

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В АНАМНЕЗЕ

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC PATHOLOGY IN WOMEN WITH HYPERPLASIA OF THE ENDOMETRIUM IN THEIR HISTORY

**M. Podgornyaya
R. Balter
T. Ivanova
L. Tselkovich
O. Ilchenko
A. Bogdasarov**

Summary. The article discusses the risk factors of endometrial hyperplasia (EH) that are significant for the gestational process. A total of 139 pregnant women were examined. The importance of concomitant somatic and gynecological pathology in the development of both endometrial hyperplasia and complications of the gestational process was confirmed. An informative prognostic scale for the development of gestational complications has been developed.

Keywords: endometrial hyperplasia, risk factors, pregnancy, gestational complications, malignization.

Подгорняя Милла Сергеевна

Самарский государственный медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Балтер Регина Борисовна

Доктор медицинских наук, профессор,
Самарский государственный медицинский университет
regina.balter@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна

Кандидат медицинских наук, доцент,
Самарский государственный медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Целкович Людмила Савельевна

Доктор медицинских наук, профессор,
Самарский государственный медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Ильченко Олеся Андреевна

Аспирант, Самарский государственный
медицинский университет;
врач-акушер-гинеколог,
ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника № 3
olesay.ilchenko@gmail.com

Богдасаров Азам Юрьевич

Доктор медицинских наук, профессор,
Ульяновский государственный университет
azat-01@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены значимые для гестационного процесса факторы риска гиперплазии эндометрия (ГЭ). Обследовано 139 беременных женщин. Подтверждена значимость сопутствующей соматической и гинекологической патологии в развитии, как гиперплазии эндометрия, так и осложнений гестационного процесса. Разработана информативная прогностическая шкала развития гестационных осложнений.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, факторы риска, беременность, гестационные осложнения, малигнизация.

Рассматривая причины развития гестационных осложнений у женщин с гиперплазией [1] в анамнезе, современные исследователи говорят о том, что появление патологии эндометрия ассоциировано с рядом хронических заболеваний, приводящих к нарушениям репродукции. Непосредственной причиной развития ГЭ считается изменение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а условия, приводящие к данным изменениям, можно распределить в несколько групп:

- нарушения эндометрия, связанные с хроническим воспалением;
- гиперэстрогения, вызванная патологией яичников — от гормонпродуцирующих опухолей

до ановуляции, обусловленной соматическими или гинекологическими заболеваниями [2–4].

В актуальных клинических рекомендациях по ведению пациенток с гиперпластическими процессами [5] и раком эндометрия указано, что факторами риска озлокачествления патологии эндометрия являются:

- ожирение,
- сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе,
- гипертоническая болезнь,
- почти все нарушения овуляции, приводящие к гиперэстрогении [6, 7].

Практически все источники указывают, что малигнизация является заключительным этапом предыдущей гиперпластической трансформации эндометрия, начало развития которой, в свою очередь, приходится на репродуктивный возраст женщины [8, 9].

Этапы формирования гиперплазии эндометрия последовательны и обусловлены влиянием стероидных гормонов, особенностями рецепции и иммунологических реакций эндометрия:

- пролиферация,
- железистая гиперплазия,
- железисто-кистозная гиперплазия,
- аденоматозная гиперплазия без атипии,
- атипическая гиперплазия [10–13].

Отмечено, что в научных исследованиях морфологические, иммуногистохимические и цитологические особенности морфологических преобразований эндометрия могут быть значимы не только в плане обоснования проводимого лечения и возможного наступления последующей беременности, но и в перспективе прогноза малигнизации гиперпластического процесса [14–17]. Таким образом, поиск причин развития гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте и оценка влияния патологии эндометрия на возможности репродукции — вопросы весьма значимые в медицине. С учетом перечисленных выше факторов риска, особенно такого, как ожирение, которое в современном мире приобрело характер пандемии, можно говорить о том, что исследования, направленные на понимание механизмов нарушения репродуктивной функции и связи этих нарушений с последующей и/или предшествующей патологией эндометрия, приобретают особую важность [18–20]. Вопросы, касающиеся зачатия и вынашивания беременности у женщин, имевших в анамнезе гиперплазию эндометрия, также заслуживают пристального внимания [21–23].

В связи с изложенным, целью данного исследования стало определение значимых для гестационного процесса факторов риска развития гиперплазии эндометрия. Для этого было проведено наблюдение за течением беременности, родов и послеродового периода у 139 женщин, 64 из которых — основная группа — пациентки, имевшие в анамнезе гиперплазию эндометрия: без атипии — 52 человека и атипическую гиперплазию эндометрия — 12 человек. Диагноз выставлялся согласно бинарной классификации ВОЗ 2014 г.

Все беременные основной группы перед наступлением периода гестации испытывали трудности с зачатием, поэтому им проводилось лечение, и в результате часть пациенток забеременели самостоятельно — 45 человек, а другой части женщин — 19 человек — было проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Контрольную группу составили 75 здоровых женщин, 52 из которых были с самостоятельно наступившей физиологической беременностью, а 23 — прошли процедуру ЭКО по причине фактора мужского бесплодия. Такое распределение пациенток позволило учесть все факторы возможного риска развития осложнений беременности, родов и послеродового периода, в том числе, влияние протоколов ЭКО на течение гестационного процесса в выделенных группах. Важно, что ведение родов и наблюдение за течением настоящей беременности у большинства женщин обеих групп осуществлялось в одних и тех же лечебных учреждениях. Это позволило устранить фактор различия в стандартах оказания медицинской помощи, связанный с материальным оснащением и квалификацией медицинского персонала, который также способен оказывать влияние на течение беременности и родов.

Для выбора методов расчета проводилась оценка нормальности распределения показателей в группах в соответствии с критериями Колмогорова–Смирнова — уровень значимости данных критериев $>0,05$. Для нормально распределенных количественных признаков с равной дисперсией в обеих группах применялся двухвыборочный критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска использовался критерий Хи-квадрат. Для оценки силы связи между фактором риска и исходом — нормированное значение коэффициента Пирсона (C').

Для оценки предсказательной ценности полученных результатов и построения прогноза развития гестационных осложнений в ходе эксперимента был проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Качество прогностической модели при этом оценивалось в зависимости от полученного интервала:

- 0,9–1,0 — отличное,
- 0,8–0,9 — очень хорошее,
- 0,7–0,8 — хорошее,
- 0,6–0,7 — среднее,
- 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Расчет показателей проводился с применением программы медицинской статистики *MedCalc* (версия 15.2), полученные результаты описывались в соответствии с ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения».

В ходе исследования клинический мониторинг и УЗИ-оценка состояния эндометрия женщин основной группы осуществлялись каждые шесть месяцев на протяжении пяти лет послеродового периода. За это время был выявлен только один случай рецидива атипической гиперплазии эндометрия (1,6 %) и два случая малигнизации эндометрия (3,1 %). Наиболее ранний факт рецидива был диагностирован через 16 месяцев после родов, слу-

Таблица 1.

Факторы риска развития осложнений гестации у женщин сравниваемых групп (ДИ 95 %)

| Группы заболеваний | Основная группа, n=64 | Контрольная группа, n=75 | Чувствительность, Se | Специфичность, Sp | Относительный риск, RR | 95 % ДИ, CI |
|---|-----------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|------------------------|-------------|
| Дистрофия печени (стеатогепатоз) | 10 | 0 | 0,156 | 1,000 | 2,389 | 1,949–2,928 |
| Заболевания системы пищеварения | 7 | 8 | 0,109 | 0,893 | 1,015 | 0,572–1,802 |
| Варикозная болезнь | 32 | 11 | 0,500 | 0,853 | 2,233 | 1,601–3,114 |
| Заболевания нервной системы | 15 | 12 | 0,234 | 0,840 | 1,270 | 0,853–1,889 |
| Заболевания почек и мочевыводящей системы | 9 | 2 | 0,141 | 0,973 | 1,904 | 1,352–2,682 |
| Гипотензия | 3 | 4 | 0,047 | 0,947 | 0,927 | 0,387–2,225 |
| Ожирение | 40 | 12 | 0,625 | 0,840 | 2,788 | 1,923–4,043 |
| Гипотиреоз | 13 | 3 | 0,203 | 0,960 | 1,960 | 1,429–2,686 |
| АИТ | 18 | 5 | 0,281 | 0,933 | 1,974 | 1,446–2,694 |
| Гипертиреоз | 1 | 1 | 0,016 | 0,987 | 1,087 | 0,269–4,399 |
| Миома матки | 32 | 4 | 0,500 | 0,947 | 2,861 | 2,099–3,901 |
| Воспалительные заболевания шейки матки | 22 | 4 | 0,344 | 0,947 | 2,277 | 1,703–3,044 |
| Тазовые перитонеальные спайки | 28 | 6 | 0,438 | 0,947 | 2,601 | 1,933–3,499 |
| Эктропион | 8 | 4 | 0,125 | 0,947 | 1,512 | 0,968–2,360 |

чаи малигнизации — на 23 и 31 месяцы послеродового периода. У остальных женщин восстановился нормальный регулярный менструальный цикл, соответственно, им была индивидуально подобрана контрацепция.

Факторный анализ (табл. 1) позволил выделить соматические и гинекологические заболевания женщин основной группы, которые имели сильную связь, как с формированием гиперпластического процесса [24], так и с нарушением течения гестации.

Все выделенные факторным анализом значимые (имеющие сильную или относительно сильную связь) заболевания распределены в две группы патологий:

- соматические (стеатогепатоз, варикозная болезнь, заболевания почек и мочевыделительной системы, ожирение, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит),
- гинекологические (миома матки, воспалительные заболевания шейки матки и тазовые перитонеальные спайки).

Соответственно, проведен РОК-анализ осложнений гестации, родов и послеродового состояния новорожденного (рис. 1).

Все построенные кривые показали «хорошую» или «очень хорошую» предсказательную модель развития практически всех значимых гестационных осложнений с показателями площади под РОК-кривой (AUC) 0,705–0,969. При этом чувствительность моделей колебалась от 54,1 до 100 %, специфичность составила 72,7–88,27 %, а индекс Юдена зафиксирован в пределах 0,358–0,887.

Проведенные исследования подтвердили значимость сопутствующей соматической и гинекологической патологии в развитии, как гиперплазии эндометрия [25], так и осложнений гестационного процесса. РОК-анализ наглядно показал, что, несмотря на успешное наступление беременности, изменения организма женщин основной группы, вызванные сочетанием определенных форм соматической и гинекологической патологии, существенно влияют на дальнейшее течение беременности. Патогенез гестационных осложнений женщин с ГЭ в анамнезе базируется на изменениях эндометрия, вызывающих, в свою очередь, нарушения формирования ворсин хориона и плаценты в дальнейшем.

Представленные факторный и РОК-анализы предсказательной ценности выделенных факторов риска осложненного течения беременности, позволили разработать прогностическую шкалу развития гестационных ослож-

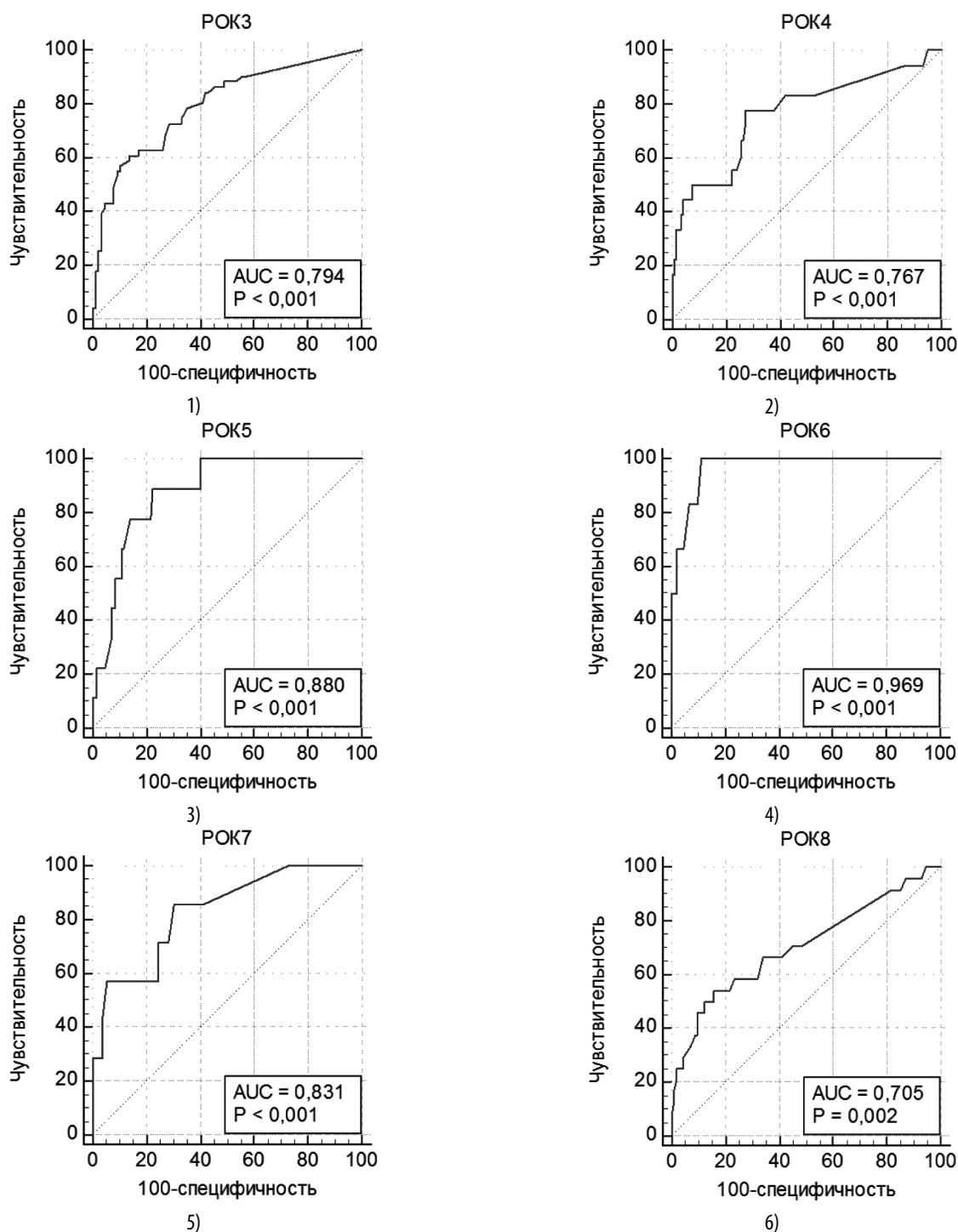


Рис. 1. Предсказательная ценность развития:

1) угрозы прерывания беременности в первом триместре, 2) ГСД, 3) преэклампсии, 4) внутриутробной задержки развития плода, 5) патологической кровопотери в родах, 6) подтвержденной хронической гипоксия плода — от выделенных факторов риска (соматической и гинекологической патологии)

нений у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе (табл. 2).

В ходе исследования были выделены только те заболевания, относительный риск наличия которых превышал 1,500. Все остальные заболевания, относящиеся

к факторам риска развития гестационных осложнений, распределялись по балльной шкале: 1 балл — относительный риск меньше 2,000, 2 балла — относительный риск больше 2,000. При этом максимальное число баллов 15. Низкий риск развития гестационных осложнений считался при наличии менее 5 баллов, 5–9 баллов —

Таблица 2.

Шкала факторов риска развития гестационных осложнений у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе

| Патология | Баллы | Чувствительность, Se | Специфичность, Sp | Относительный риск, RR | 95 % ДИ, CI |
|---|-------|----------------------|-------------------|------------------------|-------------|
| Дистрофия печени (стеатогепатоз) | 2 | 0,156 | 1,000 | 2,389 | 1,949–2,928 |
| Варикозная болезнь | 2 | 0,500 | 0,853 | 2,233 | 1,601–3,114 |
| Заболевания почек и мочевыводящей системы | 1 | 0,141 | 0,973 | 1,904 | 1,352–2,682 |
| Ожирение | 2 | 0,625 | 0,840 | 2,788 | 1,923–4,043 |
| Гипотиреоз | 1 | 0,203 | 0,960 | 1,960 | 1,429–2,686 |
| АИТ | 1 | 0,281 | 0,933 | 1,974 | 1,446–2,694 |
| Миома матки | 2 | 0,500 | 0,947 | 2,861 | 2,099–3,901 |
| Воспалительные заболевания шейки матки | 2 | 0,344 | 0,947 | 2,277 | 1,703–3,044 |
| Тазовые перитонеальные спайки | 2 | 0,438 | 0,947 | 2,601 | 1,933–3,499 |

средний риск развития гестационных осложнений, 10 и более баллов — высокий риск.

Подводя итог, можно сделать вывод о том, что предложенная в ходе исследования шкала может с успехом использоваться в практическом здравоохранении для

принятия клинического решения в плане ведения беременности у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе. Также она может служить дополнением к существующим шкалам перинатального и материнского риска развития осложнений гестационного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Иванова Т.В., Подгорная М.С. Специфика рецепции эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами (иммуногистохимическое исследование) // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. — 2024. — №11/2. — С. 178–185 DOI 10.37882/2223–2966.2024.11–2.18.
2. Табидулина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала В.А. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток // Гинекология. — 2019. — Т. 21. — № 6. — С. 53–58. URL: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.6.190472>.
3. Dellino M., Cerbone M., Laganà A.S., Vitagliano A. et al. Improving methods of treatment and molecular diagnosis of endometrial cancer — new tools for endometrial preservation? // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — V. 24(11). URL: <https://doi.org/10.3390/ijms24119780>.
4. Yu M., Wang Y., Yuan Z. Fertility-sparing treatment in young patients with grade 2 presumed stage IA endometrioid endometrial adenocarcinoma // Front Oncol. — 2020. — V. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01437>.
5. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Иванова Т.В., Ильченко О.А., Подгорная М.С., Руденко Ю.А. Факторы риска развития гиперпластических процессов в репродуктивном возрасте. Особенности клинической картины заболевания // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. — 2025. — №01. — С. 207–214 DOI 10.37882/2223–2966.2025.01.22.
6. Yu T., Wu D., Cao Yu, Zhai J. The relationship between the menstrual favorable in patients with polycystic ovary syndrome // Front Endocrinol (Lausanne). — 2021. — V. 12. — P. 740–747. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.740377>.
7. Ogunbiyi M.O., Ogunbiyi M.O., Oxley S., Graham R., Olaitan A. Oncological and reproductive outcomes of fertility-preserving treatments for stage 1, grade 1 endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis // J. Obstet. Gynaecol. — 2024. — V. 44. — P. 221. URL: <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2294329>.
8. Jiao Y., Yangyang Zh., Huixia Y., Yang X. Reproductive advance of fertility preservation in patients with early endometrial carcinoma or endometrial atypical hyperplasia // Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine. — 2022. — V. 2(4). — P. 186–190. URL: <https://doi.org/10.1016/j.gocm.2022.10.005>.
9. Коган Е.А., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия // Архив патологии. — 2007. — V. 6. — С. 21–24. URL: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=175426>.
10. Giannella L., Carpinì G.D., Sopracordevole F. Atypical endometrial hyperplasia and unexpected cancers at final histology: a study on endometrial sampling methods and risk factors // Diagnostics (Basel). — 2020. — V. 10(7). — P. 474. URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10070474>.
11. Ерофеева Л.Г., Сидоркина А.Г., Новопашина Г.Н., Ерофеев Б.Б. Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2022. — № 6. — С. 82–88. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1308>.
12. Кондриков Н.И., Баринаева И.В. Патология матки. Руководство для врачей. — М.: Практическая медицина, 2019. — 352 с.
13. Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S., Thurston J. et al. Guideline N390 — Classification and treatment of endometrial hyperplasia // Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada. — 2019. — V. 41(12). — P. 1789–1800. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.03.025>.

14. Pivano A., Crocet P., Carcopino K., Cravello L. et al. The risk of concomitant endometrial carcinoma in atypical endometrial hyperplasia diagnosed with total hysteroscopic resection // *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* — 2016. — V. 203. P. — 210–213. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.04962>.
15. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Первый опыт органосохраняющего лечения женщин репродуктивного возраста с начальными формами рака эндометрия // *Мать и Дитя в Кузбассе.* — 2010. — № 1. — С. 132–134. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poisk-vozmozhnostey-provedeniya-organosohranyayuschih-meropriyatiy-v-lechenii-nachalnogo-raka-endometriya>.
16. Черняков А.А., Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трущук Ю.М. и др. Рак эндометрия и беременность // *Акушерство и гинекология.* — 2023. — № 12. С. 40–46. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.178>
17. Afaneh H., Moustafa A.S., Leiva S., Youssef Y. et al. Conservative treatment of endometrial carcinoma and precancerous lesions before IVF: a series of cases // *Obstet. Gynaecol. Cases Rev.* — 2020. — V. 7. — P. 167. URL: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ogcr/obstetrics-and-gynaecology-cases-reviews-ogcr-7-167.php?jid=ogcr>.
18. Huiling A., Tongjie L., Huang K., Shi H. et al. Pregnancy outcomes in infertile patients with endometrial hyperplasia with or without atypia who underwent in vitro fertilization: the early follicular long protocol surpasses the midluteal long protocol // *Frontiers of Endocrinology.* — 2024. — V. 15. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1314432>.
19. Belladelli F., Montorsi F., Martini A. Metabolic syndrome, obesity, and cancer risk // *Curr. Opin. Urol.* — 2022. — V. 32(6). — P. 594–597. URL: <https://dx.doi.org/10.1097/MOU.0000000000001041>.
20. Centini G., Colombi I., Ianes I., Perelli F. et al. Fertility preservation in endometrial cancer: where are we now? // *Cancers.* — 2025. — V. 17(1). — P. 112. URL: <https://colab.ws/articles/10.3390/cancers17010112>.
21. Woodruff T.K. Oncofertility: close collaboration between reproductive medicine and oncology // *Reproduction.* — 2015. — V. 150. — P. 1–10. URL: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/oncofertility-a-grand-collaboration-between-reproductive-medicine>.
22. Anderson R.A., Amant F., Braat D., D'Angelo A. et al. ESHRE's Guide: Preserving Female Fertility // *Hum Reprod Open.* — 2020. — V. 4. URL: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>.
23. Chao A.S., Chao A., Wang C.J. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review // *Taiwan J Obstet Gynecol.* — 2011. — V. 50(1). — P. 62–66. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2009.10.006>.
24. Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Иванова Т.В., Ильченко О.А. Особенности изменения экспрессии гормональных рецепторов на фоне проводимой терапии у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами в эндометрии // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2025. — Т. 1 (2). — С. 21–28.
25. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Иванова Т.В. и др. Факторы риска развития гиперпластических процессов в репродуктивном возрасте. Особенности клинической картины заболевания // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки»* — 2025. — № 1. — С. 207–214. URL: <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2025.01.22>.

© Подгорная Милла Сергеевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Балтер Регина Борисовна (regina.balter@yandex.ru);
Иванова Татьяна Владимировна (t.vivanova@samsmu.ru); Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru);
Ильченко Олеся Андреевна (olesay.ilchenko@gmail.com); Богдасаров Азат Юрьевич (azat-01@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»