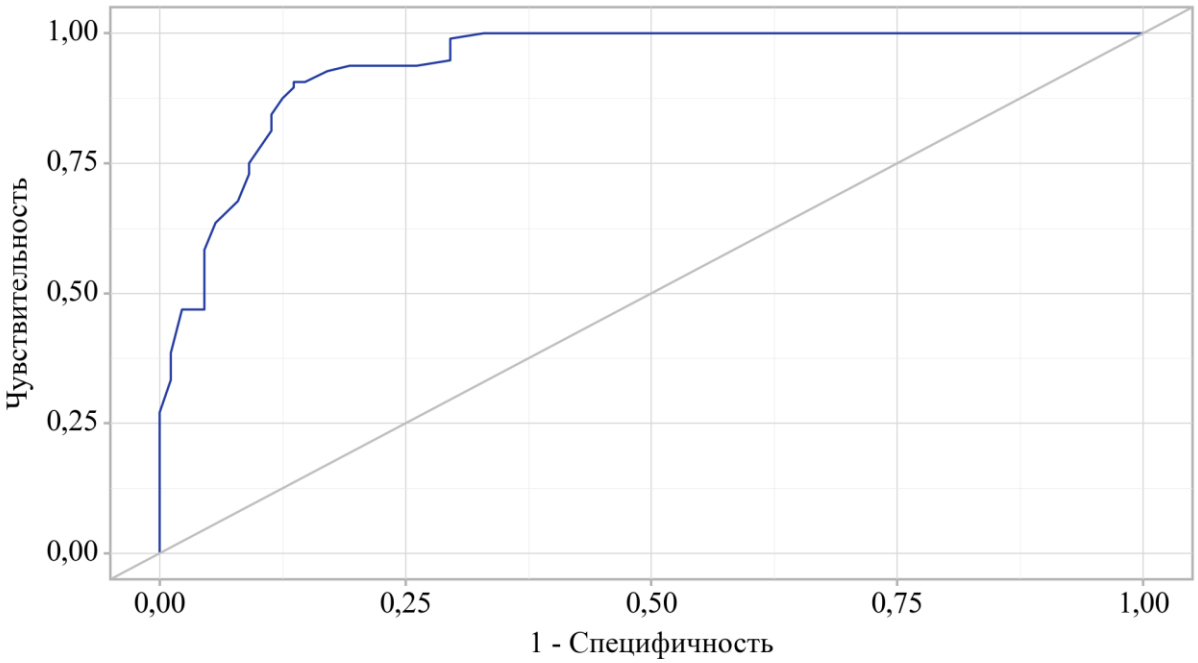


Рисунок 5.3.1 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании рецидива полипов эндометрия

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности также был визуализирован (Рисунок 5.3.2).

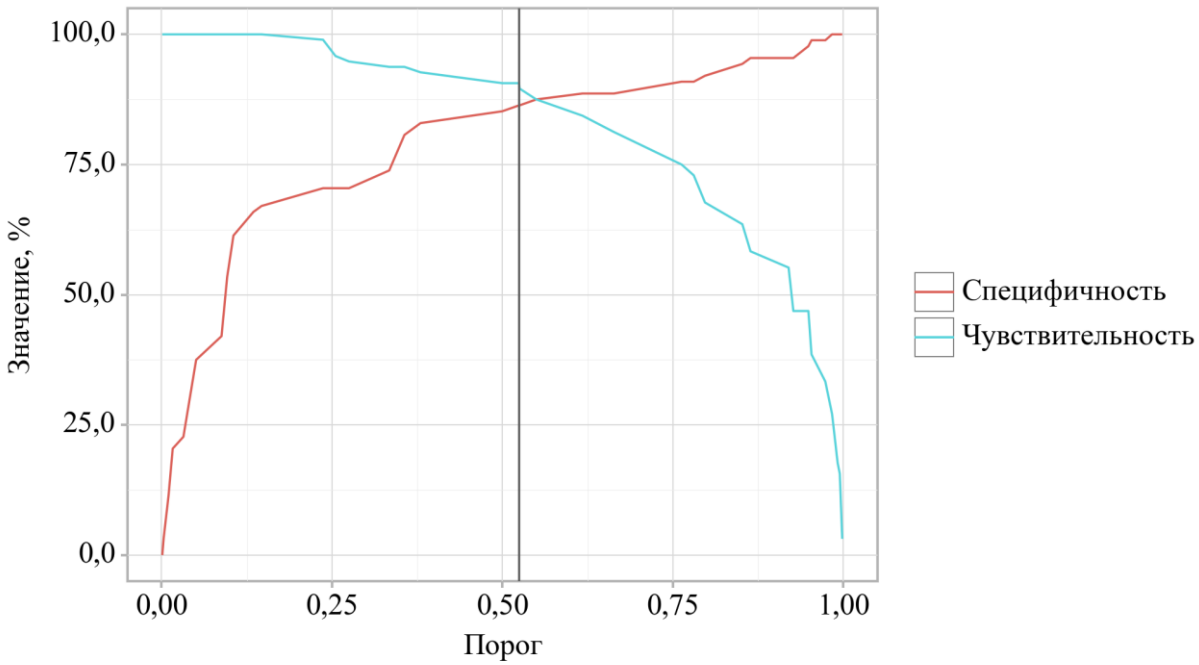


Рисунок 5.3.2 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности рецидива полипов эндометрия

Оценка вероятности P является статистически значимым предиктором рецидива полипов эндометрия (AUC = 0,939; 95% ДИ: 0,904–0,975, p <0,001), что свидетельствует о высокой дискриминационной способности разработанной модели. Площадь под ROC-кривой, близкая к 1, указывает на хорошую точность модели в разграничении пациенток с высоким и низким риском рецидивирующего течения эндометриальных полипов.

Пороговое значение оценок вероятности P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,524. Соответственно, рецидив полипов эндометрия прогнозировался при значении оценок вероятности P, равном или превышающем данную величину. При этом, пороговом значении чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели составили 90,6% и 86,4%, соответственно.

Детальный анализ различных пороговых значений и соответствующих им показателей чувствительности и специфичности представлен в Таблице 5.3.1.

Таблица 5.3.1 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности P

| **Порог** | **Чувствительность (Se), %** | **Специфичность (Sp), %** | **PPV** | **NPV** |
|---|---|---|---|---|
| 0,920 | 55,2 | 95,5 | 92,4 | 68,1 |
| 0,864 | 58,3 | 95,5 | 92,8 | 69,6 |
| 0,852 | 63,5 | 94,3 | 91,8 | 72,1 |
| 0,797 | 67,7 | 92,0 | 89,5 | 74,0 |
| 0,781 | 72,9 | 90,9 | 88,9 | 77,0 |
| 0,763 | 75,0 | 90,9 | 89,2 | 78,4 |
| 0,663 | 81,2 | 88,6 | 87,7 | 82,5 |
| 0,617 | 84,4 | 88,6 | 88,1 | 85,0 |
| 0,550 | 87,5 | 87,5 | 87,5 | 87,5 |
| 0,525 | 89,6 | 86,4 | 86,8 | 89,2 |
| **0,524** | **90,6** | **86,4** | **86,9** | **90,2** |
| 0,500 | 90,6 | 85,2 | 86,0 | 90,1 |
| 0,380 | 92,7 | 83,0 | 84,5 | 91,9 |
| 0,356 | 93,8 | 80,7 | 82,9 | 92,8 |
| 0,334 | 93,8 | 73,9 | 78,2 | 92,2 |
| 0,275 | 94,8 | 70,5 | 76,2 | 93,1 |
| 0,255 | 95,8 | 70,5 | 76,4 | 94,4 |
| 0,237 | 99,0 | 70,5 | 77,0 | 98,5 |
| 0,147 | 100,0 | 67,0 | 75,2 | 100,0 |
| 0,135 | 100,0 | 65,9 | 74,6 | 100,0 |
| 0,105 | 100,0 | 61,4 | 72,1 | 100,0 |
| 0,096 | 100,0 | 53,4 | 68,2 | 100,0 |

Данные таблицы позволяют выбрать оптимальное пороговое значение в зависимости от поставленной клинической задачи. При необходимости повышения специфичности может быть использовано более высокое пороговое значение (например, 0,920 с чувствительностью 55,2% и специфичностью 95,5%), в то время

как для достижения максимальной чувствительности может быть применено более низкое пороговое значение (например, 0,147 с чувствительностью 100,0% и специфичностью 67,0%).

Оптимальной точкой отсечения для использования в клинической практике является значение 0,524, обеспечивающее баланс между чувствительностью и специфичностью с высокими показателями положительной (PPV = 86,9%) и отрицательной (NPV = 90,2%) прогностической ценности.

# ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Основной задачей следующего этапа диссертационного исследования была оценка эффективности алгоритма дифференцированного подхода к лечению полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, в зависимости от их размеров и клинической манифестации. В настоящее проспективное лечебный этап исследования, выполненное на базе кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени Патриса Лумумбы в гинекологическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко» в период с осени 2021 года по весну 2025 года, вошли 142 пациентки репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом N84.0 Полип эндометрия и N71.1 Хронический эндометрит, давшие информированное согласие на участие в исследовании. В зависимости от размера полипов эндометрия и особенностей клинического течения пациентки были разделены на две когорты: с манифестными полипами (АМК, ОМК и ММК) размером более 10 мм (n=68) и с полипами размером менее 10 мм и без клинических проявлений (n=74). Методом слепой рандомизации внутри каждой когорты были сформированы группы для оценки эффективности различных стратегий лечения.

## 6.1 Комплексное лечение манифестных полипов эндометрия размером более 10 мм на фоне хронического эндометрита

Распределение пациенток по группам осуществлялось методом слепой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел. Были сформированы две группы: основная группа (n=33) и группа сравнения (n=35).

Методы лечения в основной группе:

Пациенткам проводилось комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1), включающее:

1. Хирургический этап:

- гистерорезектоскопическая полипэктомия с коагуляцией основания полипа, под визуальным контролем.

2. Медикаментозное лечение:

- НПВС (диклофенак натрия 200 мг, ректально);
- кратность: 1 раз в день;
- продолжительность: 7 дней;
- начало терапии: в день операции.

3. Физиотерапевтическое лечение:

- аппарат: "BTL-4000-Premium-G";
- начало курса: с 6-го дня менструального цикла, следующего после операции;
- методика: внутриполостная электроимпульсная терапия;
- электроды: полостной и накожный (6х9см).
- Параметры электроимпульса:
  - сила тока: 0-34 мА;
  - частота: 0-200 Гц;
  - ширина импульса: 200-500 мкс;
  - частота дискретизации: не менее 20 образцов в секунду;
- режим стимуляции: прямая и обратная электростимуляция по 10 минут каждая;
- общая длительность процедуры: 20 минут;
- периодичность: ежедневно;
- количество процедур: 15.

4. Методы лечения в группе сравнения:

Пациенткам проводилось только хирургическое лечение в объеме гистерорезектоскопической полипэктомии с коагуляцией основания полипа, под визуальным контролем.

Социально-демографические характеристики пациенток не имели статистически значимых различий между группами ($p_{I,II}>0,05$). Средний возраст приближался к 39 годам (I - 39,453 ± 2,746, 95% ДИ 38,890 – 40,015; II - 39,806 ±

4,213, 95% ДИ - 38,952 – 40,659), в обеих группах абсолютное большинство пациенток были нормовесны. Две трети участниц были замужем, имели высшее образование и были трудоустроены. Менее трети пациенток были активными курильщиками, а употребляли алкоголь не более 27%.

Анализ исходных данных первичного обследования пациенток показал, что статистически значимых различий между группами по данным сонографии не наблюдалось (p> 0,05) (Таблица 6.1.1).

Таблица 6.1.1 – Сравнительная характеристика исходных данных пациенток с полипами эндометрия в рандомизированных группах до начала лечения

| **Характеристики полипов** | **Комплексная терапия (n=33)** | **Традиционная хирургия (n=35)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Размеры полипов** | | | |
| Длина, мм, Me ($Q_1 – Q_3$) | 15 (12 – 17) | 15 (11 – 19) | 0,98 |
| Ширина, мм, Me ($Q_1 – Q_3$) | 12 (6 – 18) | 12 (6 – 17) | 0,95 |
| **Локализация полипа** | | | |
| Передняя стенка, n (%) | 4 (12,1%) | 5 (14,3%) | 0,842 |
| Задняя стенка, n (%) | 15 (45,5%) | 16 (45,7%) | 0,986 |
| Дно матки, n (%) | 11 (33,3%) | 11 (31,4%) | 0,869 |
| Боковые стенки, n (%) | 3 (9,1%) | 3 (8,6%) | 0,941 |

Примечание — статистически значимые различия не установлены ($p \geq 0,05$)

Для анализа эффективности и безопасности терапии через 12 месяцев после лечения с целью повторной оценки состояния полости матки проводилось контрольное экспертное УЗИ органов малого таза и пайпель-биопсия эндометрия с последующим стандартным морфологическим исследованием. Результаты анализа частоты повторного формирования полипов эндометрия через 12 месяцев после комплексной терапии просуммированы на Рисунке 6.1.1.

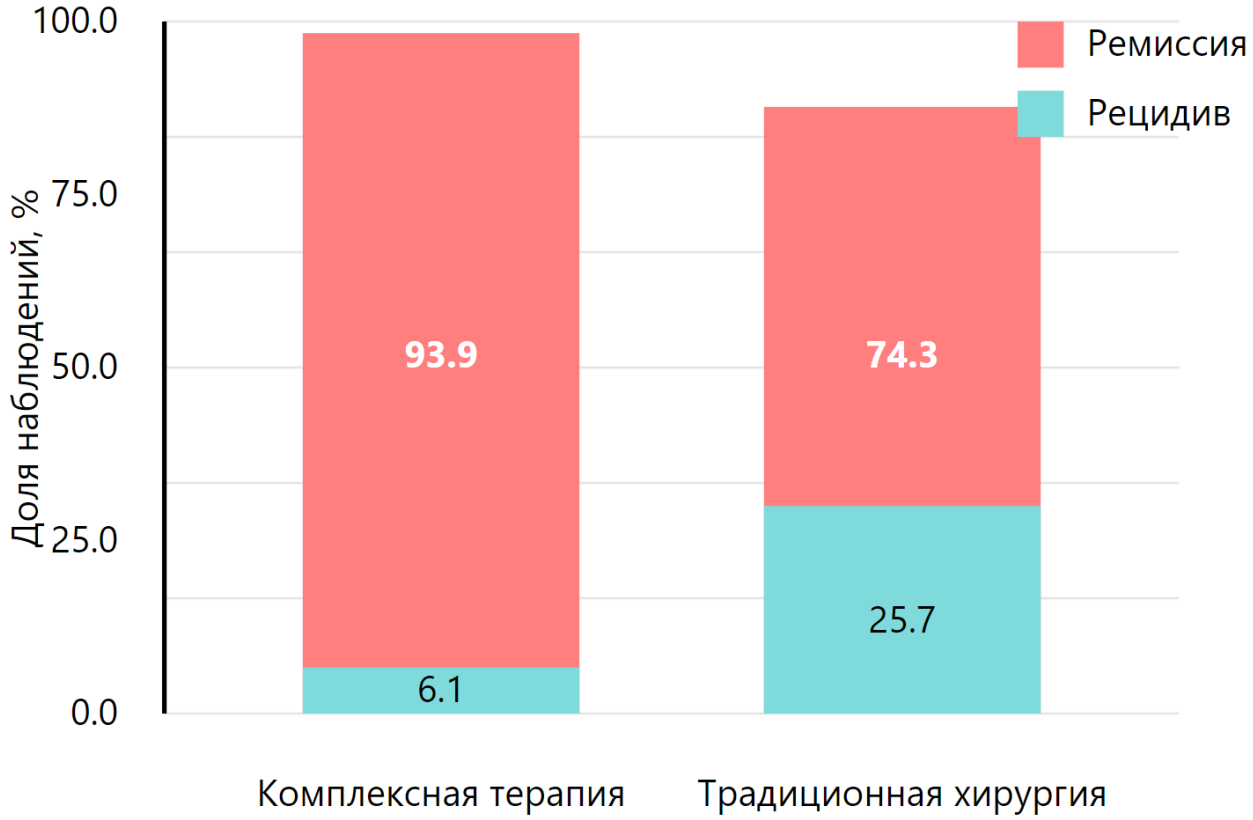


Рисунок 6.1.1 – Частота рецидивов полипов эндометрия в полости матки на основании данных сонографического исследования через 12 месяцев у пациенток изучаемой когорты

Как видно из данных, представленных на Рисунке 6.1.1, при сравнении частоты рецидива формирования полипов эндометрия у пациенток через 12 месяцев после лечения в зависимости от подгруппы, были установлены существенные различия (6,1% против 25,7%, p=0,046). Частота рецидива в группе комплексной терапии была ниже в 4,2 раза.

Частота рецидивов полипов эндометрия в полости матки на основании данных морфологического исследования через 12 месяцев у пациенток изучаемой когорты составила 6,1% в группе комплексной терапии, что в 4,2 раза ниже по сравнению с контрольной группой, где этот показатель достиг 25,7% (p=0,046).

Анализ эффективности комплексного лечения в различных возрастных группах показал наиболее выраженный эффект у пациенток моложе 35 лет, где снижение риска рецидива составило 22,2% (Таблица 6.2.2). В старшей возрастной

группе (старше 40 лет) эффективность метода сохранялась, однако была несколько ниже.

Таблица 6.2.2 – Анализ эффективности лечения в различных подгруппах пациенток через 12 месяцев наблюдения

| **Характеристики подгрупп** | **Частота рецидивов** | |
|---|---|---|
| | Комплексная терапия (n=33) | Традиционная хирургия (n=35) |
| **По возрасту** | | |
| До 35 лет | 0/8 (0%) | 2/9 (22,2%) |
| 35-40 лет | 1/14 (7,1%) | 4/15 (26,7%) |
| Старше 40 лет | 1/11 (9,1%) | 3/11 (27,3%) |
| **По локализации полипа** | | |
| Передняя стенка | 0/4 (0%) | 1/5 (20,0%) |
| Задняя стенка | 1/15 (6,7%) | 4/16 (25,0%) |
| Дно матки | 1/11 (9,1%) | 3/11 (27,3%) |
| Боковые стенки | 0/3 (0%) | 1/3 (33,3%) |
| **По размеру полипа** | | |
| 10-15 мм | 1/19 (5,3%) | 4/20 (20,0%) |
| Более 15 мм | 1/14 (7,1%) | 5/15 (33,3%) |
| **По количеству полипов** | | |
| Единичный | 1/25 (4,0%) | 6/26 (23,1%) |
| Множественные | 1/8 (12,5%) | 3/9 (33,3%) |

Примечание — *различия показателей статистически достоверны ($p < 0,05$)

При оценке влияния локализации полипов на эффективность лечения установлено, что комплексный метод демонстрирует значимое снижение частоты рецидивов при всех анатомических вариантах расположения полипов. Особенно

выраженный эффект наблюдался при локализации полипов на боковых стенках матки, где частота рецидивов снизилась на 33,3%. При расположении полипов на задней стенке матки также отмечено существенное снижение частоты рецидивов - на 18,3%, что подтверждает универсальность предложенного метода лечения независимо от топографии патологического процесса.

Размер полипов оказался значимым фактором в оценке эффективности лечения. При полипах размером более 15 мм комплексное лечение продемонстрировало максимальную эффективность со снижением частоты рецидивов на 26,2%. У пациенток с полипами размером 10-15 мм также наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов - на 14,7%, что указывает на высокую эффективность метода даже при меньших размерах патологического образования.

Анализ эффективности лечения в зависимости от количества полипов показал, что при единичных полипах комплексное лечение обеспечивало снижение частоты рецидивов на 19,1%. В случаях множественных полипов также наблюдался выраженный терапевтический эффект со снижением частоты рецидивов на 20,8% (Рисунок 6.1.2).

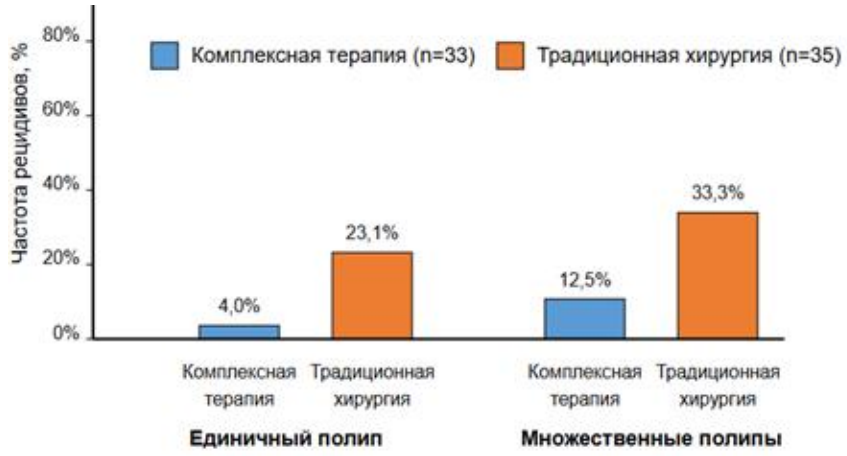


Рисунок 6.1.2 – Частота рецидивов полипов эндометрия в полости матки на основании данных сонографического исследования через 12 месяцев у пациенток изучаемой когорты

### 6.2 Лечение полипов эндометрия размером менее 10 мм без клинических проявлений

В настоящее проспективное сравнительное лечебный этап исследования были включены 74 пациентки с рецидивирующими полипами эндометрия менее 10 мм (код по МКБ-10: N84.0 Полип тела матки) и без клинических проявлений, диагностированными при контрольном ультразвуковом исследовании, а также хроническим эндометритом (код по МКБ-10: N71.1), верифицированным на основании морфологического исследования. Следует подчеркнуть, что пациентки изучаемой когорты-II на момент включения в исследование не предъявляли никаких жалоб, с нормальным ИМТ, без расстройств менструального ритма, не имели инфертильности и других факторов риска малигнизации.

Все пациентки были разделены на две подгруппы методом простой рандомизации. Основную подгруппу составили 38 пациенток, которым проводилось комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1), включающее консервативную терапию нестероидным противовоспалительным препаратом (диклофенак натрия в дозе 200 мг в форме ректальных суппозиториев, 1 раз в день в течение 7 дней с первого дня обращения) и курс электроимпульсной терапии, начиная с 6-го дня менструального цикла (№15 процедур). Подгруппа сравнения (n=36) находилась под динамическим наблюдением согласно клиническим рекомендациям AAGL и NFOG.

Электроимпульсная терапия проводилась на аппарате «BTL-4000-Premium-G» с использованием полостного и накожного электродов (размером 6х9 см). Методика включала регуляцию силы тока с планомерным увеличением до достижения пациенткой ощущений периодической безболезненной вибрации мышц передней брюшной стенки. Характеристики электроимпульсного воздействия:

- сила тока: 0-34 мА;
- частота: 0-200 Гц;
- ширина импульса: 200-500 мкс;
- частота дискретизации: не менее 20 образцов в секунду.

Процедура включала прямую и обратную электростимуляцию по 10 минут каждая (общая продолжительность сеанса - 20 минут). Курс лечения составил 15 ежедневных процедур.

Анализ исходных данных показал сопоставимость групп по основным социально-демографическим характеристикам. Средний возраст пациенток основной группы составил 39,453 ± 2,746 лет (95% ДИ 38,890 – 40,015), контрольной группы – 39,806 ± 4,213 лет (95% ДИ 38,952 – 40,659), статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

При анализе исходных характеристик полипов эндометрия у пациенток обеих групп было установлено, что группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам (Таблица 6.2.1).

Таблица 6.2.1 – Сравнительная характеристика исходных данных пациенток с полипами эндометрия в рандомизированных группах до начала лечения

| **Характеристики полипов** | **Комплексное лечение (n=38)** | **Выжидательная тактика (n=36)** | **p** |
|---|---|---|---|
| **Размеры полипов** | | | |
| Длина, мм, Me ($Q_1$ – $Q_3$) | 7 (5 – 9) | 7 (5 – 8) | 0,873 |
| Ширина, мм, Me ($Q_1$ – $Q_3$) | 5 (3 – 7) | 5 (3 – 6) | 0,912 |
| **Локализация полипа** | | | |
| Передняя стенка, n (%) | 5 (13,2) | 4 (11,1) | 0,784 |
| Задняя стенка, n (%) | 17 (44,7) | 16 (44,4) | 0,981 |
| Дно матки, n (%) | 13 (34,2) | 12 (33,3) | 0,938 |
| Боковые стенки, n (%) | 3 (7,9) | 4 (11,1) | 0,627 |

Примечание — статистически значимые различия не установлены (p ≥0,05)

Анализ размеров и локализации полипов эндометрия не выявил статистически значимых различий между группами (p>0,05). В обеих группах

преобладала локализация по задней стенке матки, реже полипы локализовались в области дна матки. Наименее распространенной была локализация на передней и боковых стенках. Размеры полипов в обеих группах соответствовали критериям включения в исследование и были сопоставимы между группами.

Через 12 месяцев после окончания терапии всем пациенткам была проведена оценка состояния полости матки с помощью экспертного трансвагинального УЗИ. Результаты лечения представлены в Таблице 6.2.2.

Таблица 6.2.2 – Результаты лечения через 12 месяцев наблюдения

| **Результат лечения** | **Комплексное лечение (n=38)** | **Выжидательная тактика (n=36)** | **p** |
|---|---|---|---|
| Полный регресс, n (%) | 27 (71,1) | 12 (33,3) | 0,003 |
| Уменьшение размера >50%, n (%) | 6 (15,8) | 8 (22,2) | 0,487 |
| Без существенной динамики*, n (%) | 5 (13,1) | 16 (44,5) | 0,002 |

*Уменьшение размера менее чем на 50% или отсутствие изменений

Примечание — *различия показателей статистически достоверны (p <0,05)

При анализе эффективности лечения установлено, что в группе комплексного лечения частота полного регресса полипов была в 2,2 раза выше, чем в группе выжидательной тактики (71,1% против 33,3%, p=0,003). Отношение шансов достижения полного регресса при использовании комплексного лечения составило 4,91 (95% ДИ 1,89-12,76).

Частота полного регресса полипов эндометрия в полости матки на основании данных УЗИ и морфологического исследования через 12 месяцев у пациенток изучаемой когорты была достоверно выше в группе комплексного лечения по сравнению с группой выжидательной тактики (71,1% против 33,3%, p=0,003), что

свидетельствует о значительном преимуществе активного терапевтического подхода.

При корреляционном анализе выявлена умеренная отрицательная связь между исходным размером полипа и вероятностью его полного регресса (r=-0,42, p=0,003, Рисунок 6.2.1).

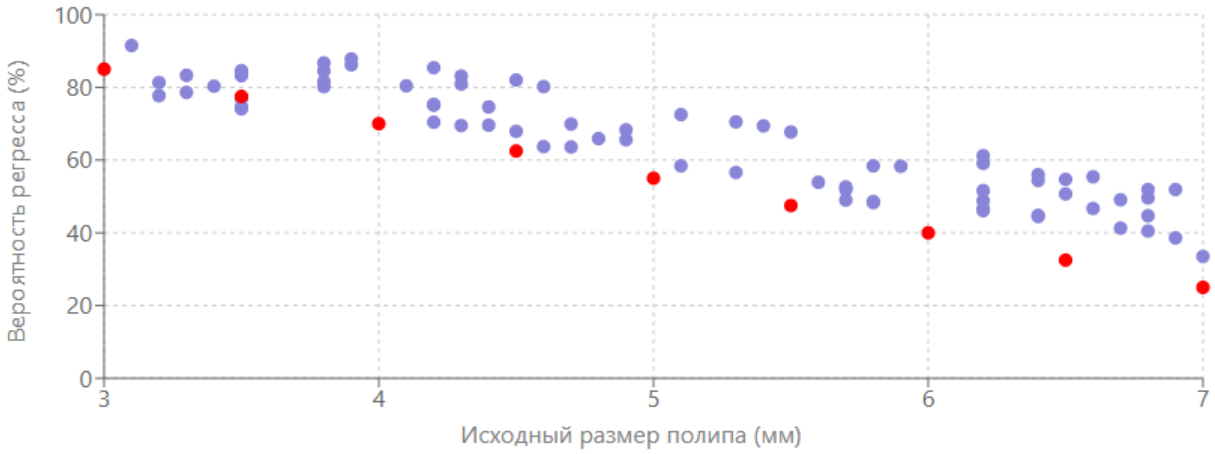


Рисунок 6.2.1 - Корреляция исходного размера полипа и вероятности регресса

Локализация полипа не оказывала статистически значимого влияния на результаты лечения (p=0,738).

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что независимыми предикторами успешного лечения являются: исходный размер полипа менее 7 мм (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,4-5,6; p=0,004) и использование комплексного лечения (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,9-12,8; p=0,001).

Оценка безопасности терапии не выявила значимых побочных эффектов или осложнений у пациенток обеих групп. Все пациентки группы комплексного лечения полностью завершили курс электроимпульсной терапии, случаев непереносимости процедур не зафиксировано.

Результаты анализа частоты регресса полипов эндометрия через 12 месяцев после комплексной терапии просуммированы на Рисунке 6.2.2.

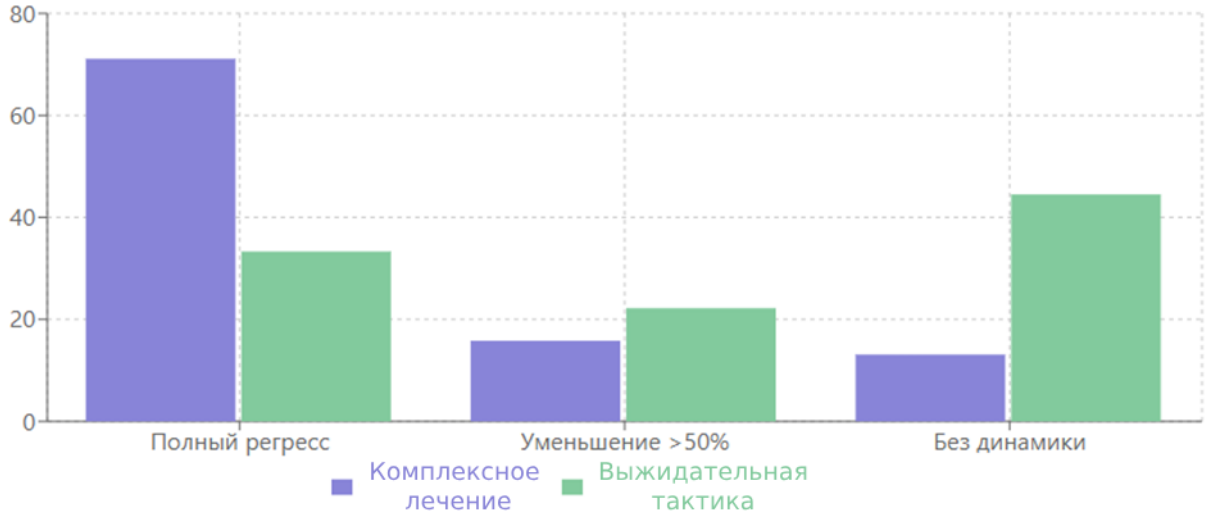


Рисунок 6.2.2 – Результаты лечения через 12 месяцев наблюдения

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую эффективность комплексного подхода к лечению рецидивирующих полипов эндометрия без клинических проявлений, что согласуется с современными представлениями о патогенетической взаимосвязи между полипами эндометрия и хроническим эндометритом. Полученная в нашем исследовании частота полного регресса полипов у пациенток, получивших комплексное лечение (71,1%) существенно превышает аналогичные показатели в сравнении с выжидательной тактикой (33,3%, p=0,003), что подтверждает преимущества комплексного лечебного подхода. Такие результаты особенно значимы в контексте современных исследований, демонстрирующих сложный патогенез данного заболевания и необходимость многокомпонентного терапевтического воздействия.

**Заключение**

Проведенное комплексное исследование анализа эффективности различных методов лечения полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, позволило разработать дифференцированный подход к ведению пациенток с данной нозологией в зависимости от размера полипов и наличия клинической симптоматики.

Результаты двух проспективных рандомизированных исследований убедительно продемонстрировали преимущества комплексного подхода как при

манифестных полипах размером более 10 мм, так и при полипах размером менее 10 мм без клинических проявлений. Это свидетельствует о патогенетической обоснованности предложенной терапевтической стратегии.

При симптомных полипах эндометрия размером более 10 мм комплексное лечение по оригинальному способу (RU №2822635 -C1), включающее хирургический этап (гистерорезектоскопическую полипэктомию), противовоспалительную терапию (диклофенак натрия 200 мг ректально, в течение 7 дней) и курс электроимпульсной терапии, позволило снизить частоту рецидивов в 4,2 раза по сравнению с традиционным хирургическим лечением. Особенно выраженный эффект наблюдался у пациенток моложе 35 лет и при полипах размером более 15 мм.

При бессимптомных полипах эндометрия размером менее 10 мм консервативный комплексный подход по оригинальному способу (RU №2822635 - C1), включающий противовоспалительную терапию и курс электроимпульсной терапии, продемонстрировал достоверно более высокую эффективность по сравнению с выжидательной тактикой. Частота полного регресса полипов составила 71,1% в группе комплексного лечения против 33,3% в группе наблюдения (p=0,003). Отношение шансов достижения полного регресса при использовании комплексного лечения составило 4,91 (95% ДИ 1,89-12,76).

Важным результатом исследования стало выявление предикторов успешности комплексной терапии бессимптомных полипов малого размера: исходный размер полипа менее 7 мм (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,4-5,6; p=0,004) и использование комплексного лечения (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,9-12,8; p=0,001), что может интегрироваться для оптимизации лечебной тактики в рутинной практике клинициста.

Анализ эффективности комплексного лечения в зависимости от локализации полипов показал его универсальность при всех анатомических вариантах расположения патологического процесса, с максимальным эффектом при локализации на боковых стенках матки. Это указывает на системное воздействие предложенной терапии на эндометрий.

Патогенетическая обоснованность разработанного комплексного подхода заключается в многоуровневом воздействии на основные звенья формирования и прогрессирования полипов эндометрия при хроническом эндометрите:

- радикальное устранение анатомического субстрата/патологического очага (при симптомных полипах);
- подавление выраженности воспалительного процесса с помощью НПВП, блокирующих синтез простагландинов;
- улучшение микроциркуляции и трофики тканей эндометрия посредством электроимпульсной терапии;
- индукция механизмов саногенеза и стимуляция процессов физиологической регенерации эндометрия.

Результаты исследования подтверждают важность дифференцированного подхода к выбору тактики ведения пациенток с полипами эндометрия в зависимости от их размера и клинической манифестации. При полипах малого размера (до 10мм) и без клинических проявлений возможно эффективное консервативное лечение, позволяющее избежать инвазивного вмешательства, что особенно актуально для пациенток, планирующих беременность. При клинически манифестных полипах большого/крупного размера (более 10 мм) необходим комплексный подход с включением хирургического этапа и последующей противовоспалительной и физиотерапевтической поддержки для профилактики рецидивов.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют оптимизировать подходы к лечению полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, что способствует повышению эффективности терапии, снижению частоты рецидивов и инвазивных вмешательств, а также созданию благоприятных условий для восстановления репродуктивной функции.

# ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндометриальные полипы представляют собой распространенное гинекологическое заболевание, которое может значительно негативно влиять на репродуктивное здоровье женщин. Согласно данным литературы, одной из ключевых проблем после хирургического лечения эндометриальных полипов является их рецидивирование [95, 150]. В когортном исследовании, проведенном Paradisi и соавт., включающем 282 женщины, перенесшие резектоскопическую хирургию, общая частота рецидивов ПЭ составила 13,3% в течение среднего периода наблюдения 26,3 месяцев [121]. Примечательно, что исследования указывают на значимую связь между различными факторами риска и частотой рецидивирования эндометриальных полипов.

Ludwin и соавт. [95] рассмотрели различные хирургические подходы к удалению полипов и подчеркнули важность гистероскопических методик. Их результаты подтверждают мнение, что резектоскопическая хирургия эффективна в лечении эндометриальных полипов, в сравнении со слепым кюретажом, при сохранении относительно низкой частоты осложнений. Однако, следует подчеркнуть, что долгосрочные результаты в отношении частоты рецидивов остаются недостаточно изученными для различных хирургических техник [81, 133].

Wang и Huang [150] представили детальный обзор методов хирургического лечения, адаптированных для эндометриальных полипов, но не смогли предоставить надежные статистические данные о частоте рецидивов, что указывает на необходимость более обширных исследований для формулирования окончательных выводов. Они отметили, что традиционные методы хирургического лечения, если они не выполняются с пониманием возможных патологических особенностей полипов, могут привести к неудовлетворительным результатам в отношении рецидивов.

Используемые методы хирургического вмешательства также играют важную роль в определении частоты рецидивов. Исследования подчеркивают различия в

рецидивировании, связанные с конкретными гистероскопическими методиками, однако сравнительный анализ в отношении долгосрочных результатов остается скудным [68]. Отмечается, что гистероскопическая полипэктомия, как правило, достигает благоприятных результатов, но требуется дополнительное изучение факторов, влияющих на рецидивирование.

Особый интерес представляет роль хронического эндометрита в патогенезе и рецидивировании эндометриальных полипов. Современные исследования демонстрируют значимую связь между хроническим воспалением эндометрия и формированием полипов [21, 34, 39, 114]. Vitagliano и соавт. [39] предполагают возможную смену парадигмы в понимании патофизиологии эндометриальных полипов у женщин пременопаузального возраста, где хронический эндометрит вносит ключевую роль в их возникновении и рецидивировании.

Совокупные данные из этих исследований позволяют предположить, что, хотя гистероскопическая резекция является эффективным первичным лечением эндометриальных полипов, частоту рецидивов нельзя игнорировать. Действительно, клиническая бдительность через регулярное наблюдение (в рамках сонографического мониторинга) и адаптированные варианты лечения представляются решающими для снижения рисков, связанных с рецидивированием болезни.

Результаты нашего исследования позволили выявить значимые клинико-анамнестические факторы риска рецидивов полипов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Наиболее высокий риск рецидивирования был связан с морфологически верифицированным хроническим эндометритом в анамнезе (ОШ=4,56; 95% ДИ: 1,76–11,77). Данный фактор демонстрирует более чем четырехкратное увеличение вероятности рецидива полипов, что свидетельствует о ключевой роли воспалительного компонента в патогенезе рецидивирующих полипов эндометрия.

Вторым по значимости фактором риска было отсутствие беременности в анамнезе (ОШ=3,61; 95% ДИ: 1,60–8,19), что указывает на взаимосвязь между рецидивами полипов и нуллипаритетом. Эти данные согласуются с

исследованиями, указывающими на связь между бесплодием и формированием полипов эндометрия [81, 112].

Нами было установлено, что синдром поликистозных яичников также продемонстрировал высокую корреляцию с рецидивами полипов (ОШ=3,02; 95% ДИ: 1,57–5,83). Это подтверждает данные литературы о том, что гормональный дисбаланс, характерный для СПЯ, служит значимым фактором риска развития и рецидивирования эндометриальных полипов [109]. Более того, мы полагаем, что хроническая ановуляция с неконтролируемой стимуляцией эндометрия эстрогенами в сочетании с инсулинорезистентностью создает благоприятную среду для пролиферативных процессов в эндометрии.

В ходе настоящего исследования нами было установлено, что неоднократные раздельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала также были ассоциированы с повышенным риском рецидивирования (ОШ=2,55; 95% ДИ: 1,32–4,93). Это может быть обусловлено как травматизацией эндометрия, так и неполным удалением патологической ткани- без визуального контроля (гистероскопии) в ходе данных вмешательств.

Метаболические нарушения также оказались значимыми предикторами рецидивов: ожирение и избыточная масса тела (ОШ=2,32; 95% ДИ: 1,15–4,68) и сахарный диабет 2 типа (ОШ=2,26; 95% ДИ: 1,08–4,72). Данные результаты согласуются с исследованием Onalan и соавт. [47], в котором индекс массы тела был идентифицирован как независимый фактор риска развития эндометриальных полипов. Метаболические нарушения в виде ожирения, избыточной массы тела и сахарного диабета 2 типа также являются важными предикторами рецидивирования ПЭ. Механизм этой ассоциации может быть связан с нарушением стероидного гомеостаза при ожирении. У женщин с ожирением наблюдается повышенный уровень циркулирующего эстрогена вследствие периферической конверсии андрогенов в эстрогены в жировой ткани, что стимулирует эндометрий к патологической пролиферации [47, 65, 68, 87, 154]. Кроме того, ожирение ассоциировано с хроническим воспалением низкой интенсивности, которое может

способствовать развитию и персистенции воспалительных изменений в эндометрии [28, 97, 110].

Сахарный диабет 2 типа, также выявленный в нашем исследовании как фактор риска рецидивирования полипов эндометрия, может реализовывать свое действие через инсулинорезистентность и гиперинсулинемию [68]. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF) стимулируют пролиферацию клеток эндометрия и могут способствовать формированию и рецидивированию полипов. Кроме того, сахарный диабет ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и нарушением ангиогенеза, что может влиять на васкуляризацию эндометрия и формирование патологических очагов роста.

Наконец, хирургические аборты в анамнезе также увеличивали вероятность рецидивов (ОШ=2,19; 95% ДИ: 1,21–3,96), что может быть связано с травматизацией эндометрия и формированием очагов хронического воспаления.

Полученные результаты позволяют глубже понять патофизиологию рецидивирования полипов эндометрия и имеют важное клиническое значение. Выявление хронического эндометрита как ведущего фактора риска рецидивирования полипов подтверждает современные представления о значимой роли воспалительного компонента в патогенезе данной нозологии [21, 34, 39, 114].

Наше исследование выявило тесную взаимосвязь между хроническим эндометритом и рецидивирующими полипами эндометрия, что согласуется с работой Vitagliano и соавт. [39], которые предположили смену парадигмы в понимании патофизиологии эндометриальных полипов. В частности, их исследование показало значимую связь между хроническим эндометритом и формированием полипов эндометрия у женщин в пременопаузе. Аналогичные результаты были получены Liu и соавт. [34], которые обнаружили, что до 56,8% пациенток с эндометриальными полипами имели гистологические признаки хронического эндометрита.

Отсутствие беременности как значимый фактор риска рецидивирования полипов эндометрия может быть связан с отсутствием защитного эффекта беременности и родов на эндометрий. Беременность и роды способствуют

циклическому обновлению эндометрия, что может снижать вероятность формирования патологических очагов пролиферации [111]. Кроме того, нуллипаритет может быть вторичным признаком эндометриальной дисфункции, которая лежит в основе как бесплодия, так и формирования полипов.

Выявленная в нашем исследовании связь между СПЯ и рецидивирующими полипами эндометрия (ОШ=3,02) согласуется с данными Elfayomy и Soliman [68], которые обнаружили, что у женщин с указанной нозологией распространенность премалигнантных или канцерогенных полипов выше, чем у женщин без такого (ОР 4,61; 95% ДИ: 1,9–27). Основными механизмами этой связи являются хроническая ановуляция с неконтролируемой стимуляцией эндометрия эстрогенами, гиперинсулинемия и гиперандрогенизм, которые создают благоприятную среду для патологической пролиферации эндометрия с формированием экзофитных новообразований [68].

Интересно отметить, что как неоднократные раздельные диагностические выскабливания, так и хирургические аборты являются значимыми факторами риска рецидивирования полипов. Это подтверждает гипотезу о том, что травматизация эндометрия может способствовать формированию и рецидивированию ПЭ. Механическое повреждение эндометрия может приводить к нарушению локальных механизмов регуляции тканевого гомеостаза, что создает условия для аномальной пролиферации и формирования ПЭ [40, 49, 50, 61, 74, 98, 99].

Выявленные нами факторы риска согласуются с результатами исследования Yang и соавт. [91], которые показали, что наличие большего количества эндометриальных полипов и более длительная продолжительность наблюдения значительно связаны с повышенным риском послеоперационного рецидивирования полипов. В их исследовании 43% женщин имели рецидив полипов после гистероскопической полипэктомии, что подчеркивает актуальность проблемы рецидивирования.

Таким образом, выявленные клинико-анамнестические факторы риска рецидивирования ПЭ отражают многофакторную природу данной нозологии, в которой воспалительный, гормональный и метаболический компоненты играют

ключевую роль. Понимание этих механизмов имеет важное значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения рецидивирующих ПЭ у женщин репродуктивного возраста.

В нашем исследовании выявлены статистически значимые патоморфологические различия между впервые выявленными и рецидивирующими ПЭ. При рецидивирующих полипах значительно чаще наблюдались: коллагеновые «завихрения» вокруг желез (в 3,1 раза, p=0,008), фиброз стромы (в 2,6 раза, p=0,017), склероз стенок спиральных артерий (в 1,8 раза, p=0,018) и гиалиноз стенок сосудов (в 2,5 раза, p<0,001). Эти изменения указывают на усиление фиброзных процессов и нарушение кровоснабжения при рецидивирующей форме заболевания.

Согласно полученным данным, рецидивирующие полипы эндометрия отличаются значимо более высокой (p<0,001) экспрессией маркеров хронического воспаления в строме эндометрия: CD4+ [9,00 усл.ед. (8,00-10,00) против 5,00 усл.ед. (5,00-6,00)], CD8+ [6,00 усл.ед. (5,00-6,00) против 3,00 усл.ед. (3,00-4,00)], CD138+ [6,00 усл.ед. (5,00-6,00) против 2,00 усл.ед. (2,00-2,00)], CD20+ [2,00 усл.ед. (1,00-2,25) против 2,00 усл.ед. (1,00-2,00)] по сравнению с впервые выявленными. Аналогичная тенденция наблюдается в ткани полипа: CD4+ [11,00 усл.ед. (11,00-12,00) против 7,00 усл.ед. (6,00-7,25)], CD8+ [7,00 усл.ед. (7,00-8,00) против 4,00 усл.ед. (4,00-5,00)], CD138+ [7,00 усл.ед. (7,00-8,00) против 3,00 усл.ед. (2,00-3,00)], CD20+ [2,00 усл.ед. (1,00-3,00) против 2,00 усл.ед. (1,00-2,00)], что свидетельствует о связи персистирующего воспалительного процесса с рецидивирующими ПЭ.

Следует отметить, что точные причины возникновения ПЭ не установлены, предполагается, что хроническое воспаление эндометрия может приводить к их появлению [109]. Для хронического эндометрита (ХЭ) характерно утолщение стенок сосудов, сходное с изменениями кровеносных сосудов в самих эндометриальных полипах [132]. Кроме того, при ХЭ повышена экспрессия факторов, регулирующих клеточный рост и гибель – TGF-β1, VEGF, белков P63, P73, BAX. Это свидетельствует о преобладании процессов пролиферации и

подавлении апоптоза, что потенциально может способствовать развитию ПЭ и их рецидивам [105].

ХЭ — это хроническое воспаление базального компартмента эндометрия с инфильтрацией его ткани плазмоцитами [39, 55]. Заболевание чаще протекает бессимптомно, либо дает неспецифические клинические проявления – нарушения менструального цикла, тазовые боли, диспареунию, бели, а также может приводить к бесплодию или привычному невынашиванию. Подобная клиническая характерна в том числе и для некоторых пациенток с ПЭ [70]. В настоящее время наиболее надежным методом диагностики ХЭ является иммуногистохимическое выявление плазмацитарного маркера CD138 [105, 156].

Частота сочетания ХЭ и ПЭ активно изучается в репродуктивной медицине. По данным обзорных исследований, ХЭ обнаруживается более чем у половины пациенток с ПЭ [109]. Предполагается, что ХЭ и ПЭ могут быть последовательными этапами единого патологического процесса на фоне хронического, аномального и персиситрующего воспаления [63, 132]. Сходство нарушений микробиома полости матки при ХЭ и полипах эндометрия также подтверждает общность этиологии этих состояний [82, 86, 109]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время доступные научные данные демонстрируют тесную патогенетическую связь между полипозной трансформацией эндометрия и ХЭ [27, 82, 86, 109, 157].

Этиопатогенез ПЭ долгое время рассматривался как результат нарушения рецепции ткани эндометрия к эстрогенам [139]. Однако некоторые ПЭ часто рецидивируют даже после надлежащей гормональной терапии, что указывает на то, что в этиологии ПЭ задействованы и другие факторы. Аккумулируется все больше доказательств в пользу того, что воспалительный компонент в патогенезе полипозной трансформации следует рассматривать по крайней мере у некоторых подтипов ПЭ [39, 89]. Классические факторы, связанные с воспалением, включая NF-kB, IFN-γ и IL-17 [76, 141, 151], активируются в полипах наряду с изменениями сосудов, вторичными также и по отношению к эндометриту [86]. Локальные нарушения в клеточной иммунной среде, наблюдаемые при ПЭ, такие как,

избыточная активность тучных клеток и повышенная экспрессия c-Kit, также свидетельствуют о том, что ПЭ являются следствием персистенции локального воспалительного процесса [126, 158]. В последнее время исследователями высказывается предположение, что у женщин с ПЭ выше вероятность встретить ХЭ, в сравнении с пациентками без ПЭ [35].

Полученные результаты подтверждают гипотезу о тесной патогенетической связи между развитием ХЭ и рецидивированием эндометриальных полипов после хирургического лечения. Повышенная экспрессия маркеров В-лимфоцитов и плазматических клеток (CD20 и CD138), а также наличие выраженных признаков фиброзно-склеротической трансформации эндометрия могут рассматриваться в качестве предикторов рецидивирующего течения болезни.

Результаты нашего исследования демонстрируют значимые изменения экспрессии CD31 и CD56 в патологически измененных тканях эндометрия, что указывает на существенную роль нарушений ангиогенеза и иммунорегуляции в патогенезе рецидивирующих ПЭ.

Выявленное значимое повышение экспрессии CD31, как в строме эндометрия [22,00 усл.ед. (21,00-24,00) против 13,00 усл.ед. (11,00-13,00), $p<0,001$], так и в ткани полипа [29,00 усл.ед. (27,00-30,00) против 15,50 усл.ед. (14,00-17,00), $p<0,001$] согласуется с данными Miranda и соавт., которые установили повышенную экспрессию CD31 в образцах полипов эндометрия даже у женщин в постменопаузе, особенно у тех, кто получал тамоксифен [72]. Данный факт подтверждает гипотезу о том, что аномальный ангиогенез является ключевым фактором в формировании и рецидивирования ПЭ.

Механизмы, лежащие в основе патологической васкуляризации, выявленной в нашем исследовании, могут быть связаны с активностью матриксных металлопротеиназ (ММП), продуцируемых эндотелиальными клетками эндометрия, что было продемонстрировано в исследовании Maoga J.B. с соавт. (2023) [33]. Современные данные подтверждают ключевую роль мембранных металлопротеиназ (MT-MMPs) в формировании капиллярных трубок

эндометриальными микрососудистыми эндотелиальными клетками и в развитии патологического ангиогенеза [51, 101, 102].

Наблюдаемое повышение экспрессии CD31 согласуется также с данными Liu M. и соавт., которые в экспериментальной модели продемонстрировали, что PECAM-1 (CD31) является надежным индикатором ангиогенных процессов при реваскуляризации эндометриальных очагов [137]. Выраженное увеличение количества сосудов, экспрессирующих CD31, может отражать аномальные процессы реваскуляризации, характерные для полипов эндометрия, особенно при их рецидивирующем течении [4, 23, 45].

Значимое снижение экспрессии CD56 как в строме эндометрия [2,00 усл.ед. (2,00-2,00) против 4,00 усл.ед. (4,00-4,00), $p<0,001$], так и в ткани полипа [3,00 усл.ед. (2,00-3,00) против 5,00 усл.ед. (5,00-6,00), $p<0,001$] может свидетельствовать о нарушении естественного киллерного звена иммунитета, что может быть одним из механизмов, способствующих рецидивированию ПЭ.

Исследования показали, что CD56-положительные NK-клетки вносят важную роль в формировании антитуморального иммунитета, а их присутствие в третичных лимфоидных структурах может способствовать более благоприятному прогнозу [131]. Снижение экспрессии CD56 в нашем исследовании может указывать на ослабление/снижение механизмов иммунологического надзора, что в свою очередь может способствовать прогрессированию патологических процессов в эндометрии.

Обнаруженная нами обратная связь между повышением экспрессии CD31 и снижением экспрессии CD56 указывает на комплексный характер патогенеза рецидивирующих ПЭ, где нарушения ангиогенеза и иммунной регуляции взаимно потенцируют друг друга.

Возможно, что повышенная экспрессия CD31 и сопутствующая патологическая васкуляризация создают микросреду, неблагоприятную для функционирования CD56-положительных клеток, что ведет к снижению их представительства в ткани полипа. В то же время, уменьшение количества CD56-положительных клеток может способствовать дальнейшему прогрессированию

патологического ангиогенеза из-за ослабления контроля за пролиферацией эндотелиальных клеток.

Проведенное нами исследование позволило выявить наиболее информативные гистероскопические критерии, ассоциированные с рецидивирующими ПЭ. Полученные данные демонстрируют высокую диагностическую значимость ряда гистероскопических признаков и их потенциальную прогностическую ценность.

Статистический анализ показал, что наиболее информативными гистероскопическими критериями рецидивирующих полипов эндометрия являются: аномальная васкуляризация (ОШ - 5,394; 95% ДИ - 2,221 – 13,100), проявляющаяся диффузной гиперемией (ОШ - 5,413; 95% ДИ - 2,332 – 12,561); микрополипозом (ОШ - 4,859; 95% ДИ - 1,878 – 12,575), отеком стромы эндометрия (ОШ - 3,077; 95% ДИ - 1,148 - 8,264) и широким основанием полипа (ОШ - 2,060; 95% ДИ - 1,103 – 3,850).

Наши результаты согласуются с данными систематического обзора Tsonis и соавт., которые выявили, что микрополипы и эндометриальная гиперемия (как диффузная, так и очаговая) являются надежными признаками ХЭ – состояния, часто сопутствующего рецидивирующим ПЭ [78]. Авторы указывают, что эти гистероскопические находки имеют высокую диагностическую ценность и должны учитываться при обследовании женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом, что подтверждается и нашими данными о значимой роли микрополипоза (ОШ - 4,859) как предиктора рецидивирующего течения ПЭ.

Выявленная нами аномальная васкуляризация с диффузной гиперемией, имеющая наибольшую диагностическую значимость (ОШ - 5,413), отражает патологические изменения в васкулогенезе и подтверждает данные, полученные при иммуногистохимическом исследовании, где была выявлена повышенная экспрессия CD31 в ткани полипа. Это согласуется с патофизиологическими механизмами формирования ПЭ, в основе которых лежит аберрантный ангиогенез.

Высокие показатели отношения шансов для выявленных критериев свидетельствуют об их значительной прогностической ценности. Аномальная

васкуляризация с диффузной гиперемией (ОШ - 5,413) и микрополипоз эндометрия (ОШ - 4,859) имеют наибольшую ассоциацию с риском рецидивирования полипов. Эти данные могут использоваться для стратификации пациенток по группам риска (высокий или низкий) и персонализации тактики послеоперационного ведения.

Отек стромы (ОШ - 3,077) и широкое основание полипа (ОШ - 2,060), хотя и имеют меньшую прогностическую значимость, тем не менее являются статистически достоверными предикторами рецидивирования ПЭ. Эти признаки могут отражать нарушения тканевого гомеостаза и структурные изменения в матриксе эндометрия, способствующие повторному формированию ПЭ.

Полученные результаты подчеркивают преимущества гистероскопии как метода диагностики и прогнозирования течения ПЭ. Данное исследование демонстрирует, что гистероскопия позволяет не только визуализировать сам полип, но и оценить его качественные характеристики, имеющие прогностическую ценность в определении течения заболевания.

Эти данные согласуются с выводами American College of Obstetricians and Gynecologists (2024) [32] и Libretti A. с соавт. (2023) [108], отметивших значимость гистероскопии для оценки состояния эндометрия в контексте предоперационной подготовки перед полипэктомией. Современные исследования подтверждают, что офисная гистероскопия является золотым стандартом диагностики эндометриальных полипов с высокой точностью [57, 88, 113, 124, 129].

Кроме того, наши результаты дополняют данные ACOG (2023) [32] и Vitale S.G. с соавт. (2021) [71] о преимуществах гистероскопических методик в диагностике и лечении внутриматочной нозологии. Современные исследования подтверждают высокую эффективность концепции "see-and-treat" и минимально инвазивного подхода при лечении внутриматочной патологии [77, 80, 85, 107, 113, 125, 130, 142].

Выявленные гистероскопические критерии рецидивирующих ПЭ представляют собой ценные диагностические и прогностические маркеры. Аномальная васкуляризация с диффузной гиперемией, микрополипоз, отек стромы и широкое основание полипа являются статистически значимыми предикторами

рецидивирования. Включение этих критериев в алгоритмы обследования пациенток с ПЭ может способствовать своевременному выявлению групп повышенного риска для рецидивирующего течения и оптимизации тактики лечения и послеоперационного наблюдения.

ПЭ часто приводят к нарушениям менструального цикла, бесплодию и привычному невынашиванию [104, 109, 127]. «Золотым стандартом» лечения ПЭ в настоящее время считается гистерорезектоскопия [31, 127]. Однако частота рецидивов через 12 месяцев после полипэктомии достигает до 43% [56, 151]. Факторы риска рецидивирования ПЭ после полипэктомии до конца не ясны. Из известных факторов риска – количество ПЭ и предыдущее оперативное лечение - практически не поддаются коррекции, поэтому необходимо изучение потенциальной роли модифицируемых факторов, таких как: ХЭ. Учитывая участие ХЭ в формировании ПЭ, логично предположить, что сохраняющийся или персистирующий воспалительный процесс после полипэктомии может способствовать рецидивам заболевания.

Наше исследование демонстрирует эффективность дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивирующих ПЭ, ассоциированных с ХЭ. Полученные результаты свидетельствуют о значимом преимуществе разработанного алгоритма перед традиционными технологиями ведения данной категории пациенток.

Небезынтересным оказались данные, полученные в ходе настоящего исследования о том, что при клинически манифестных полипах использование комплексной стратегии, включающей гистерорезектоскопическую полипэктомию, противовоспалительную и последующую электроимпульсную терапию, позволило снизить частоту рецидивов в 4,2 раза (6,1% против 25,7%, p=0,046) в течение 12 месяцев наблюдения. Данный результат согласуется с выводами Vahdat и соавт., которые в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали, что комплексная терапия значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с изолированной полипэктомией (4,3% против 19,1%) [79].

Наблюдаемый эффект может быть обусловлен комплексным воздействием на различные звенья патогенеза рецидивирующих ПЭ. Противовоспалительная терапия направлена на подавление выраженности воспалительного процесса в эндометрии, что подтверждается работами Tsonis и соавт., которые указывали на связь персистирующего ХЭ с формированием полипов [78]. Гистерорезектоскопическая полипэктомия обеспечивает радикальное удаление экзофитного образования/патологического очага, а последующая электроимпульсная терапия способствует индукции собственных ресурсов саногенеза, нормализации тканевого гомеостаза и оптимальной регенерации эндометрия.

Особого внимания заслуживают результаты, полученные в группе пациенток с полипами менее 10 мм и без клинических проявлений. В этой категории использование комплексной терапии повысило частоту достижения полного морфологического регресса в 2,2 раза (71,1% против 33,3%, p=0,003) по сравнению с тактикой динамического наблюдения. Эти данные представляют значительный клинический интерес, поскольку демонстрируют возможность консервативного разрешения/регресса ПЭ малого размера, ассоциированных с хроническим эндометритом- без хирургического вмешательства.

Наши результаты соотносятся с данными систематических обзоров Romero и соавт. [123] и Dominick и соавт. [66], которые выявили эффективность комлексной терапии в профилактике формирования de nova ПЭ.

Эффективность разработанного нами алгоритма дифференцированного подхода может быть объяснена воздействием на ключевые патогенетические механизмы формирования и рецидивирования ПЭ, выявленные в ходе нашего исследования [53, 54, 93, 150].

Комплексная противовоспалительная терапия, предположительно, способствует нормализации/регуляции локального иммунологического статуса эндометрия. Электроимпульсная терапия может оказывать модулирующее влияние на процессы ангиогенеза, способствуя восстановлению нормальной васкуляризации эндометрия.

Значимым аспектом нашего исследования является обоснование дифференцированного подхода к ведению пациенток с рецидивирующими ПЭ с учетом их размера, клинической симптоматики и сопутствующего ХЭ. Этот подход согласуется с современными тенденциями в гинекологии, направленными на персонализацию терапии и минимизацию инвазивных вмешательств при отсутствии императивных клинических показаний.

Wortman в своем исследовании подчеркивал преимущества тактики "see-and-treat" при гистероскопии для лечения эндометриальных полипов [155], однако наш алгоритм идет дальше, предлагая возможность комплекного ведения пациенток с бессимптомными полипами малого размера (до 10мм), что позволяет избежать повторных/необоснованных хирургических вмешательств в ряде клинических ситуаций.

Разработанный нами алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивирующих ПЭ, ассоциированных с ХЭ, демонстрирует значимые преимущества перед традиционными технологиями (изолированной гистероскопической полипэктомией) ведения пациенток изучаемой когорты. Внедрение этого алгоритма в клиническую практику может способствовать снижению частоты рецидивов, уменьшению количества повторных/необоснованных хирургических вмешательств и улучшению репродуктивной функции и качества жизни пациенток.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность полипов эндометрия среди женской популяции достигает 34,9%, что свидетельствует о высокой медико-социальной значимости проблемы. Клиническая важность полипов эндометрия определяется не только их вкладом в структуру аномальных маточных, обильных менструальных и межменструальных кровотечений, но и их влиянием на репродуктивную функцию, а также риском злокачественной трансформации.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении полипов эндометрия с помощью различных гистероскопических методик, частота рецидивов остается значительно высокой и может достигать до 43%, в течение 12 месяцев, после хирургического вмешательства. Это указывает на необходимость углубленного изучения патогенетических механизмов, предрасполагающих факторов и разработки эффективных стратегий профилактики рецидивирующего течения болезни.

Проведенное нами комплексное исследование позволило выявить значимые клинико-анамнестические факторы риска рецидивов ПЭ у пациенток репродуктивного возраста. Ведущими предикторами рецидивирующего течения заболевания являются: морфологически верифицированный хронический эндометрит и отсутствие беременности в анамнезе, синдром поликистозных яичников, неоднократные раздельные диагностические выскабливания, ожирение и избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа и хирургические аборты в анамнезе.

Впервые выявлены и патоморфологические особенности рецидивирующих полипов эндометрия, которые характеризуются более выраженными фиброзно-склеротическими изменениями: коллагеновыми «завихрениями» вокруг желез, фиброзом стромы, склерозом стенок спиральных артерий и гиалинозом стенок сосудов. Установлено, что рецидивирующие полипы эндометрия сопровождаются значимо более высокой экспрессией маркеров хронического воспаления как в строме эндометрия, так и в ткани полипа.

Выявлены патогенетические механизмы рецидивирования, связанные с нарушением ангиогенеза и иммунорегуляции в патологически измененных тканях.

Данные изменения отражают комплексный характер патогенеза, где нарушения ангиогенеза и иммунной дисрегуляции взаимно потенцируют друг друга.

Определены наиболее информативные гистероскопические критерии рецидивирующих полипов эндометрия: аномальная васкуляризация с диффузной гиперемией, микрополипоз, отек стромы и широкое основание полипа. Эти признаки имеют высокую диагностическую значимость и могут использоваться в качестве предикторов рецидивирования.

На основании полученных результатов разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивирующих полипов эндометрия.

Таким образом, исследование вносит существенный вклад в понимание патогенеза рецидивирующих полипов эндометрия и обосновывает эффективность дифференцированного подхода к их лечению и профилактике. Внедрение разработанного алгоритма в клиническую практику способствует снижению частоты рецидивов, уменьшению количества повторных/необоснованных хирургических вмешательств пациенток с данной нозологией.

Исследование позволило сделать следующие **выводы:**

1. Клинико-анамнестическими факторами риска рецидивов полипа эндометрия в репродуктивном возрасте являются: перенесенный ранее морфологически верифицированный хронический эндометрит (ОШ = 4,56; 95% ДИ: 1,76–11,77), отсутствие беременности в анамнезе (ОШ = 3,61; 95% ДИ: 1,60–8,19), синдром поликистозных яичников (ОШ = 3,02; 95% ДИ: 1,57–5,83), неоднократные раздельные диагностические выскабливания слизистой тела матки и цервикального канала (ОШ = 2,55; 95% ДИ: 1,32–4,93), ИМТ ≥ 25кг/м2 (ОШ = 2,32; 95% ДИ: 1,15–4,68), сахарный диабет 2 типа (ОШ = 2,26; 95% ДИ: 1,08–4,72), хирургические аборты (ОШ = 2,19; 95% ДИ: 1,21–3,96), аномальные маточные кровотечения (ОШ = 2,14; 95% ДИ: 1,14–4,03).

2. Информативными ($p<0,05$) гистероскопическими критериями рецидивов полипа эндометрия являются: диффузная гиперемия (ОШ = 5,41; 95% ДИ: 2,33–12,56), аномальная васкуляризация (ОШ = 5,39; 95% ДИ: 2,22–13,10), микрополипы

(ОШ = 4,85; 95% ДИ: 1,87–12,57), отек стромы эндометрия (ОШ = 3,07; 95% ДИ: 1,14 - 8,26) и широкое основание полипа (ОШ = 2,06; 95% ДИ: 1,10–3,85).

3. Полип эндометрия при его рецидиве по сравнению с впервые выявленным отличается значимо более высокой ($p<0,001$) экспрессией в строме эндометрия маркеров хронического воспаления: CD4+ [9,00 усл.ед. (8,00-10,00) против 5,00 усл.ед. (5,00-6,00)], CD8+ [6,00 усл.ед. (5,00-6,00) против 3,00 усл.ед. (3,00-4,00)], CD138+ [6,00 усл.ед. (5,00-6,00) против 2,00 усл.ед. (2,00-2,00)] и CD20+ [2,00 усл.ед. (1,00-2,25) против 2,00 усл.ед. (1,00-2,00)]. Аналогичная закономерность наблюдается и в ткани полипа: CD4+ [11,00 усл.ед. (11,00-12,00) против 7,00 усл.ед. (6,00-7,25)], CD8+ [7,00 усл.ед. (7,00-8,00) против 4,00 усл.ед. (4,00-5,00)], CD138+ [7,00 усл.ед. (7,00-8,00) против 3,00 усл.ед. (2,00-3,00)], CD20+ [2,00 усл.ед. (1,00-3,00) против 2,00 усл.ед. (1,00-2,00)], что свидетельствует о взаимосвязи рецидива полипа с персистирующим воспалением эндометрия.

4. Выраженная патологическая васкуляризация, характерная для рецидива полипа эндометрия, детерминирована нарушениями васкулогенеза и тканевого гомеостаза. На это указывают значимое ($p<0,001$) повышение экспрессии CD31+, как в строме эндометрия [22,00 усл.ед. (21,00-24,00) против 13,00 усл.ед. (11,00-13,00)], так и в ткани полипа [29,00 усл.ед. (27,00-30,00) против 15,50 усл.ед. (14,00-17,00)], а также значимое снижение экспрессии CD56+ в строме эндометрия [2,00 усл.ед. (2,00-2,00) против 4,00 усл.ед. (4,00-4,00)] и в ткани полипа [3,00 усл.ед. (2,00-3,00) против 5,00 усл.ед. (5,00-6,00)].

5. Время возникновения рецидива полипа эндометрия значимо ($p<0,001$) коррелирует со специфическими морфологическими изменениями ткани полипа, о чем свидетельствует умеренная положительная корреляция со степенью васкуляризации полипа ($\rho = 0,505$ - для стромы эндометрия; $\rho = 0,578$ - для ткани полипа), а также умеренная отрицательная корреляция с экспрессией CD56+ в строме эндометрия ($\rho = -0,558$) и в ткани полипа ($\rho = -0,409$).

6. Морфологическими особенностями эндометрия пациенток при рецидиве полипа эндометрия следует считать: достоверно ($p<0,05$) более частое выявление коллагеновых «завихрений» вокруг желез эндометрия (17,7% против 5,7%, в

контроле), фиброз стромы эндометрия (17,7% против 6,8%, p=0,047), склероз стенок спиральных артерий (34,4% против 19,3%, p=0,044) и наличие гиалиноза стенок сосудов в строме полипа (49,0% против 19,3%, p<0,001).

7. Прогнозирование риска рецидива полипа эндометрия у пациенток репродуктивного возраста может быть высоко информативно при использовании двух разработанных математических моделей: Модель 1 – с использованием клинико-анамнестических и гистероскопических предикторов (чувствительность – 91,7%, специфичность – 88,6%) и Модель 2 - на основе морфологических и иммуногистохимических предикторов (чувствительность – 90,6%, специфичность – 86,4%).

8. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к лечению и профилактике рецидивов полипа эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом, демонстрирует значимое превосходство над традиционными технологиями: при клинически манифестных полипах и/или полипах более 10 мм гистерорезектоскопия и полипэктомия, с последующей комплексной противовоспалительной (НПВС) и электроимпульсной терапией (прямая и обратная внутриполостная электростимуляция) снижают частоту рецидивов в 4,2 раза (6,1% против 25,7%, p=0,046) за 12 месяцев наблюдения; при полипах менее 10 мм без клинических проявлений комплексная противовоспалительная и электроимпульсная терапия, в сравнении с динамическим наблюдением, повышает частоту достижения полного морфологического регресса в 2,2 раза (71,1% против 33,3%, p=0,003).

Полученные результаты позволили сформировать **практические рекомендации**:

1. При обследовании пациенток репродуктивного возраста с полипом эндометрия необходимо выявлять указания в анамнезе на перенесенный ранее морфологически верифицированный хронический эндометрит, хирургические аборты и неоднократные раздельные диагностические выскабливания, а также на наличие ожирения или избыточной массы тела, СПЯ, сахарного диабета 2 типа.

2. Для объективной оценки риска рецидива и определения тактики ведения

пациенток в ходе гистероскопического исследования следует выявлять маркеры, характерные для рецидивов полипа эндометрия, а именно - диффузную гиперемию, аномальную васкуляризацию, микрополипоз, отек стромы и широкое основание полипа.

3. В целях прогнозирования риска рецидива полипа эндометрия целесообразно использовать разработанные математические модели: на основе клинико-анамнестических и гистероскопических параметров (чувствительность – 91,7%, специфичность – 88,6%) и с использованием персональных морфологических и ИГХ маркеров (чувствительность – 90,6%, специфичность – 86,4%).

4. Для пациенток с рецидивами полипа эндометрия более 10 мм, ассоциированными с хроническим эндометритом и клинической манифестацией симптомов, следует рекомендовать комплексное лечение, включающее гистерорезектоскопическую полипэктомию, комплексную противовоспалительную (НПВС) и электроимпульсную терапию (прямая и обратная внутриполостная электростимуляция).

5. При полипах эндометрия менее 10 мм без клинических проявлений целесообразен курс комплексной противовоспалительной (НПВС) и электроимпульсной терапии (прямая и обратная внутриполостная электростимуляция).

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективны исследования, направленные на расширение представлений о патогенезе полипов эндометрия у инфертильных женщин. Представляют интерес выявление новых молекулярно-генетических маркеров воспаления и ангиогенеза в ткани полипов эндометрия, углубление представлений о роли эпигенетических механизмов в возникновении рецидивов заболевания и поиск генетических предикторов формирования патологической васкуляризации и нарушений тканевого гомеостаза в эндометрии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АМК** - Аномальные маточные кровотечения

**АФК** - Активные формы кислорода

**ДИ** - Доверительный интервал

**ИГХ** - Иммуногистохимическое (исследование)

**ИМТ** - Индекс массы тела

**КОК** - Комбинированные оральные контрацептивы

**ЛНГ-ВМС** - Левоноргестрел-содержащая внутриматочная система

**ММК** - Межменструальные кровотечения

**ММП** - Матриксные металлопротеиназы

**МКБ-10** - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

**НПВС** - Нестероидные противовоспалительные средства

**ОМК** - Обильные менструальные кровотечения

**ОР** - Относительный риск

**ОШ** - Отношение шансов

**ПЭ** - Полипы эндометрия

**РДВ** - Раздельное диагностическое выскабливание

**СГФР** - Соногистерография с физиологическим раствором

**СПЯ** - Синдром поликистозных яичников

**ТВУЗИ** - Трансвагинальное ультразвуковое исследование

**УЗИ** - Ультразвуковое исследование

**ХЭ** - Хронический эндометрит

**ЭКО** - Экстракорпоральное оплодотворение

**AAGL** - American Association of Gynecologic Laparoscopists (Американская ассоциация гинекологов-лапароскопистов)

**AUC** - Area Under Curve (площадь под кривой)

**CD** - Cluster of Differentiation (кластер дифференцировки) - маркеры клеточной поверхности

**CD4+** - Т-хелперы (клетки)

**CD8+** - Цитотоксические Т-лимфоциты

**CD20+** - В-лимфоциты (зрелые)

**CD31+** - Маркер эндотелиальных клеток (PECAM-1)

**CD34+** - Маркер эндотелиальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток

**CD56+** - Натуральные киллеры (NK-клетки)

**CD138+** - Маркер плазматических клеток

**DAB** - Диаминобензидин (хромоген, используемый в иммуногистохимии)

**IFN-γ** - Интерферон-гамма

**IGF** - Инсулиноподобный фактор роста

**IL** - Интерлейкин

**M2** - Тип макрофагов (противовоспалительный)

**Me** - Медиана

**MCP-1** - Monocyte Chemoattractant Protein-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1)

**NF-κB** - Ядерный фактор каппа-В

**NFOG** - Nordic Federation of Obstetrics and Gynecology (Северная федерация акушерства и гинекологии)

**NK-клетки** - Натуральные киллеры

**NPV** - Negative Predictive Value (отрицательная прогностическая ценность)

**PECAM-1** - Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии-1)

**PI3K** - Фосфоинозитид-3-киназа

**PPV** - Positive Predictive Value (положительная прогностическая ценность)

**PTEN** - Phosphatase and Tensin homolog (ген-супрессор опухолевого роста)

**ROC** - Receiver Operating Characteristic (операционная характеристика приёмника)

**rs** - Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

**Se** - Sensitivity (чувствительность)

**Sp** - Specificity (специфичность)

**TGF-β** - Трансформирующий фактор роста бета

**TNF-α** - Фактор некроза опухоли альфа

**Th** - T-helper cells (Т-хелперы)

**Th17** - Подтип Т-хелперов

**Treg** - T-regulatory cells (Т-регуляторные клетки)

**VEGF** - Васкулярный эндотелиальный фактор роста

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Ф. Т. Особенности патологии эндометрия в пременопаузальном периоде / Ф. Т. Алиева, Д. В. Брюнин // Лечащий врач. – 2022. – Т. 12, №25. – С.41-43.

2. Камалова З. С. Аномальные маточные кровотечения: современные подходы к классификации, диагностике и лечению / З. С. Камалова, З. Ш. Камарова, С. А. Тилявова // Central Asian Journal of Academic Research. – 2025. – Т. 3, №2. – С.25-29.

3. Клинико-анамнестические факторы рецидивирующих полипов эндометрия в репродуктивном возрасте / М. Р. Оразов, М. Б. Хамошина, О. Ф. Пойманова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 9. – С. 31–35.

4. Клинические рекомендации «Полипы эндометрия» / Российское общество акушеров-гинекологов. – М. : Минздрав России, 2023. – 45 с.

5. Клинышкова Т. В. Клинические особенности полипов эндометрия в постменопаузе / Т. В. Клинышкова, Н. Б. Фролова, Е. Е. Совейко, Н. П. Чернышова // Врач. – 2021. – Т. 32, № 5. – С. 39–43.

6. Кобаидзе Е. Г. Сравнение данных ультразвукового сканирования и морфологического исследования полипов эндометрия у больных в постменопаузе / Е. Г. Кобаидзе, Ю. Н. Матвеева // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 2. – С. 70–78.

7. Новый взгляд на патогенез эндометриальных полипов с использованием мононуклеаров / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, И. А. Муллина // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 41–46.

8. Оразов М. Р. Гистероскопическая диагностика полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12, № S. – С. 141–147.

9. Оразов М. Р. Гистероскопические предикторы рецидивирующих полипов эндометрия в репродуктивном возрасте / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, М. А. Союнов // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12, № S. – С. 40–47.

10. Оразов М. Р. Морфологические детерминанты рецидивирующих полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12, № 3 (45). – С. 55–60.

11. Оразов М. Р. Обзор мировых и отечественных клинических рекомендаций по менеджменту пациенток с полипами эндометрия / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, И. А. Муллина // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 426–430.

12. Оразов М. Р. Патогенез и прогнозирование рецидивов полипов эндометрия / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12, № 3 (45). – С. 69–76.

13. Оразов М. Р. Тактика ведения пациенток с бессимптомными полипами эндометрия, ассоциированными с хроническим эндометритом / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2025. – Т. 13, № S. – С. 87–93.

14. Оразов М. Р. Факторы риска развития полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, И. А. Муллина // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 148–154.

15. Оразов М. Р. Эффективность лечения симптомных эндометриальных полипов / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2025. – Т. 13, № S. – С. 37–43.

16. Оразов, М. Р. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, И. А. Муллина // Гинекология. – 2022. – № 24 (4). – С. 246–250. – DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

17. Пойманова О. Ф. Патогенез эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста / О. Ф. Пойманова // Тезисы IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – 2022. – С. 28–29.

18. Пойманова О. Ф. Причины рецидивирования эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста / О. Ф. Пойманова // Фундаментальные и прикладные аспекты развития современной науки. – 2023. – С. 303–308.

19. Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция / Р. И. Габидуллина, Г. А. Смирнова, А. Ш. Зарипова [и др.] // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С. 21–25.

20. Причины полипов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2022. – Т. 10, № 3 (37). – С. 72–77.

21. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит: современные аспекты / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, Ю. А. Петров, М. Л. Полина // Gynecological Endocrinology. – 2017.

22. Саноев Б. А. Макро- и микроскопические проявления полипа эндометрия / Б. А. Саноев, Г. Х. Мухидова // ORIENSS. – 2022. – № 2.

23. Секретом мезенхимальных стромальных клеток сердца человека, культивированных в виде сфероидов, обогащен ангиогенными факторами и стимулирует ангиогенез in vitro и in vivo / К. В. Дергилев, А. В. Гусева, З. И. Цоколаева [и др.] // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 38–46. – DOI: 10.17116/Cardiobulletin20241901138

24. Способ комплексного лечения полипов эндометрия, ассоциированных с хроническим эндометритом : пат. 2822635 Рос. Федерация : МПК A61K31/196 A61N1/20 A61P35/00 / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, О. Ф. Пойманова, Е. С. Силантьева ; заявитель и патентообладатель Х. – № Х ; заявл. 20.02.2024 ; опубл. 10.07.2024

25. Фархан Т. Гиперпластические процессы эндометрия, полипы и рак: исследование взаимосвязи и последствий / Т. Фархан // Вестник науки. – 2023. – № 4 (61). – С. 30–38.

26. Хачатрян А. С. Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия / А. С. Хачатрян, Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, С. Н. Казанцев // РМЖ. Мать и дитя. – 2024. – № 1 – С. 40–48.

27. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium / N. Zhu, X. Yang, Q. Liu [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Article 928475. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.928475. – Текст : электронный.

28. A body shape index (ABSI) and endometrial pathology / M. Wilczyński, D. Domańska-Senderowska, S. A. Kassassir-Ćwiklak [et al.] // Women Health. – 2021. – Vol. 61, № 3. – P. 313–321. – DOI: 10.1080/03630242.2021.1881697.

29. Al-Asadi F. A. H. S. Accuracy of office hysteroscopy in diagnosis of endometrial pathologies compared to ultrasound and histopathology in Baghdad Teaching Hospital / F. A. H. S. Al-Asadi, S. K. Jasim // J Popul Ther Clin Pharmacol. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. e104–e108. – DOI: 10.47750/jptcp.2022.954.

30. Al-Hussaini M. Napsin A Immunoreactivity in "Hobnail" Epithelium in Benign Endometrial and Endocervical Polyps / M. Al-Hussaini, K. L. Talia, W. G. McCluggage // Int J Gynecol Pathol. – 2025. – Vol. 44, № 1. – P. 31–36. – DOI: 10.1097/PGP.0000000000001032

31. American Association of Gynecologic Laparoscopists AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps // J Minim Invasive Gynecol. – 2012. – Vol. 19. – P. 3–10. – DOI: 10.1016/j.jmig.2011.09.003

32. American College of Obstetricians and Gynecologists. The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology | ACOG // ACOG Committee Opinion. – 2024. – № 800. – Текст : электронный.

33. Analysis of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP, MMP14) in Eutopic and Ectopic Endometrium and in Serum and Endocervical Mucus of

Endometriosis / J. B. Maoga, M. A. Riaz, A. N. Mwaura [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 10. – P. 2730. – DOI: 10.3390/biomedicines11102730.

34. Analysis of the correlation between chronic endometritis and endometrial polyps / Y. Liu, X. Yu, J. Huang [et al.] // BMC Women's Health. – 2022.

35. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps / J. Liang, M. Li, L. Zhang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1125640. – DOI: 10.3389/fcimb.2023.1125640.

36. Analysis of the therapeutic effects of hysteroscopic polypectomy with and without doxycycline treatment on chronic endometritis with endometrial polyps / K. Kuroda, S. Takamizawa, H. Motoyama [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 85, № 6. – P. e13392. – DOI: 10.1111/aji.13392.

37. Anti-inflammatory cytokines in endometriosis / W. J. Zhou, H. L. Yang, J. Shao [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. – DOI: 10.1007/s00018-019-03056-x.

38. Approach to abnormal uterine bleeding in presence of endometrial polyps with new hysteroscopic devices / F. G. Martire, G. Schettini, E. Costantini [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2025. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1007/s00404-025-08005-7.

39. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? / A. Vitagliano, M. Cialdella, R. Cicinelli [et al.] // Diagnostics. – 2021. – DOI: 10.3390/diagnostics11122182.

40. Association Between Endometritis and Endometrial Polyp: A Mendelian Randomization Study / X. Hu, H. Wu, X. Yong [et al.] // International Journal of Women's Health. – 2023. – Vol. 15. – P. 1963–1970. – DOI: 10.2147/IJWH.S434299.

41. Association of Hormonal Contraceptive Use With Adverse Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials and Cohort Studies / S. Brabaharan [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5, № 1. – Article e2143730. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43730.

42. Bettocchi, S. Fertility-Enhancing Hysteroscopic Surgery / S. Bettocchi, M. Achilarre, O. Ceci, S. Luigi // Seminars in Reproductive Medicine. – 2011. – Vol. 29. – P. 075–082.

43. Biela M. M. Too big? A review of methods for removing large endometrial polyps in office minihysteroscopy - broadening the indications for the procedure in the COVID-19 pandemic / M. M. Biela, J. Doniec, P. Kamiński // Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 104–109.

44. Bioengineering trends in female reproduction: a systematic review / E. Francés-Herrero, R. Lopez, M. Hellström [et al.] // Human Reproduction Update. – 2022. – Vol. 2, № 28. – P. 798–837. - DOI: 10.1093/humupd/dmac025.

45. Biomarkers in the Diagnosis of Endometrial Precancers. Molecular Characteristics, Candidate Immunohistochemical Markers, and Promising Results of Three-Marker Panel: Current Status and Future Directions / S. Niu, K. Molberg, D. H. Castrillon [et al.] // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 6. – Article 1159. – DOI: 10.3390/cancers16061159

46. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 2016, № 5. – P. CD012179. – DOI: 10.1002/14651858.CD012179

47. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization / R. Onalan, G. Onalan, E. Tonguc [et al.] // Fertility and Sterility. – 2009. – Vol. 91. – P. 1056–1060.

48. Borrelli, G. M. Can chemokines be used as biomarkers for endometriosis? A systematic review / G. M. Borrelli, M. S. Abrão, S. Mechsner // Human Reproduction. – 2014. – DOI: 10.1093/humrep/det401.

49. Case report: septic shock after endometrial polypectomy with tissue removal system / D. Su, J. She, Y. Xu [et al.] // BMC Women's Health. – 2023. – Vol. 23. – P. 546. – DOI: 10.1186/s12905-023-02690-9.

50. Cetin F. Malignancy risk factors based on endometrial polyp / F. Cetin, İ. Kayar, Ö. Birge, G. Goc // BMC Women's Health. – 2024. – Vol. 24. – DOI: 10.1186/s12905-024-03406-3.

51. Changes in the Extracellular Matrix in Endometrial and Cervical Cancer: A Systematic Review / K. Kovács, R. Mátics, C. Hegedűs [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5762. – DOI: 10.3390/ijms24065762

52. Characterising the immune cell phenotype of ectopic adenomyosis lesions compared with eutopic endometrium: A systematic review / A. Maclean, V. Barzilova, S. Patel [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. – 2023. – Vol. 157. – P. 103925. – DOI: 10.1016/j.jri.2023.103925.

53. Chin J. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen / J. Chin, J. C. Konje, M. Hickey // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – DOI: 10.1002/14651858.CD007245.pub2.

54. Chronic endometritis multiplies the recurrence risk of endometrial polyps after transcervical resection of endometrial polyps: a prospective study / J. Huang, X. You, Z. Zhao [et al.] // BMC Women's Health. – 2024. – Vol. 24. – P. 372. – DOI: 10.1186/s12905-024-03221-w.

55. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges / E. Puente, L. Alonso, A. S. Laganà [et al.] // Int J Fertil Steril. – 2020. – P. 250–256. – Текст : электронный.

56. Ciscato A. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis / A. Ciscato, S. Y. Zare, O. Fadare // Hum Pathol. – 2020. – Vol. 100. – P. 38–44. – DOI: 10.1016/j.humpath.2020.03.005.

57. Cleveland Clinic. Hysteroscopy: Purpose, Procedure, Risks & Recovery // Cleveland Clinic Medical Information. – 2025. – Текст : электронный.

58. Coexistence of Gynecological Pathologies in Women With Cervical and Endometrial Polyps / A. Sidera, M. Matalliotakis, I. Tsakiridis [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. e77015. – DOI: 10.7759/cureus.77015.

59. Cohen A. Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial intraepithelial neoplasia versus atypical endometrial polyp / A. Cohen, Y. Tsur, E. Tako [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 35–41. – DOI: 10.1136/ijgc-2022-0039916

60. Complexity of glandular architecture should be reconsidered in the classification and management of endometrial hyperplasia / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone [et al.] // APMIS. – 2019. – DOI: 10.1111/apm.12945.

61. Cyclical endometrial repair and regeneration: Molecular mechanisms, diseases, and therapeutic interventions / M. Hu [et al.] // MedComm. – 2023. – Vol. 4, № 6. – P. e425. – DOI: 10.1002/mco2.425.

62. de Rijk, S. R. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review / S. R. de Rijk, M. E. Steenbergen, T. E. Nieboer, S. F. Coppus // Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 128, № 3. – P. 519–525. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001566.

63. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify / E. Seppälä, P. Humaidan, K. Leppänen [et al.] // Human Reproduction Open. – 2022. – Vol. 2022, № 3. – Article hoac023. – DOI: 10.1093/hropen/hoac023

64. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review / G. Grandi, M. Mueller, N. A. Bersinger [et al.] // Inflammation Research. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 183–192. – DOI: 10.1007/s00011-015-0909-7.

65. Does obesity modify the expression of cyclin D1 and pten in endometrial polyps in postmenopausal women? / M. V. Giordano, T. F. Alvarenga, C. S. Bastos Júnior [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2021. – Vol. 37, № 5. – P. 467–470. – DOI: 10.1080/09513590.2020.1862787.

66. Dominick S. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen / S. Dominick, M. Hickey, J. Chin, H. I. Su // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1002/14651858.CD007245.pub3.

67. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review / M. Š. Goldštajn [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. –Vol. 11, № 7. – P. CD004143. – DOI: 10.1007/s00404-022-06647-5.

68. Elfayomy A. K. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women / A. K.

Elfayomy, B. S. Soliman // J Obstet Gynaecol India. – 2015. – Vol. 65, № 3. – P. 186–192. – DOI: 10.1007/s13224-014-0576-6.

69. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer / L. K. Nees, S. Heublein, S. Steinmacher [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2022. – Vol. 306, № 2. – P. 407–421. – DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5.

70. Endometrial polyps with increased plasma cells are associated with chronic endometritis in infertility patients: Hysteroscopic findings and post-polypectomy pregnancy rates / M. Nomiyama, F. Yamasaki, M. Tokunaga [et al.] // Reprod Med Biol. – 2021. – Vol. 20, № 4. – P. 494–504. – DOI: 10.1002/rmb2.12394. – Текст : электронный.

71. Endometrial polyps: An evidence-based diagnosis and management guide / S. G. Vitale, S. Haimovich, A. S. Laganà [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2021. – Vol. 260. – P. 70-77. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.01.

72. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen / S. P. Miranda, P. Traiman, E. B. Cândido [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2010. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181f7b33b.

73. Guideline No. 447: Diagnosis and Management of Endometrial Polyps / O. Bougie, E. Randle, J. Thurston [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2024. – DOI: 10.1016/j.jogc.2024.102402.

74. Gunjan S. Endometrial Hyperplasia / S. Gunjan, C. Lauren, P. Yana // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Updated 2024 Apr 30. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/ (дата обращения: 03.06.2025). – Текст : электронный.

75. Hall E. M. Systematic review and meta-analysis of the etiology of heavy menstrual bleeding in 2,770 adolescent females / E. M. Hall, A. E. Ravelo, S. C. Aronoff, M. T. Del Vecchio // BMC Women's Health. – 2024. – Vol. 24, № 1. – Article 136. – DOI: 10.1186/s12905-024-02921-7

76. Han J. Dysregulation in IFN-γ signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy / J. Han, M. Wu, Z. Liu // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – Article 1190333. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1190333.

77. Hiratsuka D. Anesthesia-free In-office Hysteroscopic Morcellation for Endometrial Polyps: A Prospective Study / D. Hiratsuka, A. Tsuchiya, A. Fujimoto, O. Nishii // Gynecology and Minimally Invasive Therapy. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 174–179. – DOI: 10.4103/gmit.gmit_64_23.

78. Hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis: a systematic review / O. Tsonis, F. Gkrozou, E. Dimitriou [et al.] // Hum Fertil (Camb). – 2023. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1080/14647273.2023.2265155..

79. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: A single-blinded randomized clinical trial / M. Vahdat, A. S. Mousavi, M. Kaveh [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2022. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.22088/cjim.13.2.393.

80. Hysteroscopic Treatment of Retained Products of Conception Using See and Treat Operative Office Hysteroscopy Without Anesthesia / N. Raz, E. Sigal, F. Gonzalez Arjona [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2025. – Vol. 32, № 2. – P. 105–107. – DOI: 10.1016/j.jmig.2024.07.008. – Текст : электронный.

81. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / J. Bosteels, S. van Wessel, S. Weyers [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – DOI: 10.1002/14651858.CD009461.pub4

82. Identification of Uterine Microbiota in Infertile Women Receiving in vitro Fertilization With and Without Chronic Endometritis / W. Chen, K. Wei, X. He [et al.] // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol. 9. – P. 693267. – DOI: 10.3389/fcell.2021.693267. – Текст : электронный.

83. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis / J. E. Miller, S. H. Ahn, R. M. Marks [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11, № 108. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00108.

84. Immune Dysregulation in Endometriomas: Implications for Inflammation / I. Dymanowska-Dyjak, B. Terpiłowska, I. Morawska-Michalska [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – DOI: 10.3390/ijms25094802.

85. Innovations in hysteroscopic surgery: expanding the meaning of "in-office" / S. G. Vitale, S. Haimovich, G. Riemma [et al.] // Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies. – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 125–132. – DOI: 10.1080/13645706.2020.1715437.

86. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure / P. Chen, P. Chen, Y. Guo [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 748447. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.748447. – Текст : электронный.

87. Jang S. The risk factors for premalignant and malignant endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women and trends over the past decade: A retrospective study in a single center, South Korea / S. Jang, S. O. Hwang // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2024. – Vol. 295. – P. 118–123. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.033.

88. Johns Hopkins Medicine // Johns Hopkins Health Library. – 2024. – Текст : электронный.

89. Klimaszyk K. Chronic endometritis - is it time to clarify diagnostic criteria? / K. Klimaszyk, H. S. Nielsen, E. Wender-Ozegowska, M. Kedzia // Ginekologia Polska. – 2023. – Vol. 94, № 2. – P. 152–157. – DOI: 10.5603/GP.a2022.0147. – Текст : электронный.

90. Kong A. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer / A. Kong, N. Johnson, H. C. Kitchener, T. A. Lawrie // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Vol. 2012, № 4. – P. CD003916. – DOI: 10.1002/14651858.CD003916.pub4.

91. Koroglu, N. Endometrial Polyps: An Update Overview on Etiology, Diagnosis, Natural History and Treatment / N. Koroglu, F. Akpinar // Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. – 2022. – Vol. 49, № 10. – P. 232. – DOI: 10.31083/j.ceog4910232

92. Kowalczyk D. Clinical value of real time 3D sonohysterography and 2D sonohysterography in comparison to hysteroscopy with subsequent histopathological examination in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding / D. Kowalczyk, W. Guzikowski, J. Więcek, U. Sioma-Markowska // Neuro Endocrinol Lett. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 212–2162

93. Liu X. Analysis of risk factors and model establishment of recurrence after endometrial polypectomy / X. Liu, Y. Zhang, L. Wang, M. Chen // Annals of Palliative Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 12345–12356. – DOI: 10.21037/apm-21-2747.

94. Lu, D. Anti-TNF-α treatment for pelvic pain associated with endometriosis / D. Lu, H. Song, G. Shi // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – DOI: 10.1002/14651858.CD008088.pub3.

95. Ludwin, A. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach / A. Ludwin, S. R. Lindheim, R. Booth, I. Ludwin // Climacteric. – 2020. – DOI: 10.1080/13697137.2020.1784870.

96. Macrophage Immune Memory Controls Endometriosis in Mice and Humans // Jeljeli M., Riccio L.G.C., Chouzenoux S., [et al.] //Cell Rep. – 2020. – DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108325. PMID: 33147452.

97. Malignant degeneration of endometrial polyps a rare case report / S. Mouiman, Y. Essebbagh, M. Lamrani [et al.] // Int J Surg Case Rep. – 2025. – Vol. 130. – P. 111197. – DOI: 10.1016/j.ijscr.2025.111197.

98. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia // ACOG Clinical Consensus. – 2023. – № 5. – Текст : электронный.

99. Mansour T. Endometrial Polyp / T. Mansour, Y. S. Chowdhury // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – Updated 2023 Apr 25. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557824/ (дата обращения: 03.06.2025). – Текст : электронный.

100. Marnach M. L. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding / M. L. Marnach [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2019. — Vol. 94, № 2. – P. 326-335. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.12.01.

101. Matrix metalloproteinase expression and activity in trophoblast-decidual tissues at organogenesis in CF-1 mouse / G. S. Gualdoni, C. Barril, P. V. Jacobo [et al.] // Reproductive Biology. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 100642. – DOI: 10.1016/j.repbio.2022.100642

102. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease / X. Chen, J. Xu, W. Bao [et al.] // Clinical Science. – 2022. – Vol. 136, № 17. – P. 1283–1306. – DOI: 10.1042/CS20220160

103. McBain R. Cystic Spaces in the Endometrium on Ultrasound and Correlations With Pathological Diagnosis: A Contemporary Retrospective Cohort Study in a Tertiary Centre / R. McBain, K. Reidy, R. Palma-Dias, M. Healey // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2025. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1111/ajo.13914.

104. Mikes B. A. Abnormal Uterine Bleeding / B. A. Mikes, E. S. Vadakekut, P. B. Sparzak // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – PMID: 30422508.

105. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining / E. Cicinelli, S. Haimovich, D. De Ziegler [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2022. – Vol. 39. – P. 219–226. – DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1. – Текст : электронный.

106. Munro, M. G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity / M. G. Munro // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 629–640. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008.

107. Nabi S. Operative Hysteroscopy Complications / S. Nabi // IntechOpen. – 2022. – DOI: 10.5772/intechopen.106027. – Текст : электронный.

108. New development on hysteroscopy for endometrial cancer diagnosis: state of the art / A. Libretti, S. G. Vitale, S. Saponara [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 308, № 5. – P. 1515–1524. – DOI: 10.1007/s00404-023-07172-9.

109. Nijkang N. P. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment / N. P. Nijkang, L. Anderson, R. Markham, F. Manconi // SAGE Open Medicine. – 2019. – Vol. 7.

110. Noninvasive Predictor for Premalignant and Cancerous Lesions in Endometrial Polyps Diagnosed by Ultrasound / J. Xu, X. Rao, W. Lu [et al.] // Front Oncol. – 2022. – Vol. 11. – P. 812033. – DOI: 10.3389/fonc.2021.812033.

111. Nulliparity and postmenopausal status are independent factors of malignancy potential of endometrial intraepithelial neoplasia in polyps / L. A. Karakas, A. O. Atilgan, H. Akilli [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – Vol. 152, № 3. – P. 433–438. – DOI: 10.1002/ijgo.13448.

112. Optimal waiting period for frozen embryo transfer after hysteroscopic polypectomy: A propensity score matching analysis / B. Wang, N. Meng, W. Zhang [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 986809. – DOI: 10.3389/fendo.2022.986809.

113. Outpatient Hysteroscopic Polypectomy—A Retrospective Study Comparing Rigid and Semirigid Office Hysteroscopes / F. Santangelo, C. Marra, F. Sesti [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 6. – P. 2172. – DOI: 10.3390/jcm12062172.

114. Peng, J. Endometrial Polyp Is Associated With a Higher Prevalence of Chronic Endometritis in Infertile Women / J. Peng [et al.] // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2022. – Vol. 159, № 2. – P. 563–567.

115. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives / S. Chen, Y. Liu, Z. Zhong [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – Article 1134663. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1134663.

116. Pregnancy Rates after Hysteroscopic Endometrial Polypectomy versus Endometrial Curettage Polypectomy: A Retrospective Study / M. Nishioka, T. Maezawa, H. Takeuchi [et al.] // Medicina. – 2023. – Vol. 59, № 10. – P. 1868. – DOI: 10.3390/medicina59101868.

117. Prevalence of hyperplasia and cancer in endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis / A. Ghoubara, M. J.

Price, M. S. E. Fahmy [et al.] // Post Reproductive Health. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 86–94. – DOI: 10.1177/2053369119833583.

118. Qu D. Chronic endometritis increases the recurrence of endometrial polyps in premenopausal women after hysteroscopic polypectomy / D. Qu, Y. Liu, H. Zhou, Z. Wang // BMC Women's Health. – 2023. – Vol. 23. – P. 88. – DOI: 10.1186/s12905-023-02232-3.

119. Ray-Offor E. Diagnostic yield and therapeutic outcome of hysteroscopy in women with infertility in a referral clinical setting: a Port Harcourt, Nigeria experience / E. Ray-Offor, T. K. Nyengidiki // Pan Afr Med J. – 2021. – Vol. 38. – P. 155. – DOI: 10.11604/pamj.2021.38.155.27101.

120. Raz N. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature / N. Raz [et al.] // Minim Invasive Ther Allied Technol. – 2021. – Vol. 30, № 5. – P. 278-287. – DOI: 10.1080/13645706.2021.1948867

121. Recurrence of endometrial polyps / R. Paradisi, S. Rossi, M. C. Scifo [et al.] // Gynecol Obstet Invest. – 2014. – Vol. 78, № 1. – P. 26–32. – DOI: 10.1159/000362646.

122. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer / K. J. Ryu, M. S. Kim, J. Y. Lee [et al.] // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, № 11. – P. e2243951. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43951.

123. Romero, S. A. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen / S. A. Romero, K. Young, M. Hickey, H. I. Su // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – DOI: 10.1002/14651858.CD007245.pub4.

124. Rouholamin S. Comparison of Endometrial Polyp Characteristics in Transvaginal Sonography and Hysteroscopy in Predicting Endometrial Malignancies in Premenopausal and Postmenopausal Women / S. Rouholamin, P. Irannezhad, M. Hashemi // Advanced Biomedical Research. – 2024. – Vol. 13. – P. 27. – DOI: 10.4103/abr.abr_264_21.

125. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Outpatient Hysteroscopy // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2024. – Vol. 131, № 11. – P. e1–e25. – DOI: 10.1111/1471-0528.17907.

126. Salcedo A. C. Therapeutic Carbohydrate Restriction as a Metabolic Modality for the Prevention and Treatment of Abnormal Uterine Bleeding / A. C. Salcedo, J. Yun, C. Carter, E. Hart // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 17. – P. 3760. – DOI: 10.3390/nu15173760.

127. Sheng K. K. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps / K. K. Sheng, S. D. Lyons // Climacteric. – 2020. – Vol. 23. – P. 336–342. – DOI: 10.1080/13697137.2020.1742107.

128. Sikora, J. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation—The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis / J. Sikora, M. Smycz-Kubańska, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // American Journal of Reproductive Immunology. – 2017. – Vol. 77, № 4. – DOI: 10.1111/aji.12622.

129. StatPearls Publishing. Hysteroscopy - StatPearls - NCBI Bookshelf // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Текст : электронный.

130. Sulima A.N. Hysteroscopic and morphological assessment of intrauterine pathology in different age periods // Sulima A.N., Chaika V.K., Gavisova A.A., Grabovenskyy S.A. /Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2022. – Vol. 71, № 4. – P. 35-43. DOI: 10.17816/JOWD103027.

131. Tertiary lymphoid structures critical for prognosis in endometrial cancer patients / N. Horeweg, H. H. Workel, D. Loiero [et al.] // Nat Commun. – 2022. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1038/s41467-022-29040-x.

132. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes // Vaduva C.C., Constantinescu C., Serbanescu M. [et al.] /European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27, № 18. – P. 8895-8904. DOI: 10.26355/eurrev_202309_33810

133. The association between preoperative vaginal dysbiosis and endometrial polyp recurrence after hysteroscopic polypectomy: A retrospective-prospective cohort

study / C. Wei, L. Ye, S. Tang [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2025. – Vol. 307. – P. 148–153. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2025.02.002.

134. The Dysregulated IL-23/TH17 Axis in Endometriosis Pathophysiology / D. J. Sisnett, K. B. Zutautas, J. E. Miller [et al.] // The Journal of Immunology. – 2024. – Vol. 212, № 9. – P. 1428-1441. – DOI: 10.4049/jimmunol.2400018.

135. The Effect of Endometrial Polyp and Myoma Uteri on Fertility-Related Genes in the Endometrium / G. Özbey, G. Tuncay, S. A. Düz [et al.] // Reprod Sci. – 2025. – Vol. 32, № 3. – P. 728–737. – DOI: 10.1007/s43032-025-01802-0.

136. The efficacy of levonorgestrel intrauterine system, drospirenone & ethinylestradiol tablets (II) and dydrogesterone in preventing the recurrence of endometrial polyps / Y. Jiang, X. Li, J. Wu [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2024. – Vol. 310, № 3. – P. 1645-1649. – DOI: 10.1007/s00404-024-07605-z.

137. The Expression of VEGF and CD31 in Endometrial Lesions and Its Associations with Blood Flow Parameters of Transvaginal 3D Power Doppler Ultrasonography: A Preliminary Study / M. Liu, L. Cai, Q. Li [et al.] // Cancer Management and Research. – 2020. – Vol. 12. – P. 11211–11218. – DOI: 10.2147/CMAR.S277274

138. The Immunopathophysiology of Endometriosis / L. K. Symons, J. E. Miller, V. R. Kay [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 748–762. – DOI: 10.1016/j.molmed.2018.07.004.

139. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review / U. Indraccolo, R. Di Iorio, M. Matteo [et al.] // European Journal of Gynaecological Oncology. – 2014. –Vol. 34, № 1. – P. 5–22. – DOI: 10.47162/RJME.63.2.04.

140. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis / A. Uglietti, L. Buggio, M. Farella [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – Vol. 237. – P. 48–56. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.009

141. The Role of NF-κB in Endometrial Diseases in Humans and Animals: A Review / Ł. Zdrojkowski, T. Jasiński, G. Ferreira-Dias [et al.] // International Journal of

Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 3. – Article 2901. – DOI: 10.3390/ijms24032901.

142. UCLA Health System. Hysteroscopic Surgery - Minimally Invasive Gynecologic Surgery // UCLA Health. – 2024. – Текст : электронный.

143. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3) / R. Heremans, T. Van Den Bosch, L. Valentin [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 60, № 2. – P. 243–255. – DOI: 10.1002/uog.249107

144. Ultrasound finding of endometrial polyp and factors increasing risk of malignancy / M. Koblížková, P. Bretová, M. Felsinger [et al.] // Ceska Gynekol. – 2024. – Vol. 89, № 1. – P. 44–51. – DOI: 10.48095/cccg202444.

145. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability / A. S. Jovanovic, K. A. Boynton, G. L. Mutter // Cancer Research. – 1996. – Vol. 56. – P. 1917–1921.

146. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines / K. V. Meriwether, D. D. Antosh, C. K. Olivera [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. X, № X. – P. X. – DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.018.

147. Utility of a PAX2, PTEN, and β-catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps / E. Lucas, S. Niu, M. Aguilar [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2023. – Vol. 47, № 9. – P. 1019–1026. – DOI: 10.1097/PAS.0000000000002076.

148. Vercellini, P. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // Nature Reviews Endocrinology. – 2014. –Vol. 10, № 5. – P. 261-75. – DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.

149. Wang L. Ultrasonic prediction model using three-dimensional power doppler for endometrial cancer detection in women with postmenopausal bleeding / L. Wang, S. Quan, X. Yang // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 18302. – DOI: 10.1038/s41598-025-02067-y.

150. Wang X. Progress on surgical treatment and prevention of recurrence in endometrial polyps / X. Wang, X. H. Huang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2011. – Vol. 46, № 4. – P. 307-10.

151. Wang Y. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis / Y. Wang, X. Li, X. Yue, H. Wang // International Journal of Medical Sciences. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 769–778. – DOI: 10.7150/ijms.71972.

152. Weigel G. M. Prevalence of and risk factors for endometrial polyps among asymptomatic postmenopausal women with uterovaginal prolapse / G. M. Weigel, G. N. Baison, L. Mihalov, T. Mupombwa // Am J Obstet Gynecol. – 2025. – Vol. 232, № 2. – P. 196.e1–196.e6. – DOI: 10.1016/j.ajog.2024.08.001.

153. Whitaker, L. Abnormal uterine bleeding / L. Whitaker, H. O. D. Critchley // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Vol. 34. – P. 54–65.

154. Wong C. L. H. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps / C. L. H. Wong, P. L. So // Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – Vol. 155, № 3. – P. 433–441. – DOI: 10.1002/ijgo.13656.

155. Wortman M. "See-and-Treat" Hysteroscopy in the Management of Endometrial Polyps / M. Wortman // Surg Technol Int. – 2016. – Vol. 28. – P. 177-84.

156. Yasuo T. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis / T. Yasuo, K. Kitaya // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 2711. – DOI: 10.3390/diagnostics12112711. – Текст : электронный.

157. Zhao Y. Endometrial microbiota alteration in female patients with endometrial polyps based on 16S rRNA gene sequencing analysis / Y. Zhao, Y. Liao, G. Xu, Y. Wang // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2024. – Vol. 14. – Article 1351329. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1351329.

158. Zheng Q. Reproductive tract microbiome dysbiosis associated with gynecological diseases / Q. Zheng, T. Sun, X. Li, L. Zhu // Front Cell Infect Microbiol. – 2025. – Vol. 15. – P. 1519690. – DOI: 10.3389/fcimb.2025.1519690.