МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО

На правах рукописи

Шишкина Анна Владимировна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И НАЧАЛЬНЫМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ В АНАМНЕЗЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Краснопольская К.В.

Москва – 2026 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3

ГЛАВА 1. Обзор литературы.....15

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 42

2.1. Материалы исследования..... 42

2.2. Методы исследования..... 44

2.3. Специализированное обследование и лечение пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ перед началом планирования беременности.....49

2.4 Подготовка пациенток исследуемых групп на прегравидарном этапе.....49

2.5. Ведение пациенток при достижении беременности естественным путем.....51

2.6. Ведение пациенток в ходе проведения программ ЭКО.....51

2.7. Методы статистического анализа.....54

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....56

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....137

ВЫВОДЫ.....161

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....163

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....165

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Согласно наблюдению последних лет демографическая ситуация, как по мировым данным, так и по показателям рождаемости и смертности в Российской Федерации, неуклонно ухудшается. Динамика последних 10 лет показала стойкое падение коэффициента воспроизводства населения, как связанное с естественным старением и убылью населения, так и с такими внешними факторами, как длительная эпидемия SARS-COV 19 и политическая ситуация в стране и мире. [1] Результаты наблюдения динамики воспроизводства населения демонстрируют продолжающееся уменьшение численности жителей Российской Федерации. Данные на начало 2023 года показали, что численность постоянного населения РФ составляла 146,4 млн. человек. К началу июля 2024 года эта цифра сократилась до 146,1 миллиона. К 2030 году Росстат прогнозирует снижение численности населения на 3192,3 человек, что станет минимальным показателем с 2012 года. [2] В последние годы подобная ситуация наблюдается во многих развитых странах. [3] Столь негативная динамика в демографической ситуации подразумевает необходимость в более активных действиях, направленных на рост демографических показателей государства, включающих, в том числе, усовершенствование и актуализацию использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Принимая во внимание высокую долю бесплодных пар среди населения, тенденцию к отсроченному материнству, ВРТ относятся к серьезным и достаточно эффективным инструментам улучшения демографической ситуации. Использование ВРТ значимо расширяет круг потенциальных родителей. [4] И если ранее применение программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) было ограничено такими показаниями, как трубно-перитонеальный (ТПФ) и мужской факторы бесплодия, а также имело обширный перечень противопоказаний, то на настоящий момент ситуация претерпела кардинальные изменения. На сегодня зона нозологий, не

препятствующих применению методов ВРТ включает, в том числе и некоторые злокачественные новообразования, которые более не относятся к абсолютным противопоказаниям к участию. [5] Еще в 2006 году впервые был сформирован международный консорциум по онкофертильности, призванный решить столь важную проблему осуществления репродуктивных планов у онкологических пациентов. [4] Ведь крайне важным фактором является не только повышение выживаемости пациентов, но и улучшения продолжительности и качества их жизни после выздоровления.

Помимо демографической ситуации, неутешительным является и анализ статистических показателей онкологической заболеваемости. По информации Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире фиксируется более 10 млн. вновь диагностированных злокачественных новообразований. В условиях РФ ежегодно диагностируется свыше 315 тысяч случаев рака у женщин. При этом среди женщин младше 35 лет на каждые 100 тысяч человек приходится около 90 новых случаев онкологических заболеваний. [6] Рак остается одной из ведущих причин смерти в развитых странах, составляя около 20% всех случаев летального исхода и на данных момент показатель не снижается. С другой стороны, уровень жизни и ее продолжительность при онкологических процессах характеризуются постепенным ростом. Большая доля злокачественных новообразования диагностируется на ранних, перспективных для терапии, стадиях, что увеличивает показатели выживаемости. В РФ пятилетняя выживаемость среди женщин молодого возраста, имеющих онкологические заболевания, достигает 74-79%.

К одним из самых часто выявляемых онкологических заболеваний среди женщин развитых стран относится рак эндометрия (РЭ). При этом новообразования матки занимают шестую позицию среди всех видов рака и пятнадцатую - в структуре всех онкологических заболеваний. В России на рак тела матки приходится 8% от всех онкологических заболеваний среди женщин. Каждый год в РФ диагностируется более 27 тыс. случаев данного заболевания. В 2023 году в Московской области РЭ был диагностирован у 11%

женщин в возрасте от 20 до 44 лет и занял 3-е место после рака молочной железы и шейки матки. В последние десять лет возросла доля злокачественных опухолей матки, диагностированных на ранних стадиях (I и II). Эффективность диагностики увеличилась с 79% до 85%. В 2022 году первичная диагностика на данных стадиях была произведена в 84,7% случаев, из них 72,3% - именно на I стадии заболевания, в том числе при «начальном раке эндометрия». «Начальный РЭ» включает Ia стадию, при которой инвазия ограничивается пределами ткани эндометрия и не распространяется за его базальный слой. Это значимо увеличивает перспективы терапии с возможностью применения органосохраняющего лечения у довольно большой категории пациенток. Немаловажным является и факт снижения уровня летальности при РЭ в течение года после диагностики. Так, на 2012 год летальность составила 9,7 %, в 2022 году - 6,9%. [7] В 2022 году среди женщин в возрасте от 15 до 49 лет смертность от РЭ составила всего 3% от всех случаев смерти, вызванных онкологическими заболеваниями. Облигатным предраковым состоянием эндометрия признана атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ). Вероятность ее трансформации в злокачественное новообразование оценивается примерно в 40%.

Вопрос сохранения репродуктивного потенциала женщины после органосохраняющего лечения АГЭ и начального РЭ, а также последующей реализации репродуктивной функции остаётся крайне важным. Значительная доля пациенток с РЭ находится в репродуктивном периоде и планирует реализовать свой репродуктивный потенциал. Возможности терапии начального РЭ и АГЭ на сегодняшний день позволяют проводить органосохраняющую терапию у данных пациенток. Лечебная тактика предусматривает проведение гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) с последующим гистологическим подтверждением диагноза, после чего назначается гормональная терапия. В РФ на настоящий момент для осуществления данной задачи применяются два основных класса лекарственных средств: гестагены и агонисты гонадолиберинов (аГнРГ). К

сожалению, в отличие от стандартного хирургического лечения, проведение самостоятельной гормонотерапии связано с более высокой частотой рецидивирования, достигающего 40%. В связи с вышесказанным, реализация репродуктивных возможностей после лечения должна проводиться в максимально кратчайшие сроки. Применение методов ВРТ позволяет это обеспечить.

Обнадеживающие показатели пятилетней выживаемости и ранней диагностики, тем не менее, не обеспечивают достаточное снижение частоты РЭ на настоящий момент. Продолжают остро стоять и остаются дискутабельными такие вопросы как, своевременная диагностика и профилактика гиперпластический процессов, так и предотвращение малигнизации и рецидивирования рака эндометрия.

Увеличение доли онкологических заболеваний, включая РЭ, тесно связано с пандемией ожирения и метаболического синдрома. Нарушения липидного обмена существенно повышают риск малигнизации. Наблюдается четкая взаимосвязь увеличения частоты заболеваемости гиперплазией и РЭ с ростом «болезней цивилизации». Часто данных пациенток сопровождает «Тройной синдром рака эндометрия», включающий сахарный диабет, артериальную гипертензию и ожирение. Риск процессов злокачественного перерождения в эндометрии при наличии ожирения, диабета и повышенного артериального давления в 2-3 раза выше по сравнению со здоровыми женщинами. С ростом распространенности метаболического синдрома увеличивается частота гиперпластических процессов эндометрия. РЭ ассоциирован с метаболическим синдромом в 70-85% наблюдений. Это связано с рядом метаболических и гормональных отклонений, таких как инсулинорезистентность, возникающая на ее фоне гиперандрогения, экстрагонадная конверсия андрогенов в эстрогены в жировой ткани и, как следствие, пролиферативных процессов в эндометрии. У женщин, имеющих предрасположенность к РЭ, часто превалирует висцеральное ожирение, для которого специфичны не только инсулинорезистентность, но также ряд других метаболических нарушений, в

частности, дислипидемия и лептинрезистентность. Консервативное лечение без коррекции метаболических нарушений может увеличить вероятность повторного возникновения заболевания. Метаболический синдром также существенно ухудшает рецептивные способности эндометрия, снижая его чувствительность к гормональной терапии при лечении и приводит к потере эффективности методов ВРТ.

Наблюдается высокая корреляция метаболических нарушений не только с возникновением и прогрессированием атипических процессов в эндометрии, но также с эффективностью программ ЭКО и вынашиванием беременности, как после ВРТ, так и наступивших спонтанно. Состояние после органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ также оказывает значимое влияние на исходы наступивших беременностей. Доля живорождений остается относительно небольшой и не превышает 28%. Помимо этого, наблюдается высокая доля ранних репродуктивных потерь, достигающая 57.9%. Представлены данные о том, что ЧНБ и частота живорождения снижаются у пациенток с РЭ при ИМТ >28 кг/м2 (28,4% и 23,0% соответственно). При этом на сегодняшний день недостаточно исследований, указывающих на эффективность достижения и вынашивания беременности у пациенток АГЭ и РЭ в контексте сопутствующего влияния на исходы беременностей показателей метаболического статуса.

Вопрос оптимизации прегравидарной подготовки пациенток с АГЭ и РЭ является крайне актуальным и остается нерешенными на настоящий момент. В связи с высокой корреляцией метаболических нарушений с эффективностью программ ВРТ и вынашивания беременности, а также частой встречаемостью данных отклонений у женщин с АГЭ и РЭ, встает вопрос о наиболее тщательной прегравидарной подготовке данной группы пациенток, включающей снижение объема висцерального жира, коррекцию инсулинорезистентности, дислипидемии, гормонального статуса. Прегравидарная подготовка должна быть ограниченной по времени ввиду ургентной потребности в реализации репродуктивной функции после

достижения излеченности и снижения рисков рецидива основного заболевания. В тоже время она должна быть максимально эффективной в плане снижения негативного влияния нарушений метаболического статуса на скорейшую реализацию репродуктивной функции пациенток. Стоит отметить, что значимость влияния на фертильность показателей метаболического статуса в обсуждаемой когорте пациенток остается неуточненной, что и явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе путем оптимизации прегравидарной подготовки и усовершенствования подходов к ведению программ ВРТ.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ с учетом таких характеристик, как наличие инсулинорезистентности, и связанных с ней нарушений углеводного обмена, а также нарушений липидного профиля, в том числе лептинрезистентности.
2. Определить эффективность программ ВРТ у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе по таким показателям, как частота наступления беременности (ЧНБ) и частота деторождения, в том числе в зависимости от наличия отклонений в метаболическом статусе.
3. Определить значимость влияния отклонений в метаболическом статусе на долю ранних репродуктивных потерь у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.
4. Определить целесообразность использования предимплантационного генетического тестирования (ПГТ) эмбрионов для данной категории

пациенток, в том числе в зависимости от нарушений метаболического статуса, как этапа прегравидарной подготовки.

5. Разработать оптимальный алгоритм прегравидарной подготовки у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе.

Научная новизна

Сформулирована четкая и эффективная стратегия прегравидарной подготовки пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе как в рамках планирования беременности естественным путем, так и в период подготовки к программам ВРТ. Проведен анализ взаимосвязи АГЭ и начального РЭ с такими метаболическими состояниями, как инсулинорезистентность, дислипидемия, лептинрезистентность, и прочими нарушениями метаболического профиля. Оценена доля распространения данных отклонений в зависимости от тяжести патологии эндометрия. Определена ЧНБ и частота деторождения у пациенток исследуемой группы, а также доля ранних репродуктивных потерь в исходе программ ВРТ. Проанализирована зависимость результативности проведенных программ ВРТ от наличия метаболических отклонений у пациенток с АГЭ и начальным РЭ по таким показателям, как ЧНБ, частота деторождения, доля эуплоидных эмбрионов, доля ранних репродуктивных потерь. Определена целесообразность применения у данных пациенток предимплантационной генетической диагностики эмбрионов.

Практическая и теоретическая значимость

В процессе проведенной работы проанализирована степень дисметаболических расстройств у пациенток с АГЭ и РЭ, оценена актуальность и необходимость коррекции данных отклонений с целью повышения эффективности прегравидарной подготовки. Определена возможность планирования беременности естественным путем в данной категории пациенток. Определено место ПГТ как инструмента сокращения

сроков до наступления беременности и снижения риска ранних репродуктивных потерь, как у пациенток молодого репродуктивного возраста, так и в старшей возрастной группе. Разработан алгоритм оптимальной и эффективной подготовки пациенток исследуемой группы к реализации репродуктивной функции в кратчайшие сроки.

Методология и методы исследования

Научная работа проведена в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

Процесс лечения бесплодия включал различные подходы, такие как попытки зачать ребёнка естественным путём, так и использование ВРТ. Все процедуры проводились специалистами отделения репродуктологии, руководителем которого является член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Краснопольская К. В.

Включенные в исследование пациентки на этапе подготовки к программе ЭКО наблюдались онкологом, д.м.н., профессором кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей МО при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Новиковой О.В.

Перед стартом терапии по поводу бесплодия все пациентки проходили обследование у эндокринолога, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей МО при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Бурумкуловой Ф.Ф.

Проведено проспективное сравнительное исследование 139 пациенток, которые были разделены на основную и контрольную группы: 109 пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ, 30 пациенток с ТПФ бесплодия.

Все участницы исследования дали добровольное согласие на участие. В согласии отмечено, что женщины полностью ознакомлены с целями и условиями научно-исследовательской работы. Получено одобрение от

этического комитета ГБУЗ МО МОНИИАГ на проведение исследования, протокол № 12 от 22.12.2020 г.

В ходе решения задач использовались нижеперечисленные методы:

1. Сбор анамнеза, в том числе данных паритета, предъявляемых жалоб, общий и гинекологический осмотр.
2. Определение морфотипа с использованием антропометрии (измерения окружности талии), оценки индекса массы тела (ИМТ).
3. Общие клинико-лабораторные исследования, включенные в приказ 803н.
4. Исследование маркеров метаболического синдрома: липидный профиль, глюкоза крови натощак, инсулин натощак, HbA1c, индекс Caro, индекс HOMA, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).
5. Оценка уровня маркера провоспалительного процесса - С-реактивного белка.
6. Оценка уровня 25 (OH) – витамина D в сыворотке крови.
7. Гормональное обследование: пролактин, ТТГ, эстрадиол, андрогеновый статус, ССПГ, лептин, кортизол.
8. Исследование коагулограммы и полиморфизма генов системы гемостаза.
9. Оценка показателей овариального резерва с помощь гормонального исследования и ультразвукового подсчета количества антральных фолликулов (КАФ).
10. Заключение онколога-гинеколога для решения вопроса о возможности реализации репродуктивной функции с помощью проведения программы ЭКО.
11. Специализированное обследование пациенток с АГЭ и начальным РЭ (гистероскопия с проведением РДВ, офисная гистероскопия с пайпель-биопсией эндометрия).

12. Рекомендовано проведение предимплантационного генетического тестирования эмбрионов, независимо от возраста пациентки.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения показателей метаболического статуса, в том числе углеводного и липидного обмена, достоверно чаще наблюдаются у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе в сравнении с группой контроля. При этом у пациенток с АГЭ данные отклонения встречаются достоверно чаще, чем при начальном РЭ, что требует комплексной оценки метаболического статуса у пациенток, планирующих беременность, на этапе прегравидарной подготовки.

2. Нарушения углеводного и липидного обмена, особенно сочетанные, приводят к снижению эффективности программ ВРТ по показателям частоты деторождения, доле эуплоидных эмбрионов и высокой частоте ранних репродуктивных потерь, что связано с выраженными метаболическими отклонениями у данной категории пациенток и требует обязательной коррекции на этапе прегравидарной подготовки, и далее в ходе проведения программ ВРТ.

3. У пациенток с АГЭ и начальным РЭ с сопутствующими нарушениями метаболического статуса нецелесообразно переносить эмбрионы в полость матки в нативных циклах в связи с более низкой частотой деторождения, а также высокой долей осложнений наступивших беременностей. Обоснованна сегментация цикла с отсроченным переносом эмбрионов (ПЭ) в полость матки в программах ЭКО-крио после коррекции показателей метаболического профиля.

Степень достоверности результатов исследования

Для анализа данных были использованы такие сервисы статистической обработки данных, как «Statistica-6», «Statistics Kingdom», «Calculator.iO» и «Neiros».

Во всех случаях, когда проводилось сравнение групп по исследуемым характеристикам, различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Личный вклад автора в исследование

Автор внес значимый вклад в исследовательскую работу, определив ее направление, сформулировав цель и задачи. Автором был осуществлен сбор и интерпретация анамнестических данных, а также проведена оценка показателей антропометрии. На этапе планирования беременности автор всесторонне проанализировал метаболические показатели женщин, включенных в исследование. Автор самостоятельно выполнял программы ВРТ, а также проводил прегравидарную подготовку пациенток при планировании беременности естественным путем (при наличии условий). Самостоятельно систематизировал и статистически обработал данные. Автор самостоятельно подготовил все материалы и данные для публикаций, связанные с темой диссертации.

Внедрение и апробация полученных результатов

Результаты проведенной работы успешно интегрированы в практическую деятельность отделения репродуктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

Диссертация прошла апробацию 24 сентября 2024 года на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

Публикации результатов

В рамках научной работы автором были опубликованы четыре статьи в авторитетных научных изданиях, которые входят в перечень ВАК РФ, а также в базу данных Scopus.

14 сентября 2024 года на региональном собрании акушеров-гинекологов Московской области «Здоровье женщины: от менархе до менопаузы, Московская область» был представлен доклад «Прегравидарная подготовка пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия».

Структура и объем диссертации

Работа представляет собой документ машинописного текста объемом 184 страницы. В документе содержится обширный аналитический материал, включающий 66 таблиц и 16 иллюстраций. Диссертационная работа организована в соответствии с общепринятыми академическими нормами и состоит из следующих основных частей: введение, обзор литературы, описание и анализ результатов оригинальных исследований, заключительные выводы и практические рекомендации, а также обширный библиографический список, содержащий 29 публикаций российских авторов и 103 - зарубежных исследователей.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В современных реалиях внимание акцентируется не только на повышении выживаемости, но и на улучшении продолжительности и уровня жизни после излечения злокачественных новообразований. Качество жизни, безусловно, включает в себя и возможность осуществления репродуктивной функции для пациентов. Каждый год в мире выявляют более 10 млн. случаев рака. Это заболевание продолжает быть одной из ведущих причин смерти в глобальном масштабе. Ежегодно он уносит жизни около 8,2 миллионов человек, из которых 3,5 миллионов - женщины. Наибольшая доля смертей приходится на людей старше 60 лет. Однако проблема смертности также актуальна для лиц репродуктивного возраста, хотя и в меньшей степени. Женщины в странах Восточной Африки сталкиваются с наивысшим уровнем смертности в мире. В высокоразвитых государствах раковые заболевания ответственны за 20% всех смертей, и эта цифра сохраняет свою стабильность. Ежегодно в России от рака умирает свыше 278 тысяч человек. В 2021 году это число достигло 278 992 человек. [8] В высокоразвитых государствах фиксируется рост продолжительности жизни для больных широким спектром заболеваний, среди которых и онкологические. Статистика ВОЗ свидетельствует, что приблизительно 50% пациентов с раковыми опухолями в России, 60% во Франции и 65% в США достигают пятилетней выживаемости. С 2000 по 2014 годы выживаемость больных в течение года в РФ увеличилась на 18,9% (с 59,7 до 71,0%), пятилетняя - на 23,3% (с 38,2% до 47,1%). [9-10] Стоит отметить, что с 2000 по 2021 год наблюдалось снижение общей смертности в России на величину, превышающую 5%. [8, 11-12] За 2021 год сохранена жизнь более чем 16 тысяч пациентов с онкологической патологией в сравнении с 2000 годом. Значительного влияния на повышения уровня смертности не было выявлено даже в период коронавирусной пандемии. [13] Так же стоит отметить и гендерные особенности уровня смертности в мире и в Российской

Федерации. Стандартизированный уровень смертности у представительниц женского пола в России практически в два раза ниже, чем у мужчин. Такая разница может быть обусловлена тем, что злокачественные новообразования у женщин чаще локализуются в областях с меньшим итоговым уровнем летальности. Среди женщин России пятилетний период выживаемости колеблется в пределах 74-79% у представительниц молодого поколения. Женщины пожилого возраста демонстрируют значительно худшие результаты, с показателем выживаемости, варьирующимся от 20% до 40%. Пятилетняя выживаемость среди мужчин также варьируется: у молодых она составляет 72-75%, тогда как в старшем возрасте - всего 20-30%.

По данным за 2022 год в России зарегистрировано 2758,3 случаев злокачественных новообразований на каждые 100 тысяч человек. Это на 31,9% больше, чем в 2012 году, когда показатель составлял 2091,9 случая. Подобный рост связан с увеличением количества новых случаев заболеваний и усовершенствованием методов диагностики, а также с увеличением продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Каждый год в России выявляют более 580 тысяч новых случаев онкологических заболеваний, из которых более 265 тысяч приходится на мужчин и более 315 тысяч - на женщин. [14] В 2022 году впервые было зарегистрировано 624 835 случаев онкологических процессов (283 179 у мужчин и 341 656 у женщин, соответственно). В сравнении с 2021 годом отмечается прирост этого показателя на 7,6%. В 2022 году среди активно выявленных случаев злокачественных новообразований 75,4% пациентов (107 626 человек) находились на I-II стадии заболевания. Для сравнения: в 2021 году этот показатель составлял 77,8%, а в 2020 году - 77,9%. В 2021 году 32,4% случаев злокачественных опухолей были диагностированы на первой стадии, а 25,5% - на второй. По данным за 2022 год эти показатели изменились: на I стадии диагностировано 34,4% случаев, на II стадии - 24,9%. На стадии cancer in situ за 2022 год было выявлено 13 343 случаев, что соответствует 2,1 случаев на 100 первично диагностированных злокачественных новообразований (2021

г. - 1,8). Стоит отметить, что отмечена тенденция к уменьшению доли злокачественных опухолей, диагностируемых на поздней стадии. К 2021 году наблюдалось снижение по данному показателю с 20,5% до 19,8%. [7] В 2023 году ожидаемая продолжительность жизни в России превысила уровень, который был до пандемии COVID-19. Данный показатель составив 73,4 года по оценке Росстата. Несмотря на это, злокачественные опухоли остаются второй по значимости причиной общей смертности в России, составляя 12% всех случаев. [15]

Рак репродуктивных органов у женщин продолжает быть одной из ведущих причин онкологических заболеваний и смертности в этой группе. В большинстве стран мира рак молочной железы является наиболее распространенной формой онкологических процессов среди женщин, встречаясь в 154 из 180 проанализированных государств. Данные патологии остаются серьезной угрозой для здоровья среди женского населения во всем мире, приводя к высокой доле летальности. [1] Согласно данным Росстата, среди всех случаев женской смертности рак репродуктивной системы достигает 5%. Более того, эти заболевания являются причиной 50% смертей от онкологических заболеваний. На 2022 год в РФ из всех выявленных случаев злокачественных новообразований 27% составили онкологические заболевания женской репродуктивной системы, молочной железы, а также прямой кишки и ануса. В общей выборке онкологических больных, находящихся под наблюдением, пациентки с раком молочной железы встречались наиболее часто, их доля достигла 12%. Затем следовали пациенты с раком тела матки, которые составили 4% от общего числа. Рак шейки матки диагностирован у 3% пациентов. Среди женщин в возрасте от 15 до 49 лет перечисленные виды онкологических заболеваний составили 59% от всех случаев рака. В этой возрастной когорте чаще всего диагностировали рак молочной железы (30%), рак шейки матки (14%), рак яичников (6%) и рак тела матки (5%). [15] В 2023 году в Московской области рак тела матки занял третье место среди женщин в возрасте от 20 до 44 лет, составив 11%. Еще более

распространёнными заболеваниями оказались рак молочной железы (54%) и рак шейки матки (26%).

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к росту частоты гормонально зависимых процессов репродуктивных органов, включая АГЭ и РЭ. [6] Увеличение частоты гормонально-зависимых опухолей у женщин отмечается со второй половины 70-х годов прошлого столетия. [16-17] По данным отечественной и зарубежной онкоэпидемиологической статистики наблюдается ежегодное увеличение заболеваемости РЭ и предшествующими ему гиперпластическими процессами эндометрия. [18] РЭ занимает третье место среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы по данным многих стран. Однако данные о распространенности гиперпластических процессов эндометрия и риске их злокачественного перерождения значительно различаются. По некоторым источникам, частота гиперпластических процессов эндометрия варьирует от 6 до 40%, а риск их малигнизации колеблется в пределах 3-10%. [19] Согласно данным статистики, риск трансформации гиперплазии эндометрия без атипии в злокачественное образование в течение одного года составляет около 2,5%. А вероятность того, что АГЭ трансформируется в рак за этот же период, достигает 8% (по некоторым данным, от 3,9% до 17,3%). [20]

Карцинома эндометрия является одним из самых распространенных видов рака у женщин в развитых странах. [21] Рак тела матки является шестым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин и занимает 15-е место среди всех типов злокачественных опухолей. В 2018 году в мире было выявлено 382 069 вновь диагностированных случаев РЭ, что привело к 89 929 смертям, связанным с этим заболеванием. В 2018 году рак тела матки стал вторым по частоте гинекологическим онкологическим заболеванием и занял четвертое место среди причин смертности от гинекологических раков среди женщин. В Российской Федерации рост доли активно выявляемого рака тела матки имеет четкую тенденцию с 2012 по 2019 годы. Ежегодно, согласно данным статистики, выявляется более 27 тысяч впервые диагностированных

случаев заболевания. В 2019–2021 годах наблюдалось уменьшение количества выявленных случаев РЭ, что не отражает реальную эпидемиологическую ситуацию. Наиболее вероятно это было связано с вспышкой пандемии, спровоцированной вирусом SARS-CoV-2 в декабре 2019 года, и последовавшим значительным снижением охвата населения профилактическими осмотрами. В 2022 году наблюдалось увеличение показателей активно выявленной заболеваемости РЭ, однако данный критерий не достиг уровня, наблюдаемого до пандемии COVID-19. [15] В России рак тела матки является одним из наиболее распространённых видов онкологических заболеваний среди всего населения, занимая свою позицию после рака молочной железы и прямой кишки, а также рака ректосигмоидального синуса и ануса. По частоте встречаемости среди злокачественных новообразований у женщин РЭ занимает третье место, уступая только раку молочной железы и немеланомным опухолям кожи. В 2021 году рак тела матки составил 8,08% от всех случаев онкологических заболеваний. На 2022 год эта патология занимала 5% среди всех злокачественных опухолей среди женщин 15-49 лет. Среди онкологических заболеваний репродуктивной системы рак тела матки занял четвертое место, уступая раку молочной железы, шейки матки и яичников. В 2023 году в Московской области рак тела матки был диагностирован у 11 % женщин в возрасте от 20 до 44 лет среди всех случаев рака женских половых органов. Это заболевание заняло третье место по распространенности после рака молочной железы и шейки матки в данной возрастной группе. Статистика раннего выявления онкологических заболеваний репродуктивной системы показывает, что за последние десять лет эффективность диагностики рака тела матки (I и II стадии) увеличилась на 6%. В 2022 году первичная диагностика рака тела матки на I и II стадиях достигла 84,7%, из которых 72,3% составили случаи, выявленные на первой стадии. В 2021 году процент составил 84,4%. В 2020 году был несколько ниже и включал 84% случаев, диагностированных на ранних стадиях. За 2022 год доля случаев, диагностированных на третьей

стадии, составила 8,6%, что ниже показателей 2021 (8,9%) и 2020 (9,2%) годов. Эта динамика указывает на улучшение ранней диагностики РЭ. На последней, четвертой, стадии заболевания рак тела матки был диагностирован в 6% случаев в 2022 году и в 5,9% - в 2021 и 2020 годах. В 2022 году 24 938 человек с впервые диагностированным раком тела матки были взяты под диспансерное наблюдение. Всего на конец года на учете состояло 195,6 пациенток на 100 тыс. населения (285.312 человек), из них 65,9 на 100 тыс. населения состоят на учете 5 лет и более (187.973 человек). Также стоит отметить снижение уровня летальности больных за последнее десятилетие. В 2012 году показатель составил 9,7%, а к 2022 году снизился до 6,9% [7]. Доля смертей от рака среди женщин репродуктивного возраста составила 3% от общего числа смертей от онкологических заболеваний. Тем не менее, период с 2006 по 2022 годы показал, что прогресс в снижении смертности от этого вида рака был недостаточно активным, достигнув всего 10%. Пятилетняя е выживаемость больных раком эндометрия составляет 71,6%, а относительная выживаемость 80,3%, что позволяет отнести данное заболевание к нозологии с относительно благоприятным прогнозом.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АГЭ И РЭ

Гиперплазия эндометрия представляет собой патологическое разрастание железистой и стромальной тканей эндометрия, с преимущественным увеличением соотношения железистой ткани к строме в пропорции превышающей 1:1 в отличие от нормального эндометрия в стадии пролиферации. [22-23] По некоторым сведениям разрастание эндометрия без признаков злокачественного перерождения клеток становится результатом длительного повышения уровня эстрогенов в организме, и дисбаланса в отношении эстрогенов и прогестерона, в то время как возникновение клеточной атипии происходит в следствии прогрессирующего локального мутационного повреждения, не ассоциированного с гормональным фоном.

[24- 25] Гиперплазия эндометрия без атипии, подвергается процессу малигнизации не более, чем в 2-3% случаев, что незначительно выше, чем шанс озлакачествления эндометрия в популяции. АГЭ представляет является истинным предраковым состоянием эндометрия и малигнизируется в 23-29% случаев. [26-27] Вероятность злокачественной трансформации АГЭ в течение года по некоторым данным превышает 8% (от 3,9% до 17,3%). [20] В ходе крупного ретроспективного исследования были выявлены схожие данные: при простой гиперплазии эндометрия риск малигнизации составляет 2,0%, в то время как при АГЭ этот риск значительно возрастает и достигает 14,2%. [28] При этом с течением времени риск злокачественного перерождения АГЭ возрастает. Через 10 лет вероятность развития РЭ составляет 12%, а через 20 лет этот риск увеличивается до 27%. В итоге рак эндометрия развивается у каждой 3-4-й пациентки с диагнозом АГЭ. [29] Вероятность малигнизации гиперплазии эндометрия относится к многофакторным процессам, но в первую определяется проявлением эпигенетических и генетических нарушений, приводящих к сбою на уровнях опухолевой супрессии, процессов клеточного деления и запрограммированной гибели клеток. [30] Одним из важных наследственных факторов риска, приводящих к развитию РЭ, является синдром Линча. При данном состоянии суммарная вероятность выявления РЭ составляет 22-50%. [31] Вероятность озлокачествления гиперплазии эндометрия связан как с морфологическими характеристиками патологии, так и с частотой рецидивов и возрастом пациенток. [32] В США было проведено исследование, показавшее, что у женщин младше 30 лет реже всего встречаются гиперпластические процессы эндометрия. Ежегодно на 100 тысяч женщин в этой возрастной группе приходится всего 6 случаев таких заболеваний. При этом среди женщин возрастной категории 50-54 лет ежегодно регистрируется наибольшее количество таких случаев - 386 на 100 тысяч. [33] Риски манифестации гиперпластических процессов в эндометрии возрастают у женщин с ранним дебютом менструации, при позднем наступлении менопаузы, наличии бесплодия или отсутствии беременностей в

анамнезе, завершившихся родами. Также риск возрастает при наличии хронической ановуляции и синдрома поликистозных яичников. [34] Согласно одному из научных исследований, женщины с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) имеют более существенный риск развития гиперплазии эндометрия, который составляет до 21,3%. При этом, простая гиперплазия составляет 12,8% среди всех зарегистрированных случаев, в то время как атипический вариант выявляется в 3,4% случаев. [35] При нарушениях менструального цикла, таких как олигоменорея, аменорея или длительная хроническая ановуляция (более двух лет), риск развития гиперплазии эндометрия возрастает в шесть раз. Кроме того, вдвое повышается риск рецидива патологий эндометрия. [36]

Классически по Бохману еще с 1972 года рак эндометрия подразделяется на 2 патогенетических типа. РЭ I типа является гормональнозависимым и чаще всего диагностируется у женщин, страдающих ожирением. Для данных пациенток характерно повышение уровня липидов крови, часто наблюдаются признаки гиперэстрогении, к которым можно отнести ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, а также позднее наступление менопаузы и, как следствие, наличие гиперплазии эндометрия. Среди женщин, страдающих избыточным весом и ожирением, РЭ I типа также нередко диагностируется и в период менопаузы. Как правило, гистологически данный вид рака является высоко- или среднедифференцированным и имеет более благоприятный прогноз. РЭ II типа не связан с вышеописанными метаболическими маркерами. Гистологически опухоль является малодифференцированной и имеет высокую метастатическую активность и менее благоприятный прогноз. [37] Не смотря на свою интуитивную простоту, данная классификация далека от совершенства, существует значимое совпадение между РЭ I и II типов, часто наблюдаются смешанные гистологические паттерны.

В последние десятилетия неоднократно пересматривались подходы к патоморфологической классификации гиперпластических изменений

эндометрия. Отчасти в виду неэффективности в воспроизведении представленных в классификациях диагнозов, что может быть связано с отсутствием четких критериев морфологических изменений и ядерной атипии в эндометрии. Отчасти - в несогласованности предлагаемой терминологии и отсутствии стандартов лечения. Немаловажным поводом для усовершенствования подходов к классификации являлась четкая зависимость гистологического заключения от субъективного мнения патоморфолога. [24] В 1949 году A. Hertig с соавторами было предложен классифицировать гиперплазию эндометрия, как кистозную, аденоматозную, анаплазию и carcinoma in situ (CIS), выделялись кистозная и аденоматозная формы. Стоит отметить, что аденоматозная форма по данной классификации относилась к железистой гиперплазии без атипии. [38] Несколько позже аденоматозная гиперплазия была разделена в классификации на легкую, умеренную и тяжелую, что еще более усложнило ее практическое применение. [39] Далее в своем развитии термин «анаплазия» претерпел изменение в «атипическую гиперплазию», которая также позже была подразделена на легкую и тяжелую. [40-41] В 1983 году перечисленные варианты классификации гиперплазии и РЭ были объединены в единый термин «железистая интраэпителиальная неоплазия» - glandular intraepithelial neoplasia (GIN), в которой выделялись три степени тяжести патологии. [42] В 1975 году была одобрена первая классификация ВОЗ, она включала в себя три типа гиперпластических процессов: простая, аденоматозная и атипическая гиперплазия. [43] По классификации ВОЗ от 1994 года, которая осталась без изменений в 2003 году, гиперплазия эндометрия подразделялась на типичную и атипическую, а данные типы, в свою очередь, подразделялись на простую и сложную формы. [44] В последующем, однако, потребовался пересмотр в связи с существенной гетерогенностью гиперпластических процессов эндометрия, включающих как изменения, возникающие в результате воздействия гиперэстрогении на пролиферацию желез, так и моноклональные пролиферативные процессы. [45] В 2007 году в Российской Федерации была разработана усовершенствованная

система классификации патологий эндометрия. Под руководством Е. А. Когана и его исследовательской группы была предложена подробная классификация, охватывающая такие категории, как простая гиперплазия эндометрия, комплексная гиперплазия без атипии, комплексная гиперплазия эндометрия с атипией и высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия. [46-47]

В современной медицинской практике применяются две основные системы классификации гиперплазии эндометрия, которые базируются на гистоморфологических исследованиях. Согласно последней версии классификации, разработанной ВОЗ в 2014 году, оценка степени атипии клеток эндометрия характеризуется высокой степенью субъективности. В рамках четвёртой версии данной классификации гиперплазия эндометрия подразделяется на два основных типа: гиперплазия без атипии и атипическая гиперплазия эндометрия, также известная как эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (EIN). [48] Сообщество ACOG предпочитает применять термин EIN, а не «атипическая гиперплазия», подчеркивая, что это поражение является неопластическим и обладают значительным риском малигнизации. Все еще встречающиеся на данный момент гистологические диагнозы, такие как аденоматоз, аденоматозная гиперплазия, аденоматозный полип в разных своих вариациях необходимо интерпретировать как гиперплазию эндометрия с атипией. Данная классификация в силу своей простоты значительно упрощает процесс постановки гистологического диагноза и договоренности между патоморфологами, онкологами и акушерами-гинекологами. Однако данная классификация имеет свои существенные ограничения. Из-за значительной субъективности метод может приводить как к недооценке степени повреждения, так и к ошибочной диагностике. [49] Существует и альтернативная классификация - EIN, согласно которой выделяется группа доброкачественных патологий с невысоким риском малигнизации, а также патология с повышенной вероятностью злокачественного перерождения - EIN, являющаяся

клональным предшественником РЭ. Данная концепция учитывает несколько гистоморфологических параметров, которые оцениваются как субъективно, так и объективно с помощью компьютерной морфометрии с расчетом прогностической оценки. [50] Также подразумевается анализ корреляции между гистопатологическими параметрами и клиническими исходами, вероятность малигнизации интерпретируется по величине итогового показателя D-score. [51] При применении D-score показатель ≤1 указывает на высокий риск малигнизации, тогда как показатель >1 означает низкий риск. Американский колледж акушеров и гинекологов выступает за применение в работе системы EIN, высокая прогностическая ценность которой, однако, демонстрируется только при объективной оценке, далеко не всегда применимой. Каждая из двух систем классификации имеет свои достоинства и сходные прогностические характеристики. Тем не менее критерии ВОЗ, которые учитывают цитологическую атипию, лучше подходят для выявления поражений с повышенным риском перерождения в рак. В свою очередь, критерии EIN обладают большей чувствительностью и поэтому более пригодны для отбора женщин, которым требуется терапия. [52] Чувствительность D-score по некоторым данным достигает 100%, при использовании классификации ВОЗ данный показатель не превышает 91%. [53] Показатель D при гиперплазии эндометрия оказывается более чувствительным и специфичным индикатором прогнозирования малигнизации, чем классификация ВОЗ. Однако стоит отметить трудоемкость использования классификации EIN, ее высокую стоимость, необходимость использования специального оборудования для компьютерной морфометрии. Только же субъективная оценка D-критерия требует определенного опыта и специальной подготовки патоморфологов для работы в различных практических условиях. В России классификация EIN не нашла широкого применения, вместо неё используются критерии ВОЗ, которые являются более практически применимыми, в виду отсутствия необходимости использования компьютерной морфометрии. [54] На сегодняшний день, как отмечают многие

специалисты, не существует надежных опухолевых маркеров для диагностики предрака и рака эндометрия, которые бы обладали высокой специфичностью и чувствительностью. В связи с этим возникает потребность в создании новых, более современных методов скрининга. [55]

В последние годы объем данных об участии эстрогенов в патогенезе обоих типов рака эндометрия, описанных в свое время Бохманом, постоянно растет. Исследования показывают отсутствие различий в экспрессии рецепторов эстрогенов и уровнях половых гормонов в обоих случаях, что позволяет предположить эстрогенную этиологию и рака эндометрия II типа. [56-57] Эстрогены влияют на рост эндометрия, активируя эстрогеновые рецепторы в ядрах клеток эндометрия, инициируют сложные морфологические трансформации в эндометрии, что проявляется в структурных перестройках и люминального, и железистого эпителия. Эти изменения включают существенное повышение числа желез и модификацию их архитектоники. На клеточном уровне наблюдаются структурные преобразования, отражающие адаптацию эпителиальных клеток к воздействию эстрогенов. [34] Данные эффекты реализуются через ERα и ERβ рецепторы эстрогенов. Происходит связывание с одним из ядерных рецепторов, каждый из которых кодируется собственным геном. В результате происходит активация лиганд-зависимых процессов транскрипции, что в конечном итоге влияет на уровень экспрессии генов. Различия в уровне экспрессии обоих подтипов эстрогеновых рецепторов характерно для железистых и стромальных клеток эндометрия, а также фаз цикла и таких периодов жизни женщины, как пре- и постменопауза. [58] Данные об экспрессии описанных типов рецепторов, при нормальном эндометрии и в случае гиперпластических и злокачественных поражений, очень разнятся. Картина экспрессии эстрогеновых рецепторов в контексте АГЭ, а также при простой и сложной формах гиперплазии, аналогичен уровню при карциноме эндометрия. При АГЭ и раке эндометрия наблюдается существенное снижение экспрессии рецепторов эстрогенов β-типа по сравнению с простой гиперплазией и нормальным эндометрием. Данное

изменение может быть важным фактором, способствующим развитию рака эндометрия, как показывают результаты современных научных исследований. [59-60] Ряд авторов описывают повышенную экспрессию ERα при АГЭ в сравнении с нормальным секреторным эндометрием, в котором экспрессия ERα подавляется в ходе секреторной фазы цикла в результате реакции на вызванные прогестероном изменения экспрессии генов. [58] Исследование В. Н. Прилепской выявило значительное уменьшение количества рецепторов эстрогенов в эндометрии у женщин без гиперпластических процессов по сравнению с теми, у кого были диагностированы такие изменения. [61] Согласно другим источникам, при эндометриоидной карциноме наблюдается уменьшение уровня экспрессии белков ERβ и ERα, а также рецепторов прогестерона по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием и гиперплазией без атипии. При РЭ отмечена корреляция повышенного уровня экспрессии ERβ с опухолями, демонстрирующими инвазию в миометрий. [62] Показано, что выраженное уменьшение активности экспрессии ERα является признаком более злокачественного фенотипа РЭ, а постепенная потеря экспрессии может происходить по мере развития процесса. [63]

Помимо эстрогеновых рецепторов в клетках стромы и эпителия эндометрия представлены рецепторы прогестерона: PR-A и PR-B. Данные рецепторы относятся к тому же суперсемейству лиганд-активируемых факторов транскрипции, что и, «альфа» и «бета», рецепторы эстрогенов. К тому же, их регуляция подчинена одному гену - PGR, уровень экспрессии которого регулируется эстрогенами. [64] Прогестерон способен подавлять чрезмерную пролиферацию клеток эпителия. Он нейтрализует пролиферативное воздействие эстрогенов, способствуя развитию секреторной функции железистых и стромальных элементов эндометрия. Это происходит за счёт угнетения эстрогеновых рецепторов, в основном ERα. Этот эффект чаще всего проявляется благодаря активации стромальных прогестероновых рецепторов. Потеря рецепторов прогестерона при раке эндометрия коррелирует с повышенной пролиферацией, плохой выживаемостью и увеличением числа

метастатических поражений. Данная связь характерна как для положительных, так и для отрицательных опухолей по рецептору эстрогена. [65] Данный факт обусловливает эффективность прогестиновой терапии у женщин с АГЭ и РЭ, желающих сохранить способность к деторождению или не подходящих для хирургического лечения. [66] Снижение уровня экспрессии как прогестероновых, так и эстрогеновых рецепторов при РЭ было описано и согласно проекту «Атлас генома рака». [67] При этом воздействие рецепторов на клетки эпителия не является основной составляющей ингибирующего влияния прогестерона на клеточную пролиферацию. Таким образом, относительный или абсолютный дефицит прогестерона инициирует чрезмерную пролиферацию железистых клеток. [68]

Согласно теории A. Ferenczy и M.M. Gelfand существует также «два пути» эволюции патологии эндометрия - гиперплазии или неоплазии, что подразумевает различия не только в клинических проявлениях, но и вероятность появления предрака. [69] Согласно представленной теории, есть два варианта инициации пролиферативных процессов в эндометрии, которые происходят не взаимосвязано, что опровергает теорию о постепенно нарастающих по степени тяжести гиперпластических процессах. Дифференцировка пролиферативных процессов на гиперпластические и злокачественные зависит только лишь от наличия клеточной атипии. [70] Новые данные появились 90-х годах, и указывали на возможную этиологию атипических процессов в эндометрии, свидетельствующие о влиянии на малигнизацию прогрессирующего моноклонального негормонального мутационного воздействия. [71] Новая концепция АГЭ как мутационно-активируемого моноклонального предракового заболевания представляет собой фундаментальный сдвиг в ранее господствующем представлении о том, что основным пусковым фактором возрастающей пролиферации эндометрия с инициацией атипии является усиленная эстрогеновая стимуляция. [56] Согласно данной теории, генетически трансформированные мутантные клетки могут длительное время присутствовать в эндометрии в латентном состоянии.

Продолжающееся накопление генетических повреждений приводит к тому, что клетки начинают проявлять себя фенотипически, демонстрируя цитологические и гистологические характеристики, указывающие на EIN. Мутировавшие клетки, происходящие от общего клона, пролиферируют значительно быстрее неизменных, и индуцируют клональную экспансию аберрантных клеток. [72] При этом эстрогены действуют на моноклональные клетки как промоторы, а прогестагены оказывают супрессивное действие. Таким образом изменения в балансе эндокринной стимуляции могут сметить баланс прогрессирования АГЭ в сторону регресса гиперпластического поражения. [51] Концепция EIN не принижает значимость беспрепятственной стимуляции эндометрия при гиперэстрогении, но предлагает более логичную модель многоэтапного процесса малигнизации.

ПАНДЕМИЯ ОЖИРЕНИЯ И АССОЦИИРОВАННОГО С НИМ РАКА

Увеличение числа случаев онкологических заболеваний отчасти связано с ростом продолжительности жизни. Так с 1959 по 2020 годы удельный вес пенсионеров в мире увеличился на 14,2%. Улучшение качества оказываемой населению онкологической помощи играет неоспоримую роль в снижении смертности от ряда злокачественных новообразований. Внедрение новых, усовершенствованных методов диагностики, улучшение методов скрининга, рост числа людей, проходящих диспансеризацию, приводят к снижению показателя смертности от онкологической патологии. [73] Однако рост числа онкологических заболеваний, включая рак эндометрия, также связан с образом жизни в развивающихся странах. Курение и злоупотребление алкоголем, воздействие вредных факторов на производстве, длительное пребывание в стрессовых условиях, значительное снижение двигательной активности вносят неоднократно доказанный вклад в индукцию развития неопластических процессов в организме.

Рост числа случаев АГЭ и РЭ можно объяснить несколькими факторами: улучшением уровня жизни, снижением физической активности и увеличением

продолжительности жизни. [74] Однако в нынешних условиях главной проблемой, приобретающей характер пандемии, становится увеличение числа людей с ожирением и избыточным весом. Это может быть прямым следствием преобладания в рационе гиперкалорийной диеты с высоким потреблением как жиров, так и углеводов. [21, 75] Наблюдается четкая взаимосвязь увеличения частоты заболеваемости гиперплазией и РЭ с ростом «болезней цивилизации», к которым, безусловно, можно отнести ожирение, сахарный диабет (СД) и инсулинорезистентность с сопровождающей данные состояния хронической гиперэстрогенией. [76] Отечественные исследователи уже не первое десятилетие обращают внимание на значительное повышение вероятности развития атипической гиперплазии и РЭ при таких метаболических процессах, как СД, ожирение и артериальная гипертензия, известных также как «тройной синдром рака эндометрия». [77] Известно, что наличие у женщины «Тройного синдрома» увеличивает риск развития РЭ в 2-3 раза по сравнению с пациентками без данных метаболических нарушений. Этот феномен связан с наличием инсулинорезистентности и с повышенным на ее фоне синтезом андрогенов в ткани яичников, конверсией андрогенов в эстрогены в адипоцитах и активацией, на фоне возникающей гиперэстрогении, пролиферативных процессов в эндометрии.

Увеличение числа людей с ожирением становится ключевой причиной, способствующей развитию онкологических заболеваний. В настоящее время выявлено по меньшей мере тринадцать типов злокачественных опухолей, связанных с ожирением, в том числе рак эндометрия. [78-79] Исследования показывают, что избыточный вес и ожирение могут увеличивать риск рецидивов и ухудшать прогнозы выживаемости у пациентов с раком груди, эндометрия и желудка. [80] Согласно результатам еще одного крупного метаанализа, избыточный вес или ожирение увеличивают риск развития рака эндометрия, почек и печени по сравнению с недостаточным или нормальным ИМТ. [81] Тем не менее влияние ожирения на риск рецидивов и выживаемость у женщин с РЭ остается предметом исследований. Один из метаанализов

показал, что ожирение связано с повышенным риском рецидивов, однако его влияние на смертность среди таких пациенток требует дальнейшего изучения. [82] Ожирение и увеличение риска малигнизации тесно связаны, при этом риск РЭ демонстрирует самую сильную связь (коэффициент риска 1,52). [75] В одном из систематических обзоров было установлено, что ИМТ напрямую связан с риском развития рака эндометрия. При ИМТ ≥ 25, 30 и 40 вероятность заболевания возрастает в 3,85, 5,25 и 19,79 раз соответственно. [83] Однако ряд авторов не отмечает связи ожирения и изменения массы тела с выживаемостью пациенток после терапии. [84]

В большинстве случаев гиперплазия эндометрия, в том числе с атипией, диагностируется у женщин с метаболическими нарушениями, связанными с избыточным весом и ожирением. Присутствие метаболического синдрома вносит катастрофические коррективы в функционирование организма в целом, и его репродуктивной функции в частности, неизбежно увеличивает риск развития злокачественных процессов любой локализации. [59] На вероятность развития РЭ влияют не только степень ожирения, но и наличие определенных компонентов метаболического синдрома. Если у пациенток с избыточной массой тела вероятность развития РЭ составляет 1,32, то при метаболическом синдроме - 1,89, при ожирении - 2,21-2,54, на фоне сопутствующей АГ риск составляет 1,81, при гипертриглицеридемии - 1,17. [85] Риск развития заболеваний тесно связан с такими параметрами, как окружность талии и бедер, а также соотношение талии к бедрам, помимо ИМТ. [86] Ожирение, часто сочетающее в себе висцеральный компонент, способствует малигнизации и прогрессированию злокачественных новообразований путем регуляции как системного, так и клеточного метаболизма. [87-88] По различным данным в 70-85% случаев РЭ сопровождается метаболическим синдромом, представляющим собой наличие артериальной гипертензии, ожирения, высокого уровня циркулирующих триглицеридов (ТГ), нарушений углеводного обмена и низкого уровня циркулирующего холестерина ЛПВП. [87, 89-90] Метаболический синдром, в

частности его основной компонент - висцеральное ожирение, связаны с худшей общей и безрецидивной выживаемостью у пациенток, переживших РЭ. [91] Следует подчеркнуть, что снижение веса или его нормализация может уменьшить влияние таких сопутствующих факторов риска развития рака эндометрия, как СД 2 типа и СПЯ. [85]

Жировая ткань играет роль полноценного эндокринного органа, влияя на гормональный баланс в организме, способствуя развитию системного воспаления и активизации процессов пролиферации клеток. Избыточный вес, особенно когда он связан с увеличением висцерального жира, нарушает гормональный и метаболический баланс в организме. На фоне повышенного содержания в организме жировой ткани возрастает концентрация циркулирующих эстрогенов и, как следствие, наблюдается избыточная стимуляция разрастания эндометрия. Жировая ткань играет ключевую роль в производстве эстрогенов, так как в ней осуществляется преобразование андрогенов в эстрогены через процесс периферической ароматизации. Развитие гиперэстрогении, как составляющей метаболического синдрома, зависит от нескольких патогенетических механизмов, и связано как с наличием инсулинорезистентности, так и с увеличенной на ее фоне продукцией андрогенов в ткани яичников, конверсией андрогенов в эстрогены в жировой ткани и, как следствие, активацией, на фоне возникающей гиперэстрогении, пролиферативных процессов в эндометрии. [92] В развитии гиперэстрогении также принимает участие и снижение уровня циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны. [93]

НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

По уже традиционному мнению, возникновение гиперплазии эндометрия, как простой, так и атипической, неразрывно связано с фоновой гиперэстрогенией. Долгое время считалось, что данные события имеют между собой основную причинно-следственную связь, что подразумевает отсутствие предрасполагающих факторов к развитию гиперплазии эндометрия вне

избыточной стимуляции эстрогенами. Однако по некоторым научным данным с гиперэстрогеновой стимуляцией неразрывно связано возникновение гиперплазии эндометрия без атипии, в том время как АГЭ часто ассоциирована с явными признаками гипоэстрогении, представлена при гистологическом исследовании микрофокусами, в отличии от диффузного процесса при простой гиперплазии эндометрия. [24-25] В 1990-х годах начали появляться научные работы, свидетельствующие о таком этиологическом факторе АГЭ, как влияние на малигнизацию прогрессирующего моноклонального негормонального мутационного воздействия. [71] Данный «путь» не подразумевает участия в патогенезе гиперэстрогенового фона, как основного. Но что в таком случае служит триггером возникновения клеточной мутации? На сегодняшний день не найден тот единственный биомаркер, который мог бы четко различать доброкачественный, предраковый и злокачественный эндометрий, а также предсказывать вероятность перехода между данными группами. Современные исследования показывают, что гиперплазия эндометрия должна рассматриваться как заболевание, возникающее под воздействием различных факторов. В их генезе участвуют не только гормональные процессы, но и другие механизмы, такие как независимая от гормонов клеточная пролиферация, а также системное хроническое воспаление. Также свой вклад вносят генетические и эпигенетические факторы. Они существенно влияют на процессы зарождения гиперплазии эндометрия, определяя восприимчивость тканей к различным патологиям и влияя на механизмы клеточного роста и деления. [94]

Ожирение, являясь ключевым фактором метаболического синдрома, связано с серьёзными нарушениями обмена углеводов. Избыточный вес увеличивает вероятность развития инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипергликемии. ИМТ напрямую ассоциирован с увеличением вероятности развития инсулинорезистентности. При ИМТ выше 30 кг/м² риск возрастает до 84%. [95] Резистентностью к инсулину является патофизиологической основой РЭ. Инсулинорезистентность приводит к

снижению чувствительности органов-мишеней к инсулину, что в свою очередь провоцирует развитие гиперинсулинемии, нарушение уровня гликемии натощак и в ряде случаев прогрессирует до манифестации СД. [96] Гиперинсулинемия приводит к повышенной пролиферации эндометрия, вызывая гиперплазию эндометрия, принимает участие в малигнизации гиперплазированного эндометрия. [97] Инсулин способствует зарождению клеток РЭ как напрямую, так и совместно с эстрогенами через сигнальные пути PI3K/Akt и MEK/ERK, усиливая экспрессию эстрогеновых рецепторов. [98]

Помимо инсулинорезистентности и последующая гипергликемия и нарушение гликемии натощак повышают риск развития РЭ, как показали различные исследования. [88, 99] Метаболизм глюкозы, как наиболее значимый способ продукции энергии играет особую роль в функционировании злокачественных новообразований. Именно глюкоза обеспечивает основной пул энергии, необходимой для инициации малигнизации и развития раковых клеток. [87]

ДИСБАЛАНС ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ

Отклонения в липидном профиле фигурируют не только в увеличении рисков сердечно-сосудистых заболеваний, но и значимо повышают вероятность развития злокачественных новообразований. Дислипидемия относится к независимым факторам риска и является еще одним ключевым звеном в патогенезе АГЭ и РЭ. Дисбаланс липидного профиля идет рука об руку с развитием и прогрессированием РЭ и является серьезным метаболическим маркером при данной патологии. Исследования показывают, что у женщин с высоким уровнем триглицеридов (ТГ> 150 мг/дл) риск развития РЭ увеличивается в 1,34 раза. У пациентов с низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП <50 мг/дл) этот риск возрастает в 1,65 раза. [100] В своем исследовании Ю-Чжэнь Ло и соавторы отмечают возможность применения соотношения триглицеридов и холестерина

липопротеинов высокой плотности (ТГ/ЛПВП) в качестве маркера при лечении РЭ. По некоторым научным данным указанный маркер значительно увеличивается у пациентов с РЭ независимо от того, страдали ли женщины СД или избыточной массой тела, и увеличивался с прогрессированием стадии опухоли (P <0,05). Показатель ТГ/ЛПВП ≥ 1,52 (отношение шансов = 4). 123; P <0,001) был определен как независимый предиктор развития РЭ. [100] В крупном исследовании Дивья Сет и соавторов было проанализировано 1144 женщины с диагностированным РЭ, также было выявлено что общий холестерин и соотношение ТГ/ЛПВП были положительно связаны с риском РЭ, для других компонентов липидного профиля связи обнаружено не было. [101] В связи с вышесказанным рядом исследователей обсуждается возможность применения статинов, как метода адъювантной терапии при РЭ. [74]

Говоря о липидном профиле, стоит упомянуть и факт лептинорезистентности в контексте патогенеза РЭ. Жировая ткань, являясь эндокринным органом, синтезирует множество биологически активных пептидов, известных как цитокины - адипокинов, которые участвуют в липидном и углеводном метаболизме и влияют на резистентность к инсулину. [102] Лептин является основным цитокином жировой ткани, который участвует в патогенезе ряда метаболических заболеваний и процессе малигнизации. [103] Он влияет на развитие инсулинорезистентности, липолиз, утилизацию глюкозы и транспорт углеводов в адипоцитах. [104] Лептин усиливает провоспалительные процессы путем активации Т-лимфоцитов, увеличения синтеза и высвобождения интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли α (TNFα), а также стимуляции ответа Th1-лимфоцитов и таким образом участвует в запуске процессов системной воспалительной реакции. С другой стороны, хроническая воспалительная реакция сама по себе способна нарушать функционирование лептина, вызывая устойчивость к снижению веса, и являясь причиной трудно поддающегося терапии ожирения, что замыкает порочный круг. [105] Гиперлептинемия и может способствовать не

только инициации, но и прогрессированию РЭ путем активации ангиогенеза в неопластической ткани. [103] В одной из работ было продемонстрировано, что гиперлептинемия коррелирует с поражением лимфатических сосудов и с более низкой степенью дифференцировки клеток РЭ. [102] Кроме того, имеются данные о влиянии лептина на резистентность к химиотерапии путем активации определенных сигнальных путей. [106]

СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ

Патологическое гиперпластическое разрастание эндометрия представляет собой многофакторный процесс, обусловленный не только дисбалансом гормональной регуляции, включающим гиперэстрогению и дисфункцию рецепторного аппарата, но и воздействием широкого спектра биологически активных веществ. Эти субстанции, обладая способностью модулировать клеточные сигнальные каскады, инициируют пролиферативные процессы, ингибируют механизмы дифференцировки клеток и подавляют апоптоз. В результате наблюдается неконтролируемое увеличение клеточной популяции, что является основным механизмом, приводящим к развитию гиперпластических изменений в эндометрии. [59] Выявлена роль цитокинового дисбаланса в развитии гиперпластических изменений эндометрия. [107] В научных публикациях наблюдается разноплановость мнений относительно влияния TNF-α, являющегося ключевым маркером клеточного деления, на патогенетические звенья гиперплазии эндометрия. Некоторые исследователи предполагают, что уровень TNF-α может снижаться при АГЭ и РЭ. Ими было отмечено, что снижение уровня экспрессии TNF-α, а также интерлейкинов IL-1β и IL-12 наблюдается только в случаях гиперплазии эндометрия без атипичных изменений. Для АГЭ характерно также снижение доли инсулиноподобного фактора роста IGF-1. [108-109] По ряду других данных напротив отмечается увеличение продукции TNF-α под пролиферирующим воздействием эстрогенов, что стимулирует неоангиогенез. [110] Стоит отметить, что помимо своего взаимосвязанного со стероидными

гормонами влияния, TNF-α способствует увеличению уровня эстрогенов в эндометрии, активируя стероидогенный фактор первого типа и усиливая процесс экспрессии ароматазы. [111] Установлено, что эстрогены оказывают влияние на синтез инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), в связи с чем определяется его повышенный уровень в эндометрии трансформированном гиперпластическими процессами и раком, в сравнении с нормальным эндометрием без вышеперечисленной патологии. [112]

Одним из важных потенциальных маркеров диагностики и мишеней для терапии как при гиперплазии, так и при РЭ является циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) - ключевой фермент синтеза простагландинов. ЦОГ-2 – один из важнейших ферментов, которые связывают с воспалительным процессом и онкогенезом. Экспрессия ЦОГ-2 в тканях нормального эндометрия и РЭ сравнивалась в многих исследованиях, но результаты все еще остаются противоречивыми. [113] В нескольких исследованиях обнаружено статистически значимое увеличение уровня экспрессии ЦОГ-2 при АГЭ и РЭ по сравнению с гиперплазией эндометрия без атипичных изменений. Это может являться одним из ранних событий в индукции малигнизации. [114] В некоторых работах не было выявлено статистически значимой связи между повышенным уровнем экспрессии ЦОГ-2 и развитием процессов малигнизации в эндометрии [115] В одном из метаанализов было обнаружено, что сверхэкспрессия ЦОГ-2 может выступать в качестве прогностически эффективного биомаркера и потенциальной терапевтической мишени при РЭ. Авторы отмечают, что повышенная активность ЦОГ-2 существенно ухудшает прогноз и усиливает клинические проявления РЭ. [113]

ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В КОНТЕКСТЕ РИСКА РЕЦИДИВОВ АГЭ И РЭ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ожирение не только увеличивает вероятность развития рака, но и повышает риск рецидивов и летального исхода при уже диагностированном онкологическом заболевании. [75, 116] Метаболические нарушения,

происходящие в организме женщины при наличии избыточной массы тела, значимо влияют на рецептивность эндометрия. Данные процессы приводят к тому, что эндометрий хуже реагирует на гормональную терапию при лечении АГЭ и РЭ, а также увеличивает вероятность повторного возникновения заболевания. Результаты одного из проспективных когортных исследований продемонстрировали, что наличие метаболического синдрома у женщин с РЭ связано с ухудшением общей выживаемости. Риск смерти у таких пациенток в 1,98 раза выше по сравнению с теми, у кого метаболический синдром отсутствует (95% доверительный интервал: 1,07–3,67). [91] Аналогичные результаты описаны в крупном метаанализе, включившем 46 исследований, который показал, что более ИМТ ≥ 30 кг/м 2 коррелирует с увеличением частоты рецидивов РЭ. [82] В одной из работ продемонстрировано влияние инсулинорезистентности и метаболического синдрома на повышение риска рецидива при органосохраняющем лечении в рамках онкофертильности у пациентов с АГЭ и начальным РЭ. [117] С ухудшением прогноза выживаемости пациенток с РЭ, в частности, связан повышенный уровень лептина, что подчёркивает острую необходимость работы с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела в комплексной терапии пациенток с РЭ. [102]

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ РАКА, АССОЦИИРОВАННОГО С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение и рак представляют собой две пандемии современного мира, особенно в развитых странах, прогрессирование которых идет неотрывно друг от друга. В контексте терапии РЭ, как и многих других ассоциированных с ожирением онкологических заболевания, значимым аспектом является борьба с нарушениями жирового обмена и связанными с ними дисметаболическими нарушениями. Некоторые исследования акцентируют внимание на необходимости быстрого и эффективного устранения метаболических

нарушений, рассматривая такие методы, как бариатрическая и метаболическая хирургия. Данные методы лечения могут сыграть ключевую роль в осуществлении профилактики рецидивов онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также повышении общей выживаемости у пациентов. [78] У взрослых с ожирением бариатрические операции значительно уменьшают риск развития онкологических заболеваний, связанных с избыточным весом, и снижают вероятность летального исхода по сравнению с теми, кто не прибегал к хирургическому вмешательству. [118] Опубликованы некоторые данные об эффективности следования пациенток онкологического профиля, в том числе с диагностированным РЭ, низкоуглеводным диетам, (кетогенные, LCHF), позволяющим в кратчайшие сроки скорректировать инсулинорезистентность и прочие отклонения в липидном и углеводном профиле.

РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С АГЭ И РЭ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМОМЕ

Современные научные данные демонстрируют высокую корреляцию метаболических нарушений не только с возникновением и прогрессированием АГЭ и РЭ, но также с эффективностью программ ЭКО и вынашиванием беременности, как после ВРТ, так и наступивших спонтанно. Большинство женщин с ожирением по-прежнему сталкиваются с повторными неудачами попыток имплантации при лечении бесплодия, несмотря на плоидность переносимых эмбрионов. [121] Показано, что ожирение может ухудшать рецептивность эндометрия и влиять на вероятность наступления и вынашивания беременности. [122] Показатель ЧНБ, доля самопроизвольных выкидышей и живорождения статистически отличаются в группе пациенток с метаболическим синдромом (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,15-2,65; ОШ 2,09, 95% ДИ 1,27-3,44; ОШ 2.42 95% ДИ: от 1,42 до 4,10). [123]

Само по себе состояние после органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ также оказывает значимое влияние на исходы наступивших после терапии

беременностей, что демонстрируют показатели живорождения. Так, в одном из исследований продемонстрировано, что доля живорождений среди женщин, после постановки диагнозов АГЭ и РЭ, остается относительно небольшой и достигает лишь 11,6%. При этом вероятность рождения живого ребенка несколько выше, если пациентки прибегают к участию в программах ВРТ. [124] Согласно данным метаанализа, проведенного E. Herrera Cappelletti и соавторами, беременность после консервативного лечения РЭ заканчивается родами лишь у каждой пятой женщины - 20,5%. [125] По другим данным, частота живорождений после терапии прогестинами может достигать 28%. [126] Помимо более низкой частоты живорождения, у женщин после консервативного лечения АГЭ и РЭ наблюдается высокая доля ранних репродуктивных потерь. Частота выкидышей составляет от 14.3% (95% ДИ 6.4-24.7) до 57.9% (95% ДИ 37.7-76.8) при различных терапевтических подходах, что в большинстве случаев превышает среднепопуляционные значения. [127] Беременности, наступившие в исходе программ ВРТ также характеризуются более часто возникающими ранними репродуктивными потерями - от 32,6 % до 35% по разным данным, что подтверждает влияние РЭ на данный показатель, как независимого фактора риска. [128-129]

На сегодняшний день недостаточно исследований, указывающих на эффективность достижения и вынашивания беременности у пациенток, перенесших органосохраняющую терапию по поводу АГЭ и начального РЭ в контексте сопутствующего влияния на исходы показателей метаболического статуса. Ряд исследований демонстрирует связь ЧНБ и исходов беременностей у данной категории пациенток с величиной ИМТ. Так показано, что при ИМТ ≤28 кг/м2 наблюдаются более высокие показатели ЧНБ и живорождения (32,9% и 31,1% соответственно), чем при ИМТ >28 кг/м2 (28,4% и 23,0% соответственно). [130] Исследование женщин с ожирением и сопутствующим РЭ показало, что успешными родили после терапии основного заболевания лишь 12,3 % пациенток. У 8,8% женщин произошли самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности [131] При этом показано, что

снижение веса более чем на 5% существенно повышает вероятность наступления беременности и живорождения у женщин с патологией эндометрия и исходным избыточным весом и ожирением. [132] Тем не менее недостаточно данных о значимости влияния на фертильность отдельных показателей метаболического статуса в обсуждаемой когорте пациенток, что является одним из ключевых факторов успешной реализации репродуктивной функции и является поводом для проведения дальнейших исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена в отделении репродуктологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского" в период с 2020 по 2024 год. Директором института является д.м.н., профессор РАН, главный внештатный специалист по акушерству МЗ РФ Шмаков Р.Г., Руководителем отделения репродуктологии – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Краснопольская К.В. Исследование прошло этическую экспертизу и было одобрено Этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ, что подтверждается протоколом № 12, датированным 22 декабря 2020 года. Соответственно поставленным целям и задачам научной работы, в ходе исследования собраны и обработаны данные по 109 пациенткам после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия, наблюдавшимся в отделении репродуктологии по поводу бесплодия. Все участницы исследования дали письменное добровольное информированное согласие на участие.

2.1. Материалы исследования

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз АГЭ или РЭ;
- факт излеченности после проведенной гормонотерапии;
- возраст пациенток от 18 до 42 лет включительно;
- первичное или вторичное бесплодие;
- заключение онколога об отсутствии противопоказаний к проведению программ ВРТ и вынашиванию беременности;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелые хронические заболевания, не связанные с репродуктивной системой, которые делают невозможным проведение ВРТ;

- ограничения для применения ВРТ, установленные в соответствии с приказом 803 н;
- злокачественные новообразования прочих локализаций.

Всего было обследовано 109 пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ. Все пациентки были разделены на две группы по тяжести патологии эндометрия. Далее каждая группа была подразделена на 2 подгруппы по методу достижения беременности - достижение беременности естественным путем или в программах ЭКО.

Группу I составили 66 пациенток с АГЭ:

Подгруппу Iа представили 21 пациентка после лечения АГЭ с достижением беременности естественным путем.

Подгруппу Iв представили 45 пациенток после лечения АГЭ с достижением беременности с помощью ЭКО.

Группу II составила 43 пациенток с начальным РЭ:

Подгруппу IIа представили 9 пациенток после лечения РЭ с достижением беременности естественным путем.

Подгруппу IIв представили 34 пациентки после лечения РЭ с достижением беременности с помощью ЭКО.

Группу контроля составили 30 пациенток с ТПФ бесплодия.

Участницами исследования стали женщины, прошедшие органосохраняющее лечение по поводу АГЭ и начальной стадии РЭ и планируют реализовать свою репродуктивную функцию. Пациентки направлялись онкологом на консультацию репродуктолога с целью решения вопроса о последующей тактике реализации репродуктивной функции. При наличии условий - сохранном овариальном резерве, проходимых маточных трубах, фертильной сперме мужа, отсутствии сопутствующих факторов бесплодия и желании пациентки, беременность планировалась естественным

путём, включая использование контролируемой индукции овуляции (КИО) у пациенток с хронической олигоановуляцией. Естественное планирование беременности проводилось не более шести месяцев. Если методы восстановления естественной фертильности (ВЕФ) оказывались неэффективными, а также при наличии ТПФ, мужского фактора или в позднем репродуктивном возрасте пациентки, для достижения беременности применялись программы ЭКО.

Дизайн исследования

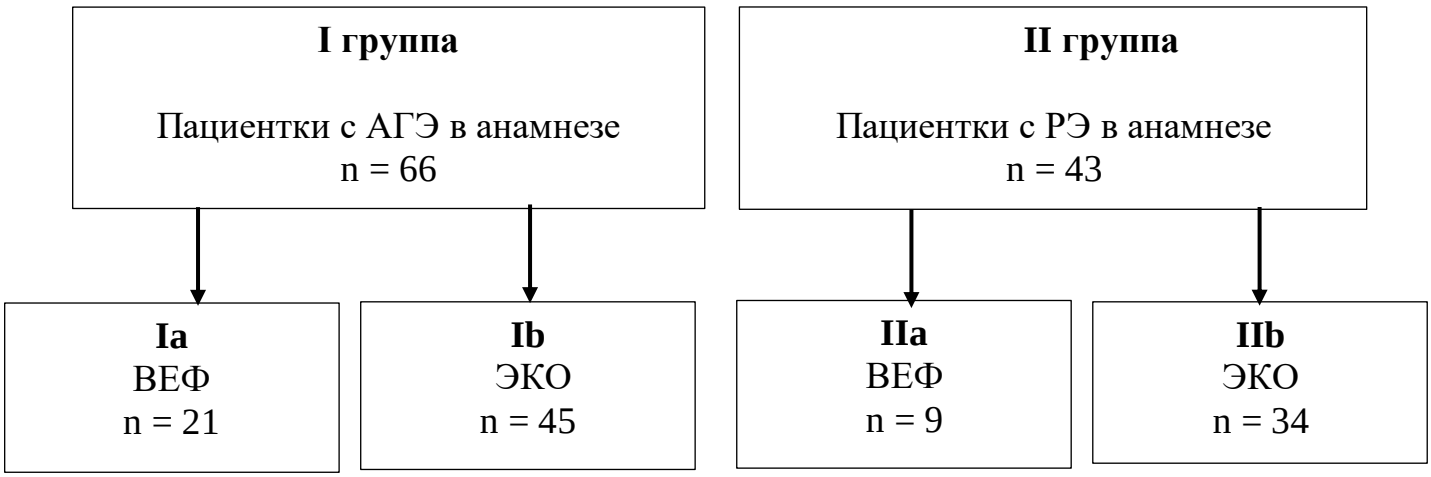


Рисунок 1 – дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, провели полное клиническое обследование при первичном и последующих обращениях согласно следующим нормативным документам:

1) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»”.
2) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации 20 октября 2020 г. № 1130н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»”.
3) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных

репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

Согласно вышеприведенным нормативным актам Министерства здравоохранения РФ, определяются правила и объём первичного медицинского обследования. В рамках этого обследования проводится всестороннее изучение состояния пациентки, включая сбор анамнеза, проведение УЗИ органов малого таза и молочных желёз, а также оценку возможных противопоказаний для беременности и использования методов ВРТ.

В ходе сбора анамнеза пациенток была осуществлена комплексная оценка их соматического и анамнестического статуса. В частности, были получены данные о возрастном распределении респонденток, наличии у них вредных поведенческих паттернов, а также о наличии наследственных и аллергических заболеваний в семейном анамнезе. Кроме того, были проанализированы сведения о перенесенных инфекционных и хронических патологиях, а также о предшествующих хирургических вмешательствах и травмах. Осуществлена оценка ИМТ, проведен сбор данных антропометрии. Сбор гинекологического анамнеза включал акцент на индивидуальных характеристиках менструального цикла, а также используемых в течение жизни, либо на момент консультации методах контрацепции.

Важную роль играл анализ репродуктивной истории, а именно числа беременностей, паритета, числа самопроизвольных прерываний беременностей на ранних сроках, а также количества абортов и внематочных беременностей. Оценивались первичность и генез предшествующего бесплодия и проводившихся по его поводу лечебных мероприятий. Все данные вносились в индивидуальную медицинскую карту пациентки.

Акцентировалось внимание на антропометрических данных пациенток, в том числе ИМТ, окружности талии, до и после обращения к репродуктологу по поводу не наступления беременности. Проводилась оценка наличия экстрагенитальной патологии и таких состояний, как

инсулинорезистентность, СД 1 и 2 типа, артериальная гипертензия, ожирение, в том числе висцеральное, и метаболический синдром.

При проведении первичного осмотра пациентки анализировались особенности телосложения и наличие потенциальных маркеров дисметаболических отклонений. Обращали внимание на наличие избыточной массы тела и ожирения, показателей окружности талии и бедер, а также наличия висцерального ожирения. Если у пациентки имелась избыточная масса тела или ожирение, оценивался тип распределения жировой ткани: по андроидному или гиноидному, наличие гирсутизма, акне, негроидного акантоза, как маркера инсулинорезистентности.

С целью характеристики состояния молочных желез осуществлялись осмотр и пальпаторное исследование молочных желез или подмышечных лимфоузлов для исключения паттернов патологии молочной железы. Обращалось внимание на наличие такие характеристик, как выделения из сосков, втяжения в области сосков, симптом «лимонной корки», ассиметрия молочных желез, пальпируемые объемные образования, болезненность в области молочных желез, увеличение или болезненность в области лимфатических узлов.

В рамках гинекологического осмотра осуществлялось бимануальное исследование и осмотр шейки матки с использованием специализированных инструментов. Данный комплекс диагностических процедур позволил всесторонне оценить морфофункциональное состояние органов малого таза. В процессе обследования производилась детальная оценка таких характеристик матки, как размеры, топография, подвижность, консистенция, а также наличие болевых реакций при пальпации. Дополнительно оценивалось состояние придатков матки, что обеспечило комплексный подход к диагностике гинекологической патологии.

Лабораторные методы исследования включали:

- группа крови и резус фактор;
- АТ к ВИЧ, гепатит В и С, RW;
- общий клинический анализ крови;
- расширенный биохимический анализ крови;
- С-реактивный белок;
- липидный профиль, включая общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, индекс атерогенности, апоА1, апоВ;
- показатели углеводного обмена, в том числе глюкоза крови натощак, инсулин натощак, HbA1c, индекс Caro, индекс HOMA, ПГТТ с 75 г глюкозы с оценкой по критериям для небеременных.

ПГТТ проводился в утренние часы на фоне не менее чем 3-х дневного обычного для пациенток питания и стандартной физической активности. Проведению исследования предшествовало голодание в течение минимум 8 и максимум 14 часов. Последний прием пищи содержал 30-50 г углеводов. Перед проведением исследования было рекомендовано отказаться от курения и приема алкоголя. После сдачи анализа крови натощак, пациенткам предлагалось выпить раствор глюкозы. В 250–300 мл воды растворили 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы. Через два часа проводился повторный забор крови для исследования;

- 25 (OH) - витамин D;
- коагулограмма, включая оценку протромбинового времени, протромбина, МНО, АЧТВ, фибриногена, антитромбина-III, Д-димера;
- IgG и IgM к краснухе;
- Пап-тест;
- общий анализ мочи.

Клинические методы исследования включали:

- флюорография;
- ЭКГ;
- мониторинг АД;

- УЗИ молочных желез и/или маммография.

Лабораторный инфекционный скрининг включал:

- микроскопия мазка из влагалища, цервикального канала и уретры;

- ПЦР соскоб из цервикального канала на основные ИППП.

Гормональные обследование включало:

- определение уровня половых гормонов (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол)

- определение уровня андрогенового статуса (общий и свободный тестостерон, ДГЭАС, 17 ОН-ПГ, ИСА, ГСПГ);

- пролактин, ТТГ, лептин, кортизол.

Генетическое обследование включало:

- полиморфизм генов системы гемостаза (активатор ингибитора плазминогена - 1 (PAI-I), фактор фон Виллебранда, фибриноген (коагуляционный фактор 1), фактор коагуляции VII (F7 проконвертин), фактор коагуляции V (F5 фактор Лейдена), полиморфизм гена протромбина, метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)).

Беременность диагностировалась через 14 дней после эмбриотрансфера согласно показателям уровня β-субъединицы ХГЧ в крови. Для подтверждения маточной беременности ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 21–28 день после процедуры.

Ультразвуковое исследование органов малого таза при обследовании пациенток было направлено на детальную оценку овариального резерва. Изучались следующие ключевые параметры: количество антральных фолликулов (КАФ) диаметром более 4 мм, толщина эндометрия (М-ЭХО) и характеристики его структуры. Исследование проводилось трансвагинальным датчиком EC4-9 прибора Samsung Medison SONOACE. При необходимости пациенткам проводилось экспертное ультразвуковое исследование с применением высокоразрешающего аппарата экспертного класса SAMSUNG WS80OA. Во время стимуляции суперовуляции в программах ЭКО также проводилось динамическое ультразвуковое исследование. Это позволяло отслеживать развитие фолликулов, выбирать наиболее благоприятное время

введения триггера финального созревания яйцеклеток и планировать дату трансвагинальной пункции фолликулов (ТВП). Оптимальная дата эмбриотрансфера также определялась в процессе УЗ-мониторинга по итогам оценки структуры и толщины эндометрия.

Офисную гистероскопию проводили при наличии данных за внутриматочную патологию. Это позволило более детально исследовать состояние полости матки обследуемых пациенток.

Лапароскопия. При наличии патологических состояний, требующих оперативного вмешательства и являющихся противопоказаниями к участию в программах ВРТ и планированию беременности, проводилась лапароскопия. Показаниями служили такие состояния, как гидросальпинкс, миома матки симптомная или деформирующая полость матки, кисты яичников различного генеза, не являющиеся функциональными образованиями. Оперативные вмешательства проводились с помощью оборудования производства KARL STORZ.

2.3. Специализированное обследование и лечение пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ перед включением в программу ЭКО.

Все женщины, обратившиеся из-за проблем с зачатием, или желающие сохранить репродуктивную функцию были консультированы онкогинекологом для назначения или контроля гормональной терапии, а также получения заключения о достижении излеченности и возможности реализации репродуктивной функции как с помощью программ ЭКО, так и при планировании беременности естественным путем.

2.4. Подготовка пациенток исследуемых групп на прегравидарном этапе

Все участницы исследования проходили комплексную прегравидарную подготовку, включающую коррекцию выявленных метаболических нарушений,

начатую и проводимую параллельно с терапией по поводу основного заболевания.

Пациенткам, которые имели нарушения жирового обмена в виде избыточной массы тела и ожирения, в том числе висцерального, была рекомендована терапевтическая модификация образа жизни (ТМОЖ), включающая питание с ограничением доли в рационе легко усвояемых углеводов, уменьшение количества в рационе рафинированных продуктов, регулярный подсчет употребляемых с пищей калорий, занятия спортом, регулярные пешие прогулки не менее 10 тыс. шагов ежедневно. Было рекомендовано соблюдать режим работы и отдыха, уделять сну минимум 8 часов в сутки, максимально снизить уровень стрессовых факторов. Безусловно, всем пациенткам настоятельно рекомендовалось исключить вредные факторы, такие как избыточное употребление алкогольных напитков и курение, в том числе электронных табачных устройств.

При отклонениях в метаболизме углеводов, ассоциированных с инсулинорезистентностью, таких как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак (НГН), проводилась терапия, направленная на их коррекцию. Помимо ТМОЖ, терапия проводилась с помощью таких групп препаратов, как инсулиносенситайзеры.

При ожирении второй степени (ИМТ >35 кг/м2) и морбидном ожирении (ИМТ >40 кг/м2) также назначались аналоги глюкагоноподобного пептида 1, такие как Лираглутид, Семаглутид.

Пациенткам был рекомендован прием мио-инозитола курсом не менее 2-3 месяцев. Также, учитывая высокую долю пациенток с мутациями генов системы гемостаза различной степени выраженности, в том числе с нарушениями фолатного цикла, рекомендовалось применение L-метилфолата кальция. Проводилось достижение целевых показателей 25 (OH) витамина D адекватными лечебными дозами до достижения целевых значений. При наличии нарушений в

липидном профиле был рекомендован прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот с целью снижения активности системной воспалительной реакции, сопутствующей метаболическому синдрому и дислипидемии и оказания антиоксидантного воздействия на организм.

2.5. Ведение пациенток при достижении беременности естественным путем

Достижение беременности естественным путем проводилось при наличии условий и желании пациенток до 6 месяцев под наблюдением врача репродуктолога, онколога и, при необходимости, эндокринолога. Для некоторых женщин с нормальным овуляторным менструальным циклом применялась стратегия ожидания естественной беременности, часть пациенток достигали беременность с помощью КИО - при СПЯ и сопутствующей олиго-ановуляции. При не наступлении беременности в течение вышеуказанного периода пациенткам был рекомендован переход к достижению беременности в рамках программ ЭКО.

2.6. Ведение пациенток в ходе проведения программ ЭКО

Для стимуляции суперовуляции использовались препараты на основе гонадотропинов: рекомбинантные ФСГ, ЧМГ. Для достижения оптимального ответа яичников, дозировка гонадотропинов для каждой пациентки была тщательно индивидуализирована с учётом её антропометрических характеристик, овариального потенциала и результатов предыдущих попыток ЭКО.

Для стимуляции суперовуляции использовались различные методики:

- Стандартный длинный протокол на аГнРГ, в следующем цикле назначались гонадотропины.

- Протокол с антагонистами ГнРГ (антГнРГ). Лечение начиналось на 2-3 день менструального цикла. При достижении доминантным фолликулом размера 13 мм или более, назначались антГнРГ.

- Random-start протокол, позволяющий вводить гонадотропины начиная с любого дня менструального цикла.

Ультразвуковое наблюдение за развитием фолликулов проводилось с 5-7 дня лечебного цикла с интервалом в 2-3 дня. Триггером для введения препарата, стимулирующего финальную фазу созревания ооцитов, служило достижение доминантным фолликулом диаметра 18-20 мм. Через 35-36 часов после инъекции препарата выполнялась трансвагинальная аспирация фолликулов. Процедура осуществлялась в операционной, оборудованной согласно стандартам асептики и антисептики, под общей анестезией. Применялся трансвагинальный доступ. Для пункции использовались аспирационные иглы - 17GOocyteRecoverySet 330 mm. Все манипуляции контролировались с помощью УЗИ.

Ооциты оплодотворялись с помощью методов ЭКО, ИКСИ, ПИКСИ по показаниям согласно стандартной практике. В большинстве случаев оплодотворение проводилось методом ИКСИ, в том числе при сопутствующем мужском факторе бесплодия, планировании проведения ПГТ, неудачных предыдущих программах ЭКО.

В рамках исследования эмбрионального развития, проведенного в эмбриологической лаборатории, было осуществлено культивирование эмбрионов до 5-6 суток. Для объективной оценки качества эмбриологического материала применялась признанная во всем мире шкала Гарднера. В ряде случаев для более детального анализа использовался метод видеомониторинга с применением системы EmbryoScope, обеспечивающей непрерывное наблюдение за эмбрионами в контролируемой среде.

На пятый и/или шестой день развития эмбриона, специалисты осуществляли тщательную оценку бластоцист с целью выявления тех, которые соответствуют критериям высокого качества и имеют потенциал для дальнейшей имплантации в матку или криоконсервации для последующего использования.

В случае, если были созданы необходимые условия, на пятые сутки после ТВП осуществлялся перенос эмбрионов. Процедура проводилась в специально оборудованном помещении, где были созданы стерильные условия. Для этого использовалась малая операционная. Перенос эмбрионов проводился под наблюдением ультразвукового сканирования. Для проведения процедуры использовался одноразовый катетер COOK. В большинстве случаев приоритет отдавался переносу 1-го эмбриона, однако индивидуально рассматривался и вариант переноса 2-х бластоцист. Если условия для переноса в нативном цикле отсутствовали - при установленной внутриматочной левоноргестрел-содержащей системе (ЛНГ-ВМС), проведении ПГТ, гиперергическом ответе и рисках синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), преждевременной трансформации эндометрия производилась криоконсервация эмбрионов с целью сегментации цикла и ПЭ в программе ЭКО-крио.

В рамках программ переноса размороженных эмбрионов осуществлялся УЗ-мониторинг для оценки структуры эндометрия и его толщины. В подготовку эндометрия было включено использование препаратов эстрогенового ряда с пероральным и трансдермальным путями введения, которые назначались со 2–4 дня менструального цикла. Первый УЗ-мониторинг проводился на 8-10 день менструального цикла, при необходимости проводилась коррекция дозировки заместительной гормональной терапии. При достижении по данным УЗИ оптимальной толщины М-ЭХО> 8мм определялся день проведения эмбриотрансфера.

В течение посттрансферного периода проводилась поддержка препаратами гестагенов, как с трансвагинальным и пероральным введением, так и в формате внутримышечных и подкожных инъекций. Уровень β-ХГЧ в крови измерялся на 14-й день после переноса эмбриона. Обнаружение биохимического подтверждения беременности служило основанием для продолжения гормональной терапии до получения ультразвукового подтверждения клинической беременности. УЗИ органов малого таза осуществлялось в период с 21-го по 28-й день после эмбриотрансфера. В

посттрансферном периоде проводилась гормональная поддержка. Коррекция и постепенная отмена препаратов по результатам гормонального и ультразвукового обследования проводилась в среднем до 12-13 недели беременности.

Критериями эффективности программ ВРТ являлись такие показатели, как ЧНБ на перенос свежих или размороженных эмбрионов, а также частота деторождения. Для расчёта ЧНБ на ПЭ во внимание принимались только клинические беременности, подтвержденные по данным УЗИ на 21-28-й день после переноса эмбрионов.

2.7. Методы статистического анализа

Вся информация о пациентках, собранная в рамках исследования, была закодирована и упорядоченно введена в электронную базу данных, разработанную в программе Microsoft Excel для персонального компьютера. Обработка данных проводилась в программе «Statistica-6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики, а также с помощью таких онлайн ресурсов статистических методов, как «Statistics Kingdom», «Calculator.iO» и «Neiros». Проанализированы как количественные, так и качественные данные. Количественные показатели выражены числовыми значениями, а качественные - с помощью специализированных символов. Все количественные данные подверглись статистическому анализу с применением методов вариационного исследования. Для этих данных были рассчитаны среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана и 95-процентный доверительный интервал. Качественные данные представлены в форме процентного распределения. Для анализа количественных данных был применён тест Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости различий между группами при нормальном распределении данных применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Данные были представлены в форме среднего арифметического значения и стандартного

отклонения. В случаях, когда данные не следовали нормальному распределению, использовались методы, которые не требовали соблюдения этого условия. Для анализа центральных тенденций количественных данных применялась медиана (Me). Интервальная оценка включала верхний (H) и нижний (L) квартили. Результаты представлялись в формате Me (L-H). Для анализа различий между двумя независимыми выборками использовался непараметрический U-критерий Манна - Уитни. Для описания качественных данных применялись показатели частоты и доли исследуемых характеристик в выборке. Статистическая значимость результатов была подтверждена при уровне $p < 0,05$ (95%). Отношение шансов представлено с 95%-м доверительным интервалом (ДИ).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования, ориентированного на достижение целей и решение поставленных задач, были собраны и проанализированы сведения о 109 пациентках, прошедших терапию по поводу АГЭ и начального РЭ в анамнезе и планирующих реализацию репродуктивной функции. Все участницы исследования соответствовали необходимым условиям. Не было ни одного случая, когда участница не была бы допущена к исследованию. Все пациентки добровольно подписали информированное согласие на принятие участия в научном исследовании.

Участниц исследовательской работы разделили на две групп, каждая из которых состояла из двух подгрупп:

Группу I составили 66 пациенток с АГЭ:

Подгруппу Iа - 21 пациентка с достижением беременности естественным путем.

Подгруппу Iв - 45 пациенток с достижением беременности методом ЭКО.

Группу II составила 43 пациентки с начальным РЭ:

Подгруппу IIа - 9 пациенток с достижением беременности естественным путем.

Подгруппу IIв - 34 пациентки с достижением беременности методом ЭКО.

Группу контроля составили 30 пациенток с ТПФ бесплодия.

3.1. Подготовка, включенных в исследование пациенток к достижению беременности

Всем, включенным в исследование женщинам, до начала планирования беременности была проведена органосохраняющая консервативная гормональная терапия с помощью ЛНГ-ВМС (левоноргестрел 52 мг). Оценка результативности медикаментозной терапии проводилась по результатам

гистероскопии с РДВ, либо биопсией эндометрия на фоне ЛНГ-ВМС, осуществляемой каждые 3 месяца. Через 6-12 месяцев после старта гормональной терапии пациентка получала разрешение онколога на реализацию репродуктивной функции при условии достижения излеченности по результатам контрольного гистологического исследования.

Окончательное решение о возможности планирования беременности естественным путем или в рамках программ ВРТ, определение показаний и отсутствие противопоказаний к данным процедурам, принималось в ходе проведения междисциплинарного консилиума, в котором принимали участие онкологи, репродуктологи и эндокринологи, после достижения излеченности и наличии условий к началу планирования беременности. Принимая во внимание необходимость профилактических мероприятий в отношении рецидивов АГЭ и РЭ, с целью максимального сокращения безгормонального периода, ЛНГ-ВМС удаляли перед началом циклов планирования беременности естественным путем или непосредственно перед эмбриотрансфером.

3.2. Клинико-анамнестические данные включенных в исследование пациенток

3.2.1. Возрастная характеристика пациенток

Клинико-анамнестические данные продемонстрировали, что возраст пациенток соответствовал нормальному распределению согласно тесту Шапиро-Уилка. Возрастной диапазон участниц обеих групп варьировался от 25 до 42 лет. В группу АГЭ вошли женщины в возрасте от 25 до 41 года с средним показателем 35,5 ± 4,4 года. В группу РЭ вошли пациентки в возрасте от 27 до 42 лет, со средним возрастом 35,0 ± 4,8 лет. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,61$). (таблица 1, таблица 2).

Таблица 1 – возрастное распределение пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Возраст (лет)	**Группа I (АГЭ)** n=66	**Группа II (РЭ)** n=43
Медиана	35,0	34,0
Среднее арифметическое	35,5 ± 4,4	35,0 ± 4,8
Минимум	25,0	27,0
Максимум	41,0	42,0
Тест Шапиро-Уилка (p)	0,74	0,25

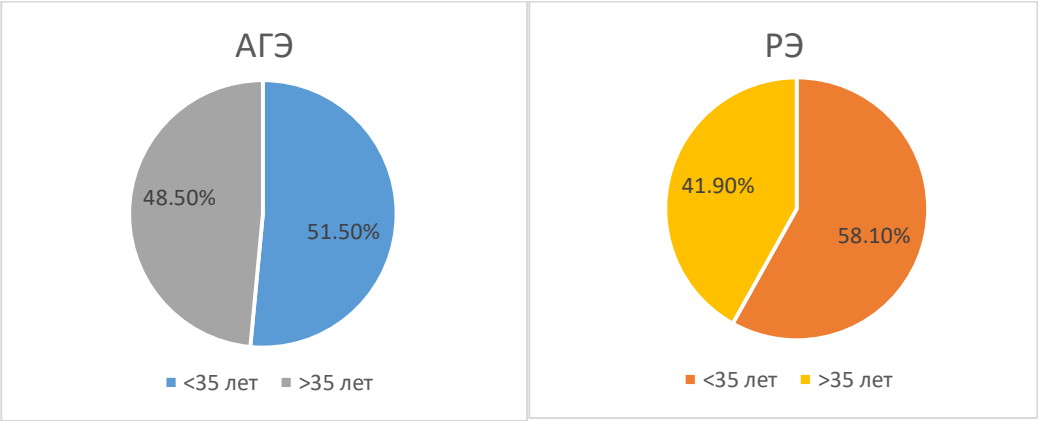
Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Таблица 2 – возрастное распределение пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемый параметр	**Группа I (АГЭ)** n=66	**Группа II (РЭ)** n=43	**p**
Средний возраст, лет	35,5 ± 4,4	35,0 ± 4,8	0,61
Возраст < 35 лет, %	34 (51,5%)	25 (58,1%)	0,5
Возраст ≥ 35 лет, %	32 (48,5%)	18 (41,9%)	0,5

В обеих группах женщины были распределены равномерно между молодым и поздним репродуктивным возрастом. Среди женщин с АГЭ в анамнезе 51,5 % (34/66) относились к молодому репродуктивному возрасту, на долю пациенток позднего репродуктивного возраста пришлось 48,5% (32/66). В группе женщин с начальным РЭ 58,1% пациенток находились в молодом репродуктивном возрасте (25/43), а 41,9% - в позднем репродуктивном возрасте (18/43). Приведенные данные указывают на схожее распределение возрастных категорий среди пациенток с АГЭ и начальным РЭ. (рисунок 2, таблица 2)

Рисунок 2 – распределение по возрасту пациенток с АГЭ и начальным РЭ



Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Распределение данных в зависимости от метода достижения беременности было оценено согласно критерию Шапиро-Уилка и соответствовало нормальному. Средние показатели возраста пациенток, у которых достижение беременности достигалось естественным путем, составили 30,6 ± 3,06 лет, что соответствует молодому репродуктивному возрасту. Среди женщин, которые планировали беременность с помощью ЭКО, данный показатель составил 35,9 ± 4,36 лет. Это соответствует поздней стадии репродуктивного периода. Разница по возрастному распределению пациенток в зависимости от метода достижения беременности была значимой (p = 0,0004). (таблица 3)

Таблица 3 – распределение пациенток по возрасту в зависимости от метода достижения беременности

Исследуемый параметр	**Планирование самопроизвольной беременности** (n=30)	**ЭКО** (n=79)	**p**
Медиана (лет)	31	36	0,0004
Средний возраст (лет)	30,6 ± 3,06	35,9 ± 4,36	
Минимум (лет)	25	27	
Максимум (лет)	35	42	
Тест Шапиро-Уилка (p)	0,586	0,319	

Выявлена статистически значимая разница в показателе среднего возраста пациенток в зависимости от метода достижения беременности (p = 0,0004). Также достоверные различия наблюдались в распределении пациенток по возрастным группам. Пациентки молодого репродуктивного возраста чаще наблюдались в группе достижения беременности естественным путем (p = 0,001), в то время как женщины позднего репродуктивного возраста преобладали в группе проведения программ ЭКО (p. = 0,001). (рисунок 3, таблица 4)

Таблица 4 – распределение по возрастным группам в зависимости от метода достижения беременности

Исследуемый параметр	**Методы ВЕФ (n=30)**	**ЭКО (n=79)**	***p***
Средний возраст	30,6 ± 3,06	35,9 ± 4,36	0,0004
Возраст < 35 лет, %	27 (90 %)	32 (40,5%)	0,001
Возраст > 35 лет, %	3 (10 %)	47 (59,5%)	0,001

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Рисунок 3 – распределение пациенток по возрасту в зависимости от метода достижения беременности (по подгруппам)

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ данных продемонстрировал, что большинство пациенток, планирующих беременность естественным путём, относятся к молодому репродуктивному возрасту (90%). Лишь 10% участниц находились в возрастной группе старше 35 лет. Большинство женщин, планирующих беременность в ЭКО, были старше 35 лет - 59,5%. (рисунок 3)

3.2.2. Антропометрические данные включенных в исследование пациенток

Анализ данных антропометрии, согласно критерию Шапиро-Уилка, выявил ненормальное распределения данных. Далее данные были проанализированы с помощью критерия Манна-Уитни.

Медиана ИМТ у пациенток с АГЭ и начальным РЭ составила 26,69 (23,42 - 34,32) и 26,99 (21,3 - 33,46) соответственно, разница не была статистически значимой. Не выявлено значимой разницы среди пациенток по критерию дефицита массы тела. Медиана составила 18,08 (17,96 - 18,22) и 17,08 (17,0 - 17,15) при АГЭ и РЭ соответственно. Тем не менее, важно подчеркнуть, что в долевом соотношении, ИМТ <18,5 кг/м2 чаще наблюдался среди женщин с АГЭ (рисунок 3). При начальном РЭ чаще встречался нормальный индекс массы тела - 37,8%, медиана составила 21,25 (19,61 - 21,72), в сравнении с женщинами с АГЭ, где этот показатель достигал 23,42 (21,51 – 24,07) (p=0,012) (рисунок 4, таблица 5). Статистический анализ показал, что частота избыточной массы тела и ожирения не имеет значительных различий. Тем не менее, углубленный анализ распределения по ИМТ показал следующую закономерность: среди женщин с АГЭ было больше пациенток как с избыточным весом, так и с ожирением, в сравнении с женщинами, страдающими РЭ. Таким образом отклонения в показателях ИМТ, как в сторону снижения, так и увеличения, чаще наблюдались среди пациенток с АГЭ. Стоит отметить, что в группе контроля (пациентки с ТПФ бесплодия), доля ожирения была значительно ниже - 15,8%, преобладала доля женщин с

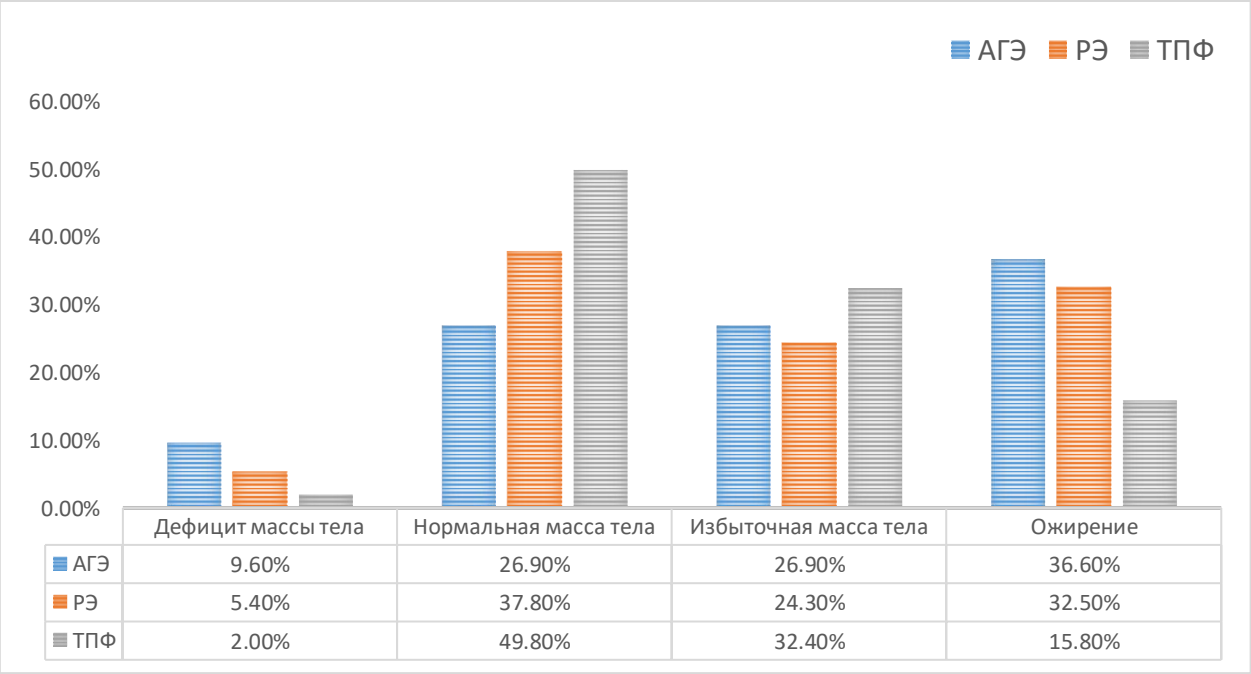
нормальным ИМТ - 49,8%, к пациенткам с избыточной массой тела относилось 32,4%. (рисунок 4)

Таблица 5 – структура индекса массы тела у пациенток с АГЭ и РЭ

Индекс массы тела (ИМТ), кг/м2	**АГЭ n=66**	**РЭ n=43**	**p**
Медиана ИМТ	26.69 (23.42 – 34.32)	26.99 (21.3 – 33.46)	0,529
Дефицит, <18,5 кг/м2	18.08 (17.96 – 18,22)	17.08 (17.0 -17.15)	0,381
Норма, 18,5-24,9 кг/м2	23.42 (21.51 – 24.07)	21.25 (19.61 – 21.72)	0,012
Избыточная масса тела, 25 - 29,9 кг/м2	27.24 (26.09 – 28.14)	27.14 (26.99 – 29.07)	0,522
Ожирение, >30 кг/м2	35.49 (33.2 – 37.5)	36.31 (33.63 – 38.52)	0,516

Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни

Рисунок 4 – структура ИМТ у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



	Дефицит массы тела	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение
АГЭ	9.60%	26.90%	26.90%	36.60%
РЭ	5.40%	37.80%	24.30%	32.50%
ТПФ	2.00%	49.80%	32.40%	15.80%

Данные представлены как доля пациенток в %

В рамках исследования проанализировано распределение степеней ожирения исследуемых групп. Статистическая проверка подтвердила нормальное распределение полученных данных, что дало возможность использовать для дальнейшего анализа t-критерий Стьюдента. (таблица 6)

Таблица 6 – структура ожирения у пациенток с АГЭ и РЭ

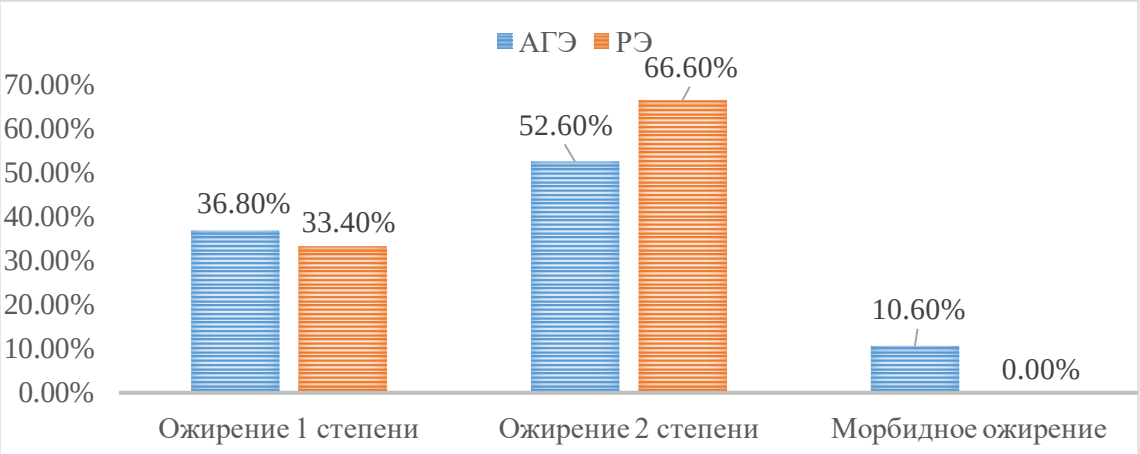
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м2	**АГЭ n=23**	**РЭ n=12**	**p**
I степени, 30 - 34,9 кг/м2	32.77 ± 16.34	32.77 ± 1.18	0,45
II степени, 35 - 39,9	36.64 ± 1.37	37.73 ± 1.66	0,15
Морбидное ожирение, >40 кг/м2	43.42 ± 0.23	-	-
Висцеральное ожирение, окружность талии >80 см	95,6 ± 13,6	93 ± 11,9	0,62

Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента

Сравнение групп по степеням нарушений жирового обмена (I и II) не выявило значимых различий в собранных данных. Средние значение ИМТ при ожирении I степени составил 32.77 ± 16.34 при АГЭ и 32.77 ± 1.18 при РЭ (p = 0,45), при II степени ожирения - 36.64 ± 1.37 и 37.73 ± 1.66 соответственно (p = 0,15). Морбидное ожирение встречалось исключительно у пациенток с АГЭ, при этом средний индекс массы тела составил 43.42 ± 0.23. У женщин с АГЭ с висцеральным ожирением средний показатель составил 95,6 ± 13,6, при РЭ - 93 ± 11,9. Значимой разницы не наблюдалось (p = 0,62) (таблица 6). При анализе долевого соотношения было выявлено, что ожирение I степени чаще встречался у женщин с АГЭ - 36,8%, среди пациенток с РЭ данный показатель соответствовал 33,4%. II степень

ожирения наблюдалась у 52,6% женщин с АГЭ и у 66,6% женщин с РЭ. В обоих случаях преобладала II степень ожирения. (рисунок 5)

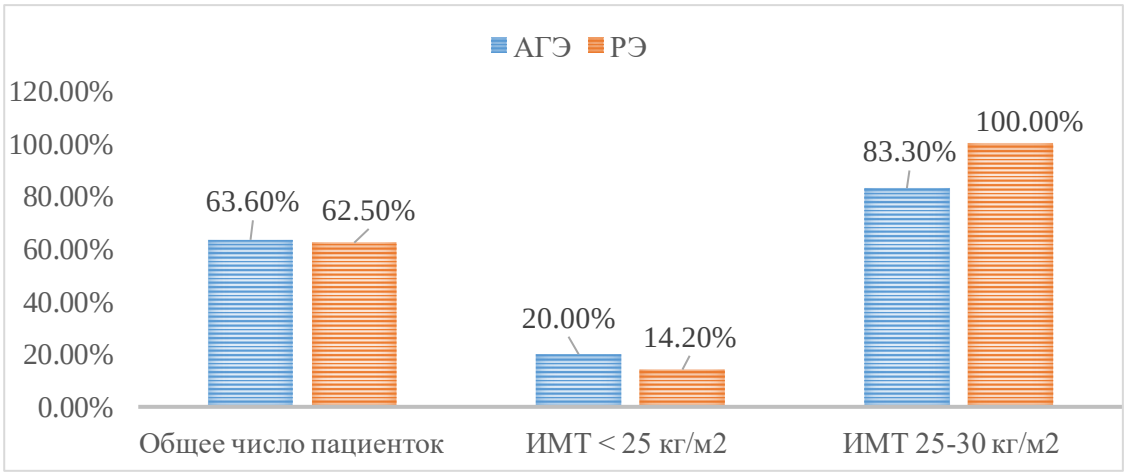
Рисунок 5 – структура ожирения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



Данные представлены как доля пациенток в %

Продемонстрировано, что у женщин с АГЭ висцеральное ожирение встречается в 63,6% случаев, при начальном РЭ - в 62,5%. Анализ показателей у женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ менее 25 кг/м²) продемонстрировал следующее: висцеральное ожирение было идентифицировано у 20% при наличии АГЭ и у 14,2% при РЭ. При избыточной массе тела (ИМТ 25–30 кг/м²) висцеральное ожирение наблюдалось у 83,3% при АГЭ и у 100% при РЭ. (рисунок 6)

Рисунок 6 – структура висцерального ожирения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



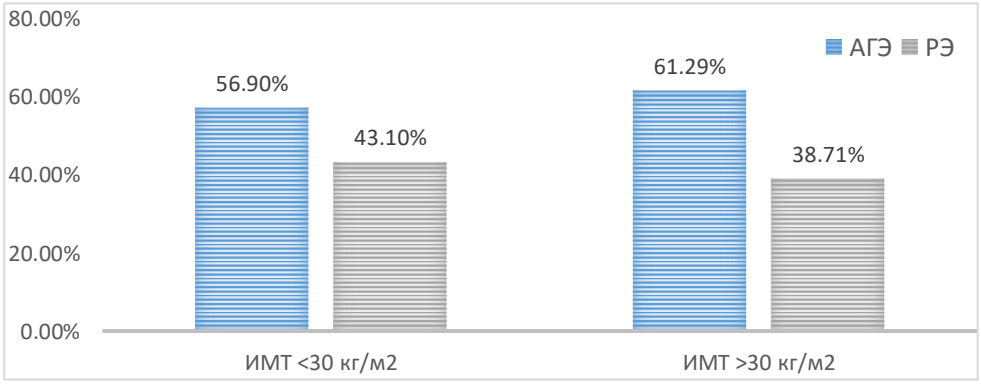
Не обнаружено значимых различий в частоте выявления АГЭ и начального РЭ между женщинами с ИМТ менее 30 кг/м² и более 30 кг/м². АГЭ встречалась с сопоставимой частотой в анамнезе женщин как с ИМТ <30 кг/м2 (58,1%), так и с ИМТ >30 кг/м2 (65,7%). (p=0,45) Такая же тенденция наблюдалась при исследовании женщин с начальным РЭ. В группе с ИМТ <30 кг/м2 онкологический процесс был выявлен у 41,9% пациенток, при ИМТ >30 кг/м2 - у 34,3%. (p=0,45). В тоже время наблюдается статистически значимо большая доля пациенток с АГЭ, как при ИМТ <30 кг/м2, так и при ожирении (p <0,05). (рисунок 7, таблица 7)

Таблица 7 – распределение по частоте встречаемости патологии эндометрия в зависимости от ИМТ

Исследуемый параметр	**ИМТ <30 кг/м2** (n=74)	**ИМТ >30 кг/м2** (n=35)	**p**
АГЭ n (%)	43 (58,10%)	23 (65,7%)	0,45
РЭ n (%)	31 (41,9%)	12 (34,3%)	0,45
p	0,05	0,01	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Рисунок 7 – структура патологии эндометрия в зависимости от ИМТ



Данные представлены как доля пациенток в %

3.2.3. Структура экстрагенитальной патологии, включенных в исследование пациенток

В процессе исследования заболеваний, не связанных с репродуктивной системой, выявлено, что в исследуемых группах наблюдалась патология сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной, мочевыделительной систем и желудочно-кишечного тракта. У пациентки с АГЭ был выявлен единственный случай экстрагенитального онкологического заболевания - рак щитовидной железы (1,5%, 1/66). (таблица 8)

В ряду патологии сердечно-сосудистой системы наблюдалась артериальная гипертензия - 15,2% (10/66) и 11,6% (5/43) у женщин с АГЭ и РЭ соответственно. Разница не была значимой (p = 0,6). Так же был выявлен 1 случай врожденного порока развития в Iй группе - 1,5% (1/66). (таблица 8)

В структуре патологии эндокринной системы наблюдался аутоимунный тиреоидит (АИТ) и гипотиреоз - у 21,2% (14/66) и 9,3% (4/43) пациенток с АГЭ и РЭ соответственно (p = 0,1); узловой нетоксический зоб - 7,6% (5/66) и 16,3% (7/43) в Iй и IIй группах соответственно (p = 0,16). Гиперпролактинемия наблюдалась только у пациенток с АГЭ – 6,1% (4/66) (p = 0,1). (таблица 8)

Отклонения в метаболическом статусе были представлены инсулинорезистентностью - 7,6% (5/66) и 9,3% (4/43) в Iй и IIй группах соответственно (p = 0,75); НТГ - 1,5% (1/66) и 4,7% (2/43) у женщин с АГЭ и РЭ (p = 0,33); а также СД 2 типа - 3,1% (2/66) при АГЭ, 2,3% (1/43) при начальном РЭ (p = 0,83). Весомых различий между группами обнаружено не было. (таблица 8)

Наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта являлся хронический гастрит, который был диагностирован у 6,1% (4/66) и 9,3% (4/43) пациентов в Iй и IIй группах соответственно. Так же наблюдались такие патологические процессы, как язвенная болезнь желудка, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь. Хронический панкреатит был выявлен только во IIй группе - 4,7% (2/43) (p = 0,08). (таблица 8)

Таблица 8 – экстрагенитальная патология у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	Группа I (АГЭ) n = 66	Группа II (начальный РЭ) n = 43	*p*	Группа контроля (ТПФ) n = 30
Патология сердечно-сосудистой системы				
Артериальная гипертензия, %	10/66 (15,2%)	5/43 (11,6%)	0,6	1/30 (3,3%)
Врожденный порок развития, %	1/66 (1,5%)	0/43 (0%)	0,42	0/30 (0%)
Патология эндокринной системы				
Инсулинорезистентность, %	5/66 (7,6%)	4/43 (9,3%)	0,75	2/30 (6,6%)
Нарушение толерантности к глюкозе, %	1/66 (1,5%)	2/43 (4,7%)	0,33	1/30 (3,3%)
Сахарный диабет 2 типа, %	2/66 (3,1%)	1/43 (2,3%)	0,83	0/30 (0%)
АИТ, гипотиреоз, %	14/66 (21,2%)	4/43 (9,3%)	0,1	3/30 (10%)
Узловой нетоксический зоб, %	5/66 (7,6%)	7/43 (16,3%)	0,16	1/30 (3,3%)
Гиперпролактинемия, %	4/66 (6,1%)	0/43 (0%)	0,1	1/30 (3,3%)
Патология желудочно-кишечного тракта				
Хронический гастрит, %	4/66 (6,1%)	4/43 (9,3%)	0,53	2/30 (6,6%)
Язвенная болезнь желудка, %	2/66 (3,1%)	1/43 (2,3%)	0,83	0/30 (0%)
Хронический панкреатит, %	0/66 (0%)	2/43 (4,7%)	0,08	0/30 (0%)
Хронический холецистит, %	1/66 (1,5%)	1/43 (2,3%)	0,76	0/30 (0%)
Желчнокаменная болезнь, %	0/66 (0%)	1/43 (2,3%)	0,21	1/30 (3,3%)
Патология дыхательной системы				
Бронхиальная астма, %	1/66 (1,5%)	2/43 (4,7%)	0,33	1/30 (3,3%)
Патология мочевыделительной системы				
Хронический цистит, %	1/66 (1,5%)	0/43 (0%)	0,42	2/30 (6,6%)
Хронический пиелонефрит, %	0/66 (0%)	3/43 (7,0%)	0,03	0/30 (0%)
Хронический гломерулонефрит, %	1/66 (1,5%)	0/43 (0%)	0,42	0/30 (0%)
Мочекаменная болезнь, %	0/66 (0%)	2/43 (4,7%)	0,08	1/30 (3,3%)
Киста почки, %	0/66 (0%)	1/43 (2,3%)	0,21	0/30 (0%)
ВПР (удвоение почки), %	1/66 (1,5%)	0/43 (0%)	0,42	0/30 (0%)
Онкологическая патология				
Рак щитовидной железы, %	1/66 (1,5%)	0/43 (0%)	0,42	0/30 (0%)

Данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %

У женщин в обеих группах были диагностированы патологические состояния дыхательной системы. Бронхиальная астма встречалась у 1,5% (1/66) женщин с АГЭ и у 4,7% (2/43) пациенток с начальным РЭ (p = 0,33). (таблица 8)

В структуре заболеваний мочевыводящих путей продемонстрированы значимые различия в доле случаев хронического пиелонефрита - патология наблюдалась лишь в группе пациенток с РЭ в 7% (3/43) случаев (p = 0,03). В этой же группе отмечено увеличенное число случаев мочекаменной болезни - 4,7% (2/43). У женщин с АГЭ не обнаружено случаев образования камней в почках (p = 0,08). В процессе исследования были выявлены и другие заболевания: хронический цистит, гломерулонефрит, киста почки у пациентки с РЭ и удвоение почки у женщины с АГЭ. (таблица 8)

Стоит отметить, что у пациенток в контрольной группе частота экстрагенитальных заболеваний была ниже. Так, значительно реже выявлялась артериальная гипертензия - лишь у 3,3% (1/30) пациенток. Реже выявлялись нарушения углеводного обмена, лишь у 6,6% (2/30) была выявлена инсулинорезистентность, у 3,3% (1/30) - НТГ, и ни у одной женщины не было СД. Патология щитовидной железы выявлялась с сопоставимой частотой - 10% (3/30) пришлось на АИТ, гипотиреоз, 3,3% (1/30) на узловой нетоксический зоб. У 3,3% (1/30) была выявлена гиперпролактинемия. По доле выявления заболеваний ЖКТ, дыхательной и мочевыделительной систем отличий между основными группами и группой сравнения выявлено не было. (таблица 8)

3.2.4. Характеристика менструальной функции включенных в исследование пациенток

Исследование показателей возраста менархе, продолжительности менструального цикла и длительности кровянистых выделений, а также задержки цикла при олигоменорее показало, что эти данные не были

распределены нормально, а статистический анализ не продемонстрировал значимых различий между группами (p> 0,05).

Пациентки, принимавшие участие в исследовании, демонстрировали схожесть по основным показателям менструального цикла. В подавляющем большинстве случаев менархе наступило в возрасте 13 лет. При этом в группе с АГЭ возраст менархе варьировался от 11 до 17 лет. В группе, включающей лиц с начальными проявлениями РЭ, возрастной диапазон начала менструаций составлял от 10 до 16 лет. В первой группе средняя длительность менструального цикла достигала 30 дней, при этом наблюдался широкий диапазон от 28 до 60 дней. Во второй группе длительность цикла в среднем была несколько короче - 28 дней, диапазон колебаний был несколько уже - от 28 до 32 дней. Продолжительность менструального кровотечения в большинстве случаев составляла 5 дней, что соответствует физиологической норме. Пациентки в обеих группах имели схожие характеристики менструальных выделений, и статистически были сопоставимы. Тем не менее стоит отметить, что в группе контроля обильные менструации наблюдались значительно реже, чем в основных группах исследования. Так полименорея была выявлена у 32,7% (16/49) пациенток с АГЭ, 37,1% (13/35) женщин с РЭ, и 10% (3/30) пациенток группы контроля. Олигоменорея несколько чаще наблюдалась у пациенток с АГЭ - 34% (17/50). У пациенток с РЭ олигоменорея встречалась в 23,5% (8/34) случаев. При этом длительность олигоменореи в Iй и IIй группах составила 35 (30 - 150) и 75 (60 - 135) дней соответственно. Примечательно, что олигоменорея среди пациенток основных групп исследования наблюдалась чаще, чем в группе пациенток с ТПФ, в которой данное нарушение менструального цикла было выявлено в 13,3% (4/30) случаев. (таблица 9)

По наличию менструально-подобной реакции (МПР) на фоне ЛНГ-ВМС статистически значимых отличий также не продемонстрировано. У пациенток с АГЭ цикличные кровянистые выделения различной интенсивности наблюдались в 53,8% (21/39) случаев, при РЭ - 41,7% (10/24). (таблица 9)

Таблица 9 – Характеристика менструального цикла у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемый параметр	**Группа I (АГЭ) n= 66**	**Группа II (РЭ) n= 43**	**Группа контроля (ТПФ) n = 30**	**p**
Возраст менархе, лет*	13 (13 – 14)	13 (13-13)	13 (13-14)	0,37
Продолжительность менструального цикла, дней*	30 (28 – 60)	28 (28 – 32)	28 (27 – 30)	0,37
Продолжительность менструального кровотечения, дней*	5 (5 – 6)	5 (5 – 7)	5 (5 – 6)	0,58
Олигоменорея, %**	17/50 (34%)	8/34 (23,5%)	4/30 (13,3%)	0,29
Длительность задержки менструального цикла, дней*	35 (30- 150)	75 (60 - 135)	30 (20 - 90)	0,38
Дисменорея, %**	17/65 (26%)	10/43 (23%)	5/30 (16,7%)	0,73
Обильность менструального кровотечения				
Скудное, %**	3/49 (6,1%)	0/35 (0%)	1/30 (3,3%)	0,14
Умеренное, %**	30/49 (61,2%)	22/35 (62,9%)	26/30 (86,7%)	0,88
Обильное, %**	16/49 (32,7%)	13/35 (37,1%)	3/30 (10%)	0,67
Наличие МПР на фоне ЛНГ-ВМС, % **	21/39 (53,8%)	10/24 (41,7%)	-	0,35

**данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*
***данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %*

Исследование выявило связь между наличием патологии эндометрия и частотой нарушений менструального цикла по типу полименореи. Так, у пациенток с АГЭ и начальным РЭ обильные менструации наблюдались в 34,5% случаев (29/84), в группе контроля - в 10% (3/30) (p = 0,01). Умеренная обильность менструальных выделений была отмечена у 61,9% (52/84) женщин с патологией эндометрия и у 86,7% (26/30) пациенток группы контроля (p = 0,01). Так же отмечена тенденция к более частому выявлению олигоменореи в основных группах исследования - 29,8% (25/84) (p = 0,08). (таблица 10).

Таблица 10 – Нарушения менструального цикла у пациенток

Исследуемый параметр	**Пациентки с АГЭ и РЭ n= 109**	**Группа контроля n = 30**	**p**
Олигоменорея, %**	25/84 (29,8%)	4/30 (13,3%)	0,08
Дисменорея, %**	27/108 (25%)	5/30 (16,7%)	0,34
Обильность менструального кровотечения			
Скудное, %**	3/84 (3,6%)	1/30 (3,3%)	0,95
Умеренное, %**	52/84 (61,9%)	26/30 (86,7%)	0,01
Обильное, %**	29/84 (34,5%)	3/30 (10%)	0,01

Данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %

3.2.5. Репродуктивный портрет пациенток

Возраст коитархе характеризовался ненормальным типом распределения данных. Статистически значимой разницы по этому параметру между группами не обнаружено. В группе женщин с АГЭ в среднем возраст коитархе составил 18 лет, а разброс значений наблюдался в рамках 16-18 лет. При начальном РЭ данный показатель также соответствовал 18 годам, а разброс значений - от 16,3 до 19 лет. Средний возраст коитархе в контрольной группе также был 18 лет, а разброс значений варьировался от 16 до 19,5 лет. (таблица 11)

Статистический анализ не обнаружил статистически значимых различий между группами в отношении частоты первичного и вторичного бесплодия, а также планирования беременности. Обращение к репродуктологу с целью криоконсервации генетического материала достоверно чаще наблюдалось в группе пациентов с начальным РЭ - 7% (3/43). (p=0,03). (таблица 11)

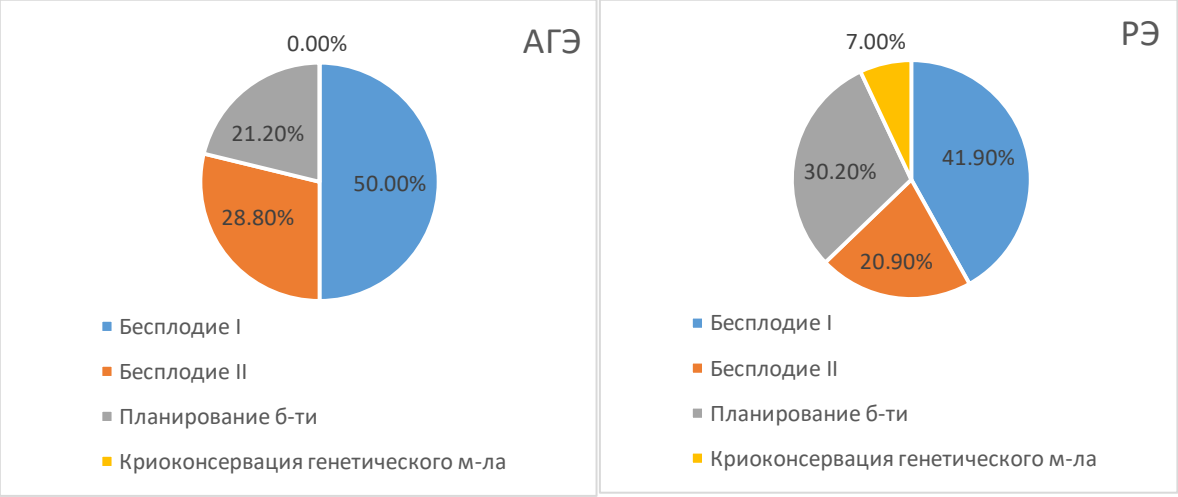
Таблица 11 – структура планирования реализации репродуктивной функции у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ) n = 66**	**Группа II (начальный РЭ) n = 43**	***p***	**Группа сравнения (ТПФ) n = 30**
Возраст коитархе, лет *	18 (16 – 18)	18 (16,3 – 19)	0,72	18 (16 – 19,5)
Бесплодие I, %**	33 (50%)	18 (41,9%)	0,41	18 (56,7%)
Бесплодие II, %**	19 (28,8%)	9 (20,9%)	0,36	12 (43,3%)
Планирование беременности, %**	14 (21,2%)	13 (30,2%)	0,29	0 (0%)
Планирование криоконсервации генетического материала, %**	0 (0%)	3 (7%)	0,03	0 (0%)

**данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*
***данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %*

В представленной структуре планирования реализации репродуктивной функции во всех группах преобладало первичное бесплодие. Для I группы показатель составил 50%, для II - 41,9%, в группе сравнения - 56,7%. Вторичное бесплодие наблюдалось у 28,8% и 20,9% пациенток I-й и II-й групп соответственно, и в 43,3% случаев при исследовании группы контроля. На момент постановки диагноза АГЭ или начального РЭ - 21,2% и 30,2% женщин соответственно планировали беременность. Вопрос о криоконсервации генетического материала рассматривали 7% женщин с диагнозом начального РЭ. В группе пациенток с АГЭ не наблюдалось случаев криоконсервации генетического материала. (рисунок 8, таблица 11)

Рисунок 8 – структура бесплодия у пациенток с АГЭ и РЭ



Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

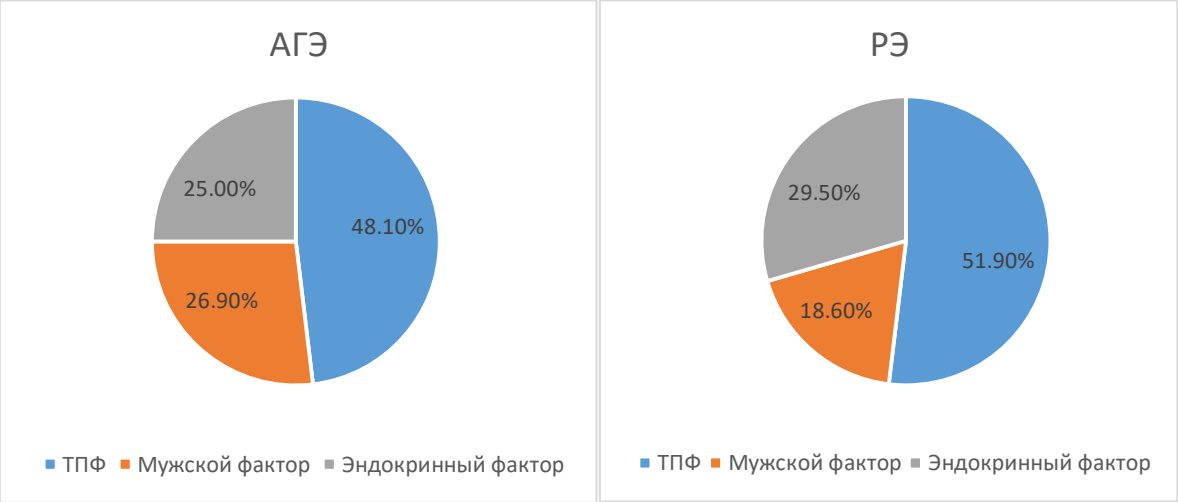
Исследование данных выявило, что в обеих группах чаще всего встречался ТПФ как причина бесплодия. У пациенток с АГЭ данный фактор был ведущим в 48,1% (25/52) случаев, при РЭ - в 51,9% (14/27) (p = 0,75). На мужской фактор в Iй и IIй группах приходилось 26,9% (14/52) и 18,6% (5/27) соответственно (p = 0,41). На долю эндокринного фактора бесплодия у пациенток с АГЭ пришелся 25% (13/52) случаев, при начальном РЭ - 29,5% (8/27) (p = 0,66). (рисунок 9, таблица 12)

Таблица 12 – характеристика бесплодия по основному фактору у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)** n = 52	**Группа II (начальный РЭ)** n = 27	***p***
Трубно-перитонеальный фактор	25/52 (48,1%)	14/27 (51,9%)	0,75
Мужской фактор	14/52 (26,9%)	5/27 (18,6%)	0,41
Эндокринный фактор	13/52 (25%)	8/27 (29,5%)	0,66

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Рисунок 9 – структура бесплодия по основному фактору у пациенток с АГЭ и РЭ



Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

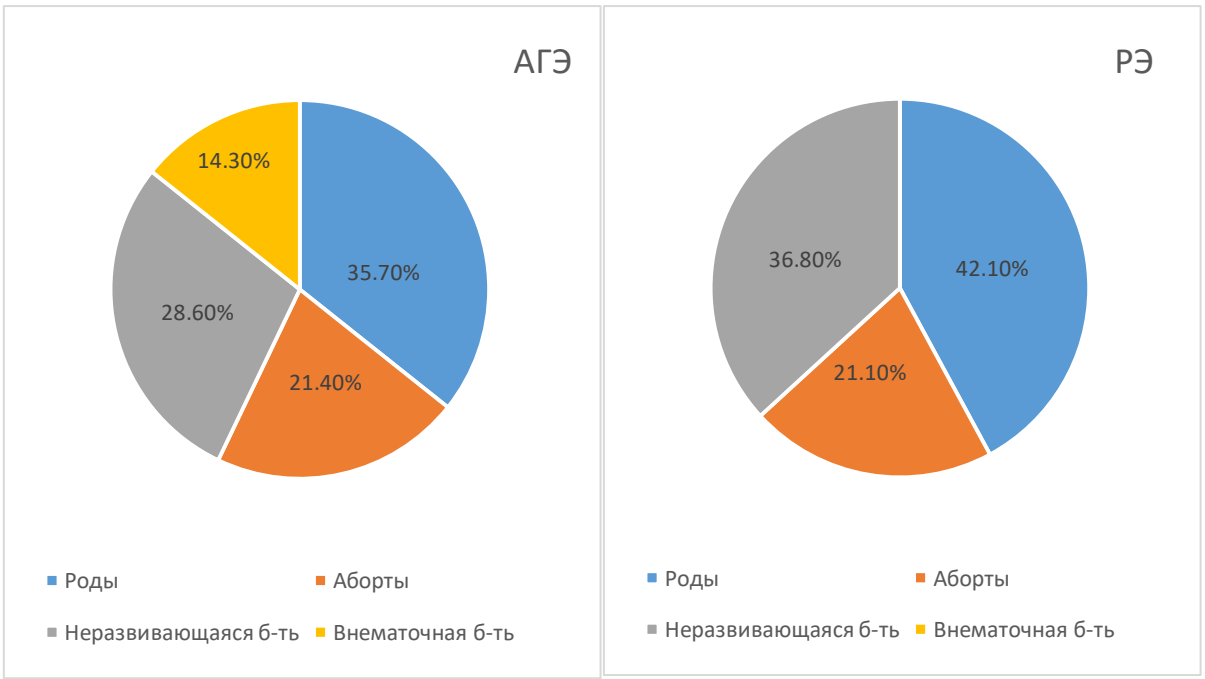
В процессе изучения репродуктивного анамнеза участниц исследования имеющих вторичное бесплодие были обнаружены следующие ключевые характеристики: в I группе было зафиксировано 14 беременностей, во II группе - 19; до постановки диагноза менее половины женщин смогли осуществить свои репродуктивные планы; у пациенток имеющих АГЭ и начальный РЭ доля родов составила 35,7% (5/14) и 42,1% (8/19) соответственно; аборт провели 21,4% (3/14) женщин I-й группы и 21,1% (4/19) - во II-й; неразвивающаяся беременность была диагностирована у 28,6% (4/14) пациенток с АГЭ и 36,8% (7/19) при начальном РЭ; внематочные беременности наблюдались только в Iй группе исследования, доля составила 14,3% (2/14), во IIй группе - 0% (0/19) (p = 0,09). Ни в одной группе не наблюдалось пациенток с беременностями после циклов ЭКО в анамнезе. (рисунок 10, таблица 13)

Таблица 13 – акушерский анамнез пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)** n = 52	**Группа II (РЭ)** n = 37	**Доля в общей структуре**	***p***
Общее количество беременностей	**14**	**19**	**33**	-
Количество родов, %	5/14 (35,7%)	8/19 (42,1%)	13/33 (39,4%)	0,71
Количество абортов, %	3/14 (21,4%)	4/19 (21,1%)	7/33 (21,2%)	0,98
Количество неразвивающихся беременностей, %	4/14 (28,6%)	7/19 (36,8%)	11/33 (33,3%)	0,62
Количество внематочных беременностей, %	2/14 (14,3%)	0/19 (0%)	2/33 (6,1%)	0,09
Количество программ ЭКО	**8**	**3**	**11**	-

Данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %

Рисунок 10 – акушерский анамнез пациенток с АГЭ и РЭ



Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.2.6. Гинекологический анамнез, включенных в исследование пациенток

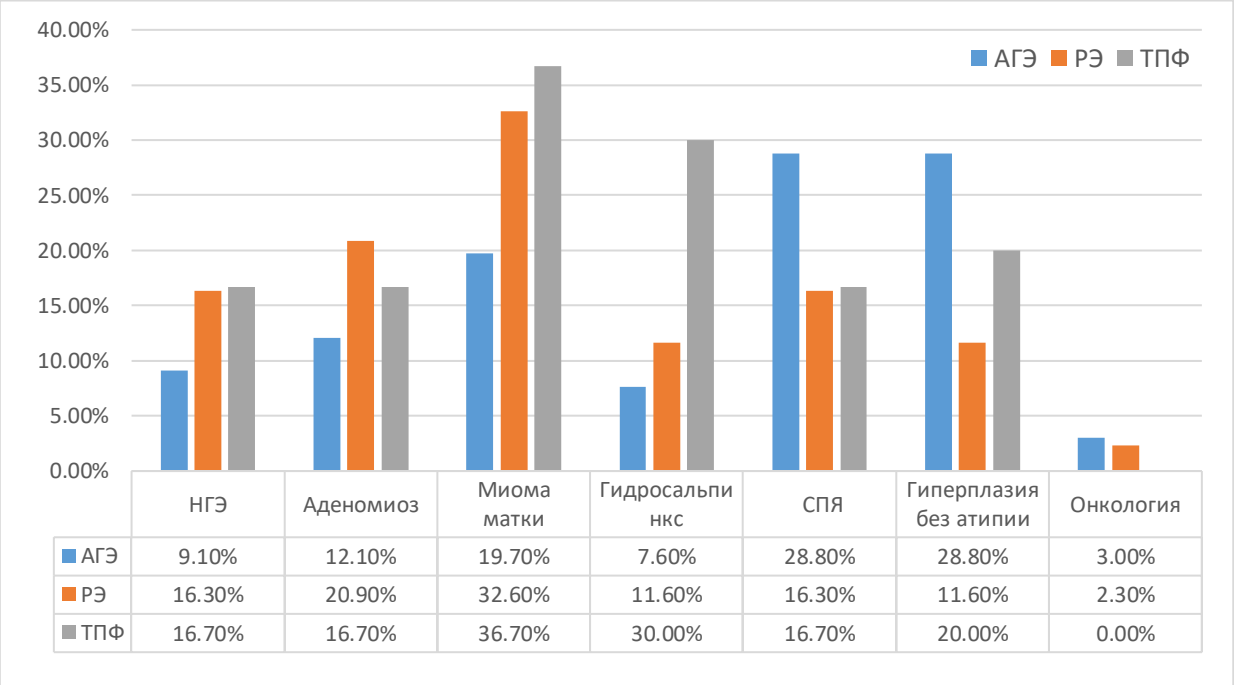
Анализ данных гинекологического анамнеза показал достоверно значимую разницу по наличию гиперплазии эндометрия без атипии в анамнезе. Так у пациенток с АГЭ этот показатель был равен 28,8% (19/66), а при начальном РЭ - 11,6% (5/43) (Р = 0,03). СПЯ, также несколько чаще наблюдался у пациенток с АГЭ - 28,8% (19/66), во II группе данный диагноз был выставлен 16,3% (7/43) женщин. Однако разница не была статистически значимой (р = 0,13). Стоит отметить тенденцию к более частому наличию миоматозных узлов в группе женщин с начальным РЭ - 32,6% (14/43), чем при АГЭ - 19,7% (13/66) (Р = 0,13). Сопутствующая онкологическая патология репродуктивных органов наблюдалась в 3% (2/66) случаев у пациенток Iй группы. Оба случая были представлены пограничными опухолями яичников. Среди участниц с РЭ был выявлен 1 случай рака шейки матки - 2,3% (1/43) (р = 0,83). Интересно, что доля пациенток с гидросальпинксами в анамнезе - 30% (3/30) была более значимой в группе сравнения, что объяснимо генезом бесплодия в данной группе. Наличие ТПФ также сочеталось с более низкой долей СПЯ у пациенток, чем при наличии АГЭ -16,7% (5/30). (рисунок 11, таблица 14)

Таблица 14 – гинекологические заболевания у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ) n = 66**	**Группа II (начальный РЭ) n = 43**	***p***	**Группа сравнения (ТПФ) n = 30**
Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), %	6/66 (9,1%)	7/43 (16,3%)	0,26	5/30 (16,7%)
Аденомиоз, %	6/66 (12,1%)	9/43 (20,9%)	0,08	5/30 (16,7%)
Миома матки, %	13/66 (19,7%)	14/43 (32,6%)	0,13	11/30 (36,7%)
Гидросальпинкс, %	5/66 (7,6%)	5/43 (11,6%)	0,47	9/30 (30,0%)
СПЯ, %	19/66 (28,8%)	7/43 (16,3%)	0,13	5/30 (16,7%)
Гиперплазия эндометрия (без атипии), %	19/66 (28,8%)	5/43 (11,6%)	0,03	6/30 (20,0%)
Сопутствующая онкологическая патология органов репродуктивной системы, %	2/66 (3%)	1/43 (2,3%)	0,83	0/30 (0%)

Данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %

Рисунок 11 – гинекологические заболевания у пациенток с АГЭ и РЭ



	НГЭ	Аденомиоз	Миома матки	Гидросальпинкс	СПЯ	Гиперплазия без атипии	Онкология
АГЭ	9.10%	12.10%	19.70%	7.60%	28.80%	28.80%	3.00%
РЭ	16.30%	20.90%	32.60%	11.60%	16.30%	11.60%	2.30%
ТПФ	16.70%	16.70%	36.70%	30.00%	16.70%	20.00%	0.00%

Данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %

У женщин с АГЭ было выполнено 52 оперативных вмешательства в области малого таза. Гистероскопии, связанные с основным заболеванием, не учитывались. Среди пациенток с начальным РЭ проведено 32 оперативных вмешательства. Продемонстрированы статистически значимые различия в доле экстирпаций матки между этими группами. Оперативное вмешательство применялось исключительно у женщин с РЭ и во всех случаях наблюдения экстирпация матки проведена по поводу основного заболевания - 15,5% (5/32) из общего количества операций (p = 0,001). В группе участниц исследования, имеющих АГЭ, чаще проводили лечебно-диагностическую ЛС - 32,2% (19/59), при РЭ - 18,8% (6/32) (p = 0,17). Каутеризация яичников также чаще проводилась у пациенток Iй группы - 16,9% (10/59), во IIй - 6,3% (2/32) (p = 0,15). Доля миомэктомий в анамнезе была выше во IIй группе - 9,4% (3/32), в Iй группе - 1,7% (1/59) (p = 0,09). (рисунок 12, таблица 15)

Общее количество гистероскопий с РДВ/биопсией эндометрия, проведенных по поводу основного заболевания, было сопоставимо между группами. Медиана в обоих группах была равна 4 (3 - 5) процедур. Пациентки

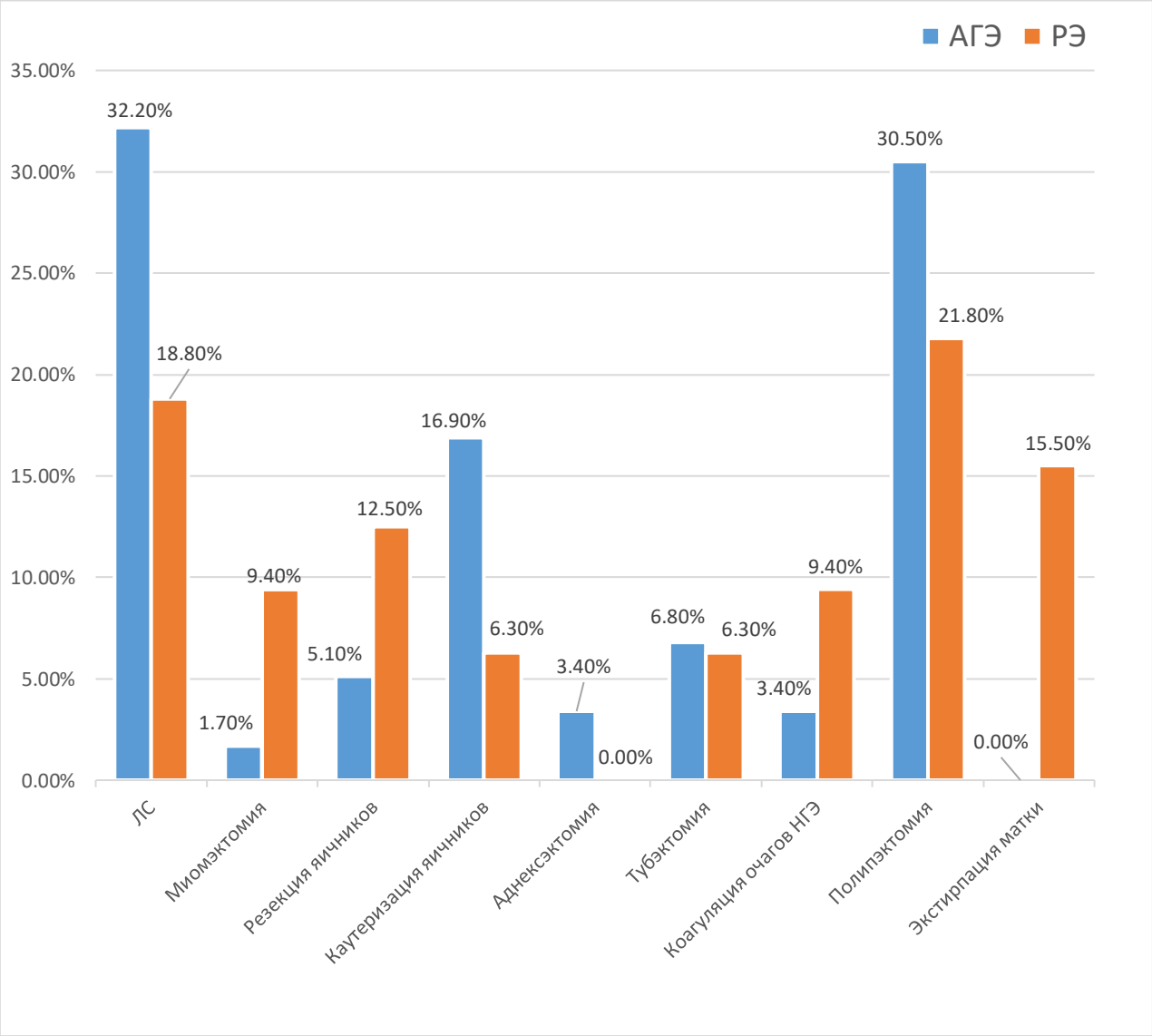
с АГЭ проходили от 2 до 9 гистероскопий, в то время как у пациенток с РЭ количество процедур варьировалось от 1 до 8. (таблица 15)

Таблица 15 – оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (РЭ)**	**Доля в общей структуре**	***p***
Общее число оперативных вмешательств (n)	**59**	**32**	**91**	**-**
Лечебно-диагностическая ЛС, %**	19/59 (32,2%)	6/32 (18,8%)	25/91 (27,5%)	0,17
Миомэктомия, %**	1/59 (1,7%)	3/32 (9,4%)	4/91 (4,4%)	0,09
Резекция одного яичника, %**	2/59 (3,4%)	3/32 (9,4%)	5/91 (5,5%)	0,23
Резекция двух яичников, %**	1/59 (1,7%)	1/32 (3,1%)	2/91 (2,2%)	0,66
Каутеризация яичников, %**	10/59 (16,9%)	2/32 (6,3%)	12/91 (13,1%)	0,15
Аднексэктомия, %**	2/59 (3,4%)	0/32 (0%)	2/91 (2,2%)	0,29
Тубэктомия, %**	4/59 (6,8%)	2/32 (6,3%)	6/91 (6,6%)	0,92
Коагуляция очагов НГЭ, %**	2/59 (3,4%)	3/32 (9,4%)	5/91 (5,5%)	0,23
Полипэктомия, %**	18/59 (30,5%)	7/32 (21,8%)	25/91 (27,5%)	0,38
Экстирпация матки, %**	0/59 (0%)	5/32 (15,5%)	5/91 (5,5%)	0,001
Количество гистероскопий с РДВ/ биопсией эндометрия*	4 (3 – 5)	4 (3 – 5)	0,68	
Минимальное количество (n)	2	1		
Максимально количество (n)	9	8		

**данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*
***данные представлены как абсолютное число пациенток и доли пациенток в %*

Рисунок 12 – структура оперативных вмешательств на органах малого таза у пациенток с АГЭ и РЭ



Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.3. Показатели овариального резерва по данным УЗИ и гормонального профиля

Анализ данных показал, что распределение уровня гормонов АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола (Е2) не соответствовало нормальному типу согласно критерию Шапиро-Уилка, данные были проанализированы с применением методов непараметрической статистики.

Анализ овариального резерва и гормонального статуса продемонстрировал, что среди пациенток с начальным РЭ наблюдается статистически значимо более частое выявление снижения суммарного КАФ <5. В I и II группах данный показатель составил 10,6% и 27,9% соответственно (p = 0,02). Мультифолликулярные яичники (МФЯ) достоверно чаще наблюдались среди пациенток с АГЭ - 39,7%, во II группе исследуемый показатель был равен 16,3% (p = 0,02). В группе контроля МФЯ наблюдались у 23,3% (7/30) женщин. (таблица 16).

Результаты статистического исследования показали: у женщин с АГЭ уровень АМГ был значительно выше, по сравнению с пациентками с начальными стадиями РЭ (p = 0,007). Данные различия находятся в пределах нормативных показателей, но во II группе наблюдается тенденция к сниженному овариальному резерву согласно данным медианы АМГ - 1,69 (0,58-4,06) нг/мл. В группе пациенток с ТПФ медиана АМГ соответствовала 3,4 (1,6-5,1) нг/мл, что характерно для сохранного овариального резерва. (таблица 16)

Таблица 16 – характеристики овариального резерва и гормонального статуса у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P**	**Группа сравнения (ТПФ) n=30**
АМГ, нг/мл*	1,2 – 5,0 нг/мл	4,3 (1,43-7,8)	1,69 (0,58-4,06)	0,007	3,4 (1,6-5,1)
ФСГ, мЕд/мл*	3,0-10,0 мЕд/мл	6,1 (4,75 – 7,23)	5,7 (4,4 - 8,1)	0,66	5,9 (4,5 – 7,9)
ЛГ, МЕ/л*	2,5 – 12,0 МЕ/л	5,68 (2,97 – 8,04)	3,3 (2,56 - 6,3)	0,099	4,21 (2,4 – 7,67)
Е2, пг/мл*	57-226 пг/мл	159 (105,5 – 257,5)	133 (112 - 241)	0,882	149 (98 - 239)
Суммарное КАФ n (%)**	Менее 5	7 (10,6%)	12 (27,9%)	0,02	6 (20%)
	Более 5	34 (51,5%)	24 (55,8%)	0,66	17 (56,7%)
	МФЯ	25 (39,7%)	7 (16,3%)	0,02	7 (23,3%)

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %*

Исследование продемонстрировало, что у представительниц исследуемых групп снижение овариального резерва, по уровню АМГ, наблюдается значительно чаще (21,7%, 23/106), чем у женщин группы контроля (6,7%, 2/30). Разница показателей имеет тенденцию к статистической значимости (p = 0,06). (таблица 17)

Среди пациенток с оптимальным овариальным резервом в основных исследуемых группах 58,7% имели АГЭ, а 41,3% - начальный РЭ в анамнезе (p = 0,1). Среди участниц исследования со сниженным овариальным резервом 43,5% были отнесены к первой группе исследования, а 56,5% - ко второй (p = 0,38). Значимая разница обнаружена при анализе распределения пациенток с высоким овариальным резервом (АМГ >5 нг/мл). Так 75,7% женщин имели АГЭ в анамнезе и лишь 24,3% - начальный РЭ (p = 0,001). (таблица 17)

Таблица 17 – Структура овариального резерва по уровню АМГ у пациенток с АГЭ и РЭ

АМГ	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ n = 106**		**Группа контроля (ТПФ) n = 30**	**p**
1,2 – 4,9 нг/мл, %	46/106 (43,4%)		16/30 (53,3%)	0,33
< 1,2 нг/мл, %	23/106 (21,7%)		2/30 (6,7%)	0,06
> 5,0 нг/мл, %	37/106 (34,9%)		12/30 (40%)	0,61
	АГЭ n = 65	**РЭ n = 41**	**p**	
1,2 – 4,9 нг/мл, %	27/46 (58,7%)	19/46 (41,3%)	0,1	
< 1,2 нг/мл, %	10/23 (43,5%)	13/23 (56,5%)	0,38	
>5,0 нг/мл, %	28/37 (75,7%)	9/37 (24,3%)	0,001	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

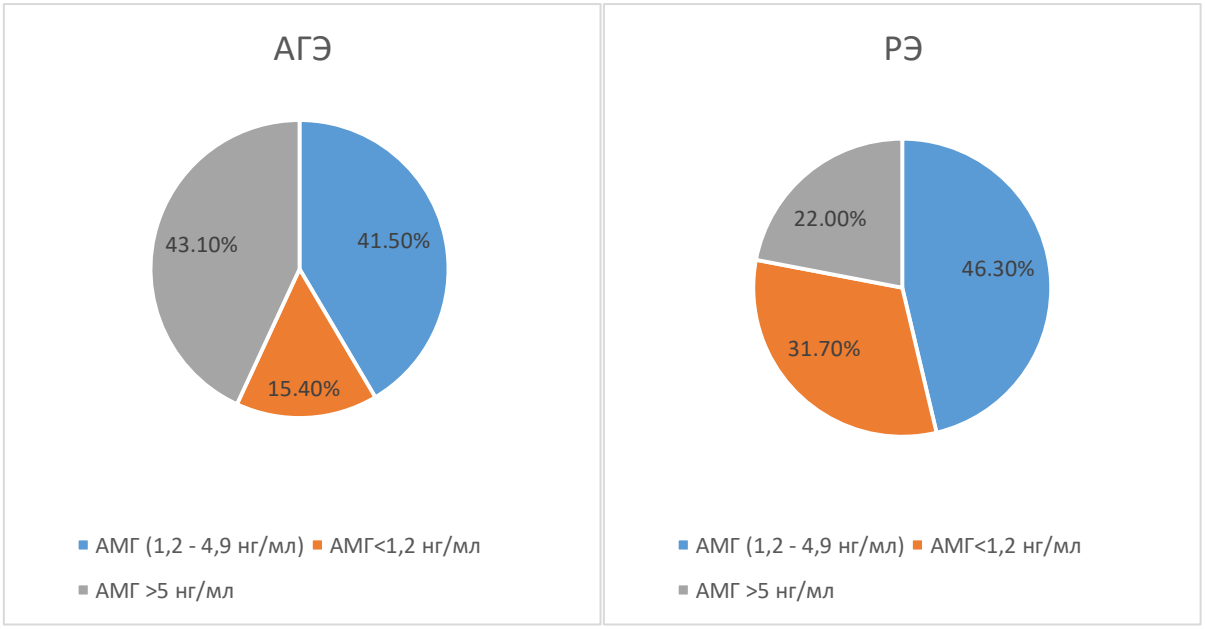
Анализ данных показал, что у пациенток с АГЭ высокий овариальный резерв (значение АМГ> 5,0 нг/мл) встречается значительно чаще (43,1%, 28/65), чем у женщин с начальным РЭ (22%, 9/41). Статистически доказано, что разница между группами существенна (p = 0,03). АМГ <1,2 нг/мл в два раза чаще выявляется у пациенток с РЭ - 31,7% (13/41). В I-й группе снижение резерва яичников наблюдалось у 15,4% пациенток (10/65). При этом межгрупповое сравнение продемонстрировало, что разница по данному показателю являлась статистически достоверной (p = 0,05). (рисунок 13, таблица 18)

Таблица 18 – характеристики овариального резерва по уровню АМГ у пациенток с АГЭ и РЭ

АМГ	Группа I (АГЭ)	Группа II (РЭ)	P
1,2 – 4,9 нг/мл, %	27/65 (41,5%)	19/41 (46,3%)	0,63
< 1,2 нг/мл, %	10/65 (15,4%)	13/41 (31,7%)	0,05
>5,0 нг/мл, %	28/65 (43,1%)	9/41 (22%)	0,03

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Рисунок 13 – характеристики овариального резерва и гормонального статуса у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



Данные представлены как доля пациенток в %

3.5.1 Андрогеновый статус пациенток, включенных в исследование

Анализ продемонстрировал значимые различия по ряду данных. Показатель соотношения ЛГ/ ФСГ был существенно выше у женщин с АГЭ в сравнении с начальным РЭ, и составил 0,82 (0,49 - 1,33) и 0,58 (0,36 - 0,89) соответственно (p = 0,038). Также достоверно отличался уровень общего тестостерона. В I и во II группах данный показатель составил 1,1 (0,7 - 2,13) нмоль/л и 0,7 (0,67 - 0,99) нмоль/л (p = 0,04). В тоже время не было выявлено отклонений уровня медиан от референсных значений. Показатель уровня ДГЭАС не демонстрировал достоверных отличий. (таблица 20). У пациенток с АГЭ уровень ИСА был выше и составил 8,44 ± 5,01%, по сравнению с группой начального РЭ, где данный показатель соответствовал 1,76 ± 1,58% (p=0,04). Данные укладывались в рамки референсных значений в обеих группах. По средним уровням ГСПГ и 17-ОН прогестерона достоверно значимых различий выявлено не было. (таблица 19)

Таблица 19 – андрогеновый статус пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P – уровень значимости**
ЛГ/ФСГ *	<2,5	0,82 (0,49 – 1,33)	0,58 (0,36 – 0,89)	0,038
Тестостерон общий, нмоль/л *	0,29 – 1,67 нмоль/л	1,1 (0,7 – 2,13)	0,7 (0,67 – 0,99)	0,04
ДГЭАС, мкмоль/л *	0,94 – 11,6 мкмоль/л	3,6 (2,1 - 6,74)	2,3 (1,52 - 8,5)	0,53
ИСА, %**	0,8 - 9,3 %	8,44 ± 5,01	1,76 ± 1,58	0,04
ГСПГ, нмоль/л**	32,4 – 128 нмоль/л	36,8 ± 24,4	42,2 ± 24,4	0,7
17 ОН ПГ, нмоль/л**	<6 нмоль/л	2,37 ± 1,53	1.9 ± 1,1	0,53

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдент*

При анализе андрогенового статуса пациенток было выявлено: у женщин с АГЭ и РЭ значительно чаще выявляется гиперандрогения согласно уровню общего тестостерона - 25,7% (18/70) в сравнении с группой пациенток с ТПФ - 6,6% (2/30) (p = 0,03), уровню ИСА - 18,2% (4/22) при отсутствии отклонений в группе сравнения (p = 0,02), пониженному уровню ГСПГ - 47,6% (10/21) в основных группах и 3,3% (1/30) в группе контроля (p = 0,001). (таблица 20)

Таблица 20 – Андрогеновый статус у пациенток с АГЭ и РЭ. Сравнение с группой контроля

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**	**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
ЛГ/ФСГ >2,5, %	2/74 (2,7%)	1/30 (3,3%)	0,86
Тестостерон общий >1,67 нмоль/л, %	18/70 (25,7%)	2/30 (6,6%)	0,03
ДГЭАС >11,6 мкмоль/л, %	5/61 (8,2%)	2/30 (6,6%)	0,8
ИСА >9,3%, %	4/22 (18,2%)	0/30 (0%)	0,02
ГСПГ <32,4 нмоль/л, %	10/21 (47,6%)	1/30 (3,3%)	0,001
17-ОН прогестерон >6 нмоль/л, %	0/20 (0%)	0/30 (0%)	0,41

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Согласно данным долевого соотношения по ряду показателей гиперандрогения достоверно чаще наблюдалась у пациенток с АГЭ. Повышенные значения общего тестостерона наблюдались в 35,6% (16/45) случаев в Iй группе, и в 8% (2/25) - во IIй (p = 0,01). Так же отличалась частота обнаружения повышенного индекса связывания андрогенов. У пациенток с АГЭ данное отклонение наблюдалось в 33,3% (4/12) случаев, при начальном РЭ выявлено не было - 0% (0/10) (p = 0,04). Стоит отметить, что уровень 17-ОН прогестерона не был повышен ни у одной исследованной пациентки. В группе сравнения гиперандрогения по лабораторным данным выявлялась несколько реже: повышенные значения соотношения ЛГ/ФСГ наблюдались у

3,3% пациенток (1/30), повышенный уровень тестостерона и ДГЭАС - у 6,6% (2/30), пониженный уровень ГСПГ - у 3,3% (1/30). (таблица 21)

Таблица 21 – частота гиперандрогении у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые показатели	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (РЭ)**	**P**
ЛГ/ФСГ >2,5, %	2/47 (4,3%)	0/27 (0%)	0,28
Тестостерон общий >1,67 нмоль/л, %	16/45 (35,6%)	2/25 (8%)	0,01
ДГЭАС >11,6 мкмоль/л, %	3/39 (7,7%)	2/22 (9,1%)	0,85
ИСА >9,3%, %	4/12 (33,3%)	0/10 (0%)	0,04
ГСПГ <32,4 нмоль/л, %	6/11 (54,5%)	4/10 (40%)	0,51
17-ОН прогестерон >6 нмоль/л, %	0/10 (0%)	0/10 (0%)	1,0

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.5.2. Показатели уровней ТТГ, пролактина, кортизола и 25 (ОН) витамина D

В анализируемых группах не обнаружено статистически значимых различий по указанным параметрам. Тем не менее стоит отметить, что медиана уровня 25-ОН витамина D в обеих группах была ниже референсных значений. Значения соответствовали 27,04 (19,03 - 38,9) нг/мл при АГЭ и 23,0 (16,89 - 29,53) у женщин с начальным РЭ, что продемонстрировало тенденцию к наличию недостатка 25 (ОН) витамина D (p = 0,331). У пациенток с АГЭ также наблюдалась тенденция к более высоким средним показателям кортизола - 290,5 ± 112,7 нмоль/л. У женщин с РЭ показатель составил 217,7 ± 78,8 нмоль/л (p = 0,18). (таблица 22)

Таблица 22 – гормональный профиль пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**Р – уровень значимости**
ТТГ, мЕд/л*	< 2,5 мЕд/л	1,93 (1,23 – 3,17)	1,72 (1,15 – 2,08)	0,218
Пролактин, мЕд/л*	79-495 мЕд/л	258 (194,5 – 321,5)	278,3 (170,3 – 364,3)	0,774
Кортизол, нмоль/л**	140-600 нмоль/л	290,5 ± 112,7	217,7 ± 78,8	0,18
25-ОН витамин D, нг/мл*	>30 нг/мл	27,04 (19,03 – 38,9)	23,0 (16,89 – 29,53)	0,331

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента*

Результаты анализа гормонального профиля не выявили значимых различий между женщинами I-й и II-й групп, а также контрольной группой (p >0,05). (таблица 23)

При внутригрупповом сравнении у пациенток с АГЭ патология щитовидной железы, согласно уровню ТТГ, наблюдается чаще. При исследовании женщин основных групп с нецелевым уровнем ТТГ на долю пациенток с АГЭ пришлось 72,2%, с начальным РЭ в анамнезе - 27,8% (0,01). Все пациентки с гипотиреозом по данным ТТГ относились к группе женщин с АГЭ (p = 0,001). В обеих группах отмечается высокая частота пониженного уровня 25-ОН витамина D, при этом статистически значимых различий между ними нет. (таблица 23)

Таблица 23 – Структура гормонального профиля у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**		**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
Нецелевой уровень ТТГ (ТТГ 2,5- 4,2мЕд/л), %	18/78 (23,1%)		6/30 (20%)	0,73
АИТ, гипотиреоз (ТТГ >4,2 мЕд/л), %	5/78 (6,4%)		1/30 (3,3%)	0,53
Гиперпролактинемия (пролактин >495 мЕд/л), %	12/76 (15,8%)		4/30 (13,3%)	0,75
Кортизол >600 нмоль/л, %	0/19 (0%)		0/10 (0%)	0,1
Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл), %	15/43 (34,9%)		8/25 (32%)	0,81
Недостаточность витамина D (20-29,9 нг/мл), %	11/43 (25,6%)		9/25 (36%)	0,36
Дефицит витамина D (<20 нг/мл), %	17/43 (39,5%)		8/25 (32%)	0,53
	АГЭ	**РЭ**	**p**	
Нецелевой уровень ТТГ (ТТГ 2,5- 4,2мЕд/л), %	13/18 (72,2%)	5/18 (27,8%)	0,01	
АИТ, гипотиреоз (ТТГ >4,2 мЕд/л), %	5/5 (100%)	0/5 (0%)	0,001	
Гиперпролактинемия (пролактин >495 мЕд/л), %	6/12 (50%)	6/12 (50%)	1,0	
Кортизол >600 нмоль/л, %	0%	0%	-	
Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл), %	11/15 (73,3%)	4/15 (26,7%)	0,01	
Недостаточность витамина D (20-29,9 нг/мл), %	6/11 (54,5%)	5/11 (45,5%)	0,67	
Дефицит витамина D (<20 нг/мл), %	10/17 (58,8%)	7/17 (41,2%)	0,3	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ распределения гормональных нарушений не выявил существенных различий между пациентками I-й и II-й групп. Однако наблюдалась следующая тенденция: у пациенток с АГЭ чаще выявляли гипотиреоз на основе анализа уровня ТТГ. Так в Iй группе гипотиреоз был выявлен в 10,4% (5/48) случаев, во IIй группе - ни у одной исследованной пациентки - 0% (0/30) (p = 0,07). В сравнении с группой контроля достоверных отличий выявлено не было. (таблица 24)

Таблица 24 – частота нарушений гормонального статуса у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (РЭ)**	**P**
Нецелевой уровень ТТГ (ТТГ 2,5- 4,2мЕд/л), %	13/48 (27,1%)	5/30 (16,7%)	0,29
АИТ, гипотиреоз (ТТГ >4,2 мЕд/л), %	5/48 (10,4%)	0/30 (0%)	0,07
Гиперпролактинемия (пролактин >495 мЕд/л), %	6/46 (13%)	6/30 (20%)	0,42
Кортизол >600 нмоль/л, %	0/9 (0%)	0/10 (0%)	0,14
Нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл), %	11/27 (40,7%)	4/16 (25%)	0,3
Недостаточность витамина D (20-29,9 нг/мл), %	6/27 (22,2%)	5/16 (31,3%)	0,51
Дефицит витамина D (<20 нг/мл), %	10/27 (37,1%)	7/16 (43,7%)	0,66

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.6. Показатели углеводного обмена у пациенток, включенных в исследование

По анализу данных показатели индекса HOMA и уровень гликированного гемоглобина не характеризовались нормальным распределением. Анализ был выполнен с применением методов непараметрической статистики. Согласно тесту Манна-Уитни, достоверные различия по вышеперечисленным показателям не выявлены. Все показатели находились в пределах нормативных значений. (таблица 25)

Данные показателей глюкозы и инсулина венозной плазмы крови, индекса Caro, а также ПГТТ подчинялись нормальному распределению, что подтверждено критерием Шапиро-Уилка. По результатам применения t-критерия Стьюдента статистически значимых различий в средних значениях

рассматриваемых показателей не выявлено. Показатели укладывались в рамки референсных значений. (таблица 25)

Таблица 25 – показатели углеводного обмена пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P – уровень значимости**
Глюкоза, ммоль/л **	<6,1 ммоль/л	5,2 ± 0,68	5,09 ± 0,7	0,54
Инсулин, мкЕд/мл **	2,6 – 24,9 мкЕд/мл	15,3 ± 8,59	15,0 ± 9,8	0,94
Индекс Caro **	> 0,33	0,47 ± 0,34	0,65 ± 0,35	0,27
Индекс HOMA *	<3,9	3,31 (2,01 – 4,59)	2,01 (1,3 - 4,6)	0,5
HbA1c, % **	<6,5%	5,4 (5,1 – 5,6)	5,3 (5,2 – 5,45)	0,78
ПГТТ				
Глюкоза натощак, ммоль/л *	<6,1 ммоль/л	5.17 ± 0,88	5,07 ± 0,43	0,74
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л *	<7,8 ммоль/л	6.7 ± 1,94	6.9 ± 1,7	0,81

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента*

По результатам анализа данных углеводного обмена в зависимости от ИМТ нарушения углеводного обмена достоверно чаще наблюдались в группе пациенток с ожирением, что было ожидаемо. При ИМТ >30 кг/м2 показатели уровня глюкозы венозной плазмы крови натощак были выше, чем при отсутствии ожирения и составили 5,5 (5 - 5,9) ммоль/л и 5,0 (4,6 - 5,4) ммоль/л соответственно (p=0,006). При ожирении показатель медианы индекса HOMA составил 4,1 (3,1 - 5,6) и выходил за рамки референсных норм. При ИМТ <30 кг/м2 медиана индекса HOMA находилась в пределах нормы и составила 1,6 (1,1 - 3,6) (p=0,002). У женщин с ожирением уровень инсулина был достоверно выше. В среднем показатель составлял 20,8 ± 7,5 мкЕд/мл. Для сравнения при отсутствии ожирения по показателю ИМТ средний уровень инсулина был равен 8,8 ± 5,1 мкЕд/мл (p=0,019). В то же время средние показатели инсулина соответствовали нормативным. Также при ИМТ более 30 кг/м2 наблюдалось существенное отличие в уровне индекса Caro, который был равен 0,3 ± 0,1, что

соответствовало инсулинорезистентности. Среди женщин с ИМТ <30 кг/м2 индекс Caro соответствовал 0,7 ± 0,4 и укладывался в рамки референсных значений (p=0,008). По показателям гликированного гемоглобина достоверной разницы между группами выявлено не было. (таблица 26)

При сравнении результатов ПГТТ обнаружена статистически значимая разница в показателях глюкозы венозной плазмы крови, исследованной через 2 часа после проведения углеводной нагрузки. У женщин с ожирением показатель был существенно выше и соответствовал 7,68 ± 1,69 ммоль/л, но всё же соответствовал нормативным значениям. Среди женщин с отсутствием ожирения по показателю ИМТ уровень глюкозы в венозной плазме крови через два часа после нагрузки углеводами составил 5,33 ± 1,62 ммоль/л, что соответствовало норме (p = 0,014). При исследовании ПГТТ не выявлены статистически значимые различия по средним показателям глюкозы венозной плазмы крови натощак (p=0,129). (таблица 26)

Таблица 26 – показатели углеводного обмена пациенток с ИМТ <30 кг/м2 и ИМТ >30 кг/м2

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**ИМТ <30 кг/м2 n=74**	**ИМТ >30 кг/м2 n=35**	**P – уровень значимости**
Глюкоза, ммоль/л *	<6,1 ммоль/л	5,0 (4,6 - 5,4)	5,5 (5 - 5,9)	0,006
Инсулин, мкЕд/мл **	2,6 – 24,9 мкЕд/мл	8,8 ± 5,1	20,8 ± 7,5	0
Индекс Caro **	> 0,33	0,7 ± 0,4	0,3 ± 0,1	0,008
Индекс HOMA *	<3,9	1,6 (1,1 - 3,6)	4,1 (3,1 - 5,6)	0,002
HbA1c, % **	<6,5%	5,2 ± 0,3	5,7 ± 0,9	0,076
ПГТТ				
Глюкоза натощак, ммоль/л *	<6,1 ммоль/л	4,78 ± 0,79	5,34 ± 0,6	0,129
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л *	<7,8 ммоль/л	5,33 ± 1,62	7,68 ± 1,69	0,014

С целью определить взаимосвязь между степенью отклонений в индексе массы тела (ИМТ) и тяжестью патологии эндометрия также проанализированы параметры углеводного обмена у участниц исследования.

Для сравнительного анализа применен t-критерий Стьюдента. Значимых различий по указанным параметрам не обнаружено. Однако наблюдалось отклонение от референсных значений средних показателей индексов HOMA и Caro у пациенток с ИМТ 30-34,9 кг/м2 и ИМТ >35 кг/м2, как при АГЭ, так и при начальном РЭ, что соответствовало наличию инсулинорезистентности. Не смотря на отсутствие достоверной значимости отмечена тенденция к более высоким показателям инсулина венозной плазмы натощак у пациенток с ожирением при начальном РЭ, в сравнении с АГЭ. При ожирении 1 степени средний уровень инсулина у пациенток с РЭ составил 22.5 ± 3.6 мкЕд/мл, с АГЭ - 18.9 ± 11.5 мкЕд/мл (p = 0,6). При ИМТ >35 кг/м2 у женщин с РЭ показатели среднего уровня инсулина соответствовали 22.0 ± 7.78 мкЕд/мл, при АГЭ - 18.4 ± 5.77 мкЕд/мл, разница была более выраженной (p = 0,38). (таблица 27)

Наблюдались достоверные отличия при исследовании показателей ПГТТ между пациентками с АГЭ и РЭ при показателях ИМТ в диапазоне избыточного. При наличии АГЭ средние показатели глюкозы натощак были выше (5,65 ± 0,34 ммоль/л), чем у пациенток с избыточной массой тела и раком эндометрия (4,79 ± 0,007 ммоль/л) (p = 0,048). При этом средние показатели глюкозы натощак соответствовали нормативным. В ходе проведения ПГТТ у женщин с ожирением значимых различий между пациентками с АГЭ и РЭ не выявлено. Тем не менее, у пациенток с РЭ наблюдалось отклонение от нормы уровня глюкозы, измеренного через два часа после приёма раствора глюкозы. Так, у женщин с ожирением 1 степени и РЭ средний уровень данного показателя был равен 7.8 ± 0.42 ммоль/л, при ИМТ> 35 кг/м2 - 8.0 ± 2.17 ммоль/л. У женщин с АГЭ и ожирением 1 степени средний уровень глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки соответствовал 7.2 ± 1.27 ммоль/л, а при ИМТ> 35 кг/м2 - 7.54 ± 1.68 ммоль/л, что укладывалось в рамки нормы. (таблица 27)

Таблица 27 – показатели углеводного обмена пациенток с АГЭ и РЭ в зависимости от степени отклонения в ИМТ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**ИМТ <25 кг/м2**			**ИМТ 25-29,9 кг/м2**			**ИМТ 30-34,9 кг/м2**			**ИМТ >35 кг/м2**		
		АГЭ n = 26	**РЭ n = 20**	***p***	**АГЭ n = 17**	**РЭ n = 11**	***p***	**АГЭ n = 8**	**РЭ n = 4**	***p***	**АГЭ n = 15**	**РЭ n = 8**	***p***
Глюкоза, ммоль/л	<6,1 ммоль/л	4.82 ± 0.34	4.88 ± 0.44	0.69	5.47 ± 0.79	5.16 ± 1.16	0.58	5.22 ± 0.9	5.19 ± 0.61	0.96	5.52 ± 0.67	5.58 ± 0.49	0.84
Инсулин, мкЕд/мл	2,6 – 24,9 мкЕд/мл	7.08 ± 3.56	5.08 ± 1.67	0.29	15.6 ± 1.84	12.5 ± 7.85	0.68	18.9 ± 11.5	22.5 ± 3.6	0.6	18.4 ± 5.77	22.0 ± 7.78	0.38
Индекс Caro	> 0,33	0.76 ± 0.46	0.94 ± 0.27	0.49	0.35 ± 0.04	0.54 ± 0.3	0.53	0.32 ± 0.1	0.23 ± 0.01	0.17	0.32 ± 0.12	0.32 ± 0.1	1.0
Индекс HOMA	<3,9	1.63 ± 1.17	1.03 ± 0.37	0.29	3.69 ± 0.53	3.1 ± 2.13	0.76	6.54 ± 5.47	5.2 ± 1.44	0.79	4.24 ± 1.22	4.86 ± 2.9	0.7
HbA1c, %	<6,5%	5.07 ± 0.36	5.08 ± 1.67	0.9	5.5 ± 0.14	5.67 ± 0.64	0.7	5.8 ± 1.13	5.0 ± 0.9	0.5	5.8 ± 1.0	5.4 ± 0.7	0.39
ПГТТ													
Глюкоза натощак, ммоль/л	<6,1 ммоль/л	4.48 ± 0.79	4.95 ± 0.58	0.4	5.65 ± 0.34	4.79 ± 0.007	0.048	4.85 ± 0,9	5.19 ± 0,6	0.7	5.7 ± 0.6	5.3 ± 0.29	0.25
Глюкоза через 2 часа, ммоль/л	<7,8 ммоль/л	5.03 ± 1.89	6.58 ± 1.17	0.24	7.44 ± 0.93	5.6 ± 1.15	0.2	7.2 ± 1.27	7.8 ± 0.42	0.62	7.54 ± 1.68	8.0 ± 2.17	0.77

Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента

В ходе анализа данных об углеводном обмене было обнаружено, что у женщин с АГЭ и начальными проявлениями РЭ значительно чаще встречается инсулинорезистентность - до 45,2% (28/62) по сравнению с контрольной группой - до 12% (3/25) (p = 0,001). (таблица 28)

Среди всех пациенток основных исследуемых групп с инсулинорезистентностью по данным индекса Caro большая доля приходится на женщин с АГЭ - 71,4%, чем с начальным РЭ - 28,6% (p = 0,001). Такая же картина наблюдалась в отношении инсулинорезистентности по индексу HOMA – увеличение у 64,3% пациенток с АГЭ и 35,7% с РЭ (p = 0,03). (таблица 28)

Таблица 28 – Структура нарушений углеводного обмена пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**		**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
Нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы крови - 6,1 – 7,0 ммоль/л), %	7/69 (10,1%)		1/25 (4%)	0,35
Гиперинсулинемия (инсулин венозной плазмы крови > 25 мкЕд/мл)	10/66 (15,2%)		2/25 (8%)	0,37
Инсулинорезистентность (индекс Caro <0,33)	28/62 (45,2%)		2/25 (8%)	0,001
Инсулинорезистентность (индекс HOMA >3,9)	28/64 (43,8%)		3/25 (12%)	0,001
Сахарный диабет (гликированный гемоглобин >6,5%), %	3/33 (9,1%)		0/25 (0%)	0,12
	АГЭ	**РЭ**	**p**	
Нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы крови - 6,1 – 7,0 ммоль/л), %	5/7 (71,4%)	2/7 (28,6%)	0,11	
Гиперинсулинемия (инсулин венозной плазмы крови > 25 мкЕд/мл)	4/10 (40%)	6/10 (60%)	0,37	
Инсулинорезистентность (индекс Caro <0,33)	20/28 (71,4%)	8/28 (28,6%)	0,001	
Инсулинорезистентность (индекс HOMA >3,9)	18/28 (64,3%)	10/28 (35,7%)	0,03	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

В ходе исследования была проанализирована структура отклонений в углеводном обмене у пациенток. У женщин с АГЭ в 5 случаях из 44 (11,4%) была обнаружена НГТ. В то же время при РЭ данное нарушение обмена веществ было выявлено в 2 случаях из 25 (8%) (p = 0,66). Также не продемонстрированы значимые различия между группами по доле пациенток с гиперинсулинемией. В группе женщин с АГЭ у 9,5% был выявлен повышенный уровень инсулина в венозной плазме крови натощак (4/42), у пациенток с РЭ гиперинсулинемия была выявлена в 25% случаев (6/24) (p = 0,09). По показателю инсулинорезистентности достоверной разницы между группами не выявлено. При АГЭ отклонения в показателях индексов Caro и HOMA наблюдались в 47,6% (20/42) и 42,9% (18/42) соответственно. При РЭ индекс Caro был понижен у 40% пациенток (8/20), повышение индекса HOMA наблюдалось у 45,5% женщин (10/22) (p = 0,57; p = 0,84). СД согласно уровню гликированного гемоглобина наблюдался у 10,5% (2/19) пациенток с АГЭ и 7,1% (1/14) пациенток с начальным РЭ (p = 0,74). (таблица 29)

В группе контроля доля пациенток с отклонениями в углеводном статусе была значительно ниже. Так, НГТ наблюдалось лишь у 4% пациенток, гиперинсулинемия - у 8%, инсулинорезистентность была выявлена в 12% случаев. Случаев СД в контрольной группе не наблюдалось. (таблица 29)

Таблица 29 – структура нарушений углеводного обмена у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (РЭ)**	***p***
Нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы крови - 6,1 – 7,0 ммоль/л), %	5/44 (11,4%)	2/25 (8%)	0,66
Гиперинсулинемия (инсулин венозной плазмы крови > 25 мкЕд/мл)	4/42 (9,5%)	6/24 (25%)	0,09
Инсулинорезистентность (индекс Caro <0,33)	20/42 (47,6%)	8/20 (40%)	0,57
Инсулинорезистентность (индекс HOMA >3,9)	18/42 (42,9%)	10/22 (45,5%)	0,84
Сахарный диабет (гликированный гемоглобин >6,5%), %	2/19 (10,5%)	1/14 (7,1%)	0,74

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

У женщин с наличием АГЭ и РЭ прослеживается склонность к повышенной доле выявления НТГ (29,2% случаев, 21/72 женщин) по сравнению с пациентками группы контроля (6,7% случаев, 1/15 женщин) (p = 0,07). (таблица 30)

Все женщины основных исследуемых групп с НГН по результатам проведенного ПГТТ относились к I группе - АГЭ в анамнезе (p = 0,001). (таблица 30)

Таблица 30 – Структура результатов ПГТТ у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**		**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
Нормальные показатели (глюкоза натощак <6,1 ммоль/л, через 2ч < 7,8 ммоль/л), %	45/72 (62,5%)		13/15 (86,6%)	0,07
Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза натощак <7,0 ммоль/л, через 2ч> 7,8 и <11,1 ммоль/л), %	21/72 (29,2%)		1/15 (6,7%)	0,07
Нарушение гликемии натощак (глюкоза натощак> 6,1 и <7,0 ммоль/л, через 2ч <7,8 ммоль/л), %	6/72 (8,3%)		1/15 (6,7%)	0,83
Сахарный диабет (глюкоза натощак> 7,0 ммоль/л, через 2ч> 11,1 ммоль/л), %	0/72 (0%)		0/15 (0%)	0,25
	АГЭ	**РЭ**	**p**	
Нормальные показатели (глюкоза натощак <6,1 ммоль/л, через 2ч <7,8 ммоль/л), %	24/45 (53,3%)	21/45 (46,7%)	0,53	
Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза натощак <7,0 ммоль/л, через 2ч> 7,8 и <11,1 ммоль/л), %	12/21 (57,1%)	9/21 (42,9%)	0,35	
Нарушение гликемии натощак (глюкоза натощак> 6,1 и <7,0 ммоль/л, через 2ч <7,8 ммоль/л), %	6/6 (100%)	0/6 (0%)	0,001	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Наблюдались следующие закономерности при анализе долевого соотношения результатов ПГТТ. Соответствующие референсным показатели глюкозы в двух точках исследования несколько чаще наблюдались у женщин с начальным РЭ - 70% (21/30), при АГЭ отклонения по ПГТТ не были выявлены у 57,1% пациенток (24/42) (p = 0,27). НТГ в равной степени выявлялись как у пациенток I, так и II групп и составило 28,6% (12/42) и 30% (9/30) соответственно (p = 0,9). Нарушение

гликемии натощак наблюдалось лишь при наличии диагноза АГЭ - 14,3% (6/42), разница была статистически достоверной (p = 0,03). (таблица 31)

При анализе результатов ПГТТ у пациенток с ТПФ была выявлена довольно низкая доля отклонений углеводного профиля - 13,4% случаев (2/15). (таблица 30)

Таблица 31 – Показатели ПГТТ у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (начальный РЭ)**	***p***
Нормальные показатели (глюкоза натощак <6,1 ммоль/л, через 2ч <7,8 ммоль/л), %	24/42 (57,1%)	21/30 (70%)	0,27
Нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза натощак <7,0 ммоль/л, через 2ч> 7,8 и <11,1 ммоль/л), %	12/42 (28,6%)	9/30 (30%)	0,9
Нарушение гликемии натощак (глюкоза натощак> 6,1 и <7,0 ммоль/л, через 2ч <7,8 ммоль/л), %	6/42 (14,3%)	0/30 (0%)	0,03

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.7. Показатели липидного обмена у пациенток, включенных в исследование

У пациенток с АГЭ наблюдался значимо более высокий уровень медианы общего холестерина - 5,11 (4,68 - 5,4) ммоль/л, превышающий референсные показатели. В группе участниц с РЭ медиана по данному показателю составила 4,6 (2,01 - 4,59) ммоль/л, наблюдалось соответствие нормативным значениям (p = 0,038). В обеих группах наблюдалось превышение референсных значений показателей индекса атерогенности. Медиана в I группе составила 4.35 (2.45 - 4.06) ммоль/л, во II - 3.69 (2.98 - 3.88) ммоль/л (p = 0.75). При начальном РЭ было выявлено повышенное значение медианы АпоВ - 1.17 (1.99 - 1.78) г/л. При АГЭ отклонений от референсных значений не наблюдалось - 0.97 (0.91 - 1.42) г/л (p = 0,34). Также выявлено достоверно значимое отклонение среднего уровня АпоА1 у пациенток с АГЭ, показатель составил 1.2 ± 0.48 г/л. При наличии начального РЭ

средний уровень АпоА1 соответствовал 1.72 ± 0.65 г/л и не выходил за рамки референсных значений (р = 0,03). Наблюдалось отклонение от нормативных значений среднего уровня ЛПНП в обеих группах. Среди пациенток I-й группы показатель составил 3.08 ± 1.35 ммоль/л, во II-й - 3.56 ± 0.88 ммоль/л (р = 0,28). У пациенток с АГЭ также было выявлено превышение референсных значений соотношения АпоВ/АпоА1, которое соответствовало 1.52 ± 1.6. Среди пациенток с РЭ соотношение укладывалось в рамки нормативных значений - 0.88 ± 0.36 (р = 0,17). В обеих группах средние показатели лептина соотвествовали состоянию лептинрезистентности, с более выраженным отклонением от нормативных значений у женщин с РЭ. В I-й группе средний уровень лептина составил 11.17 ± 5.82 нг/мл, во II-й - 14.26 ± 10.1 нг/мл (р = 0,35) значений. (таблица 32)

Таблица 32 – показатели липидного обмена пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P**
Общий холестерин, ммоль/л *	<5,0 ммоль/л	5,11 (4,68 – 5,4)	4,6 (2,01 – 4,59)	0.038
ЛПВП, ммоль/л **	>1,2 ммоль/л	4.8 ± 14.2	1.23 ± 0.23	0.37
ЛПНП, ммоль/л **	<3,0 ммоль/л	3.08 ± 1.35	3.56 ± 0.88	0.28
ТГ, ммоль/л *	<1,7 ммоль/л	1,5 (1.08 – 1.82)	1,53 (0.92 – 1.92)	0.89
Индекс атерогенности **	<3,0	4.35 (2.45 – 4.06)	3.69 (2.98 – 3.88)	0.75
АпоА1, г/л **	>1,4 г/л	1.2 ± 0.48	1.72 ± 0.65	0.03
АпоВ, г/л *	<1,0 г/л	0.97 (0.91 – 1.42)	1.17 (1.99 – 1.78)	0.34
АпоВ/АпоА1 **	<1,0	1.52 ± 1.6	0.88 ± 0.36	0.17
Лептин, нг/мл **	3,7 - 11,1 нг/мл	11.17 ± 5.82	14.26 ± 10.1	0.35

*

Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни

*** данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента*

Анализ показателей липидного обмена показал значимо более высокую частоту дислипидемии при наличии диагноза АГЭ или начального РЭ - до 65,4% (17/26), чем у пациенток с ТПФ - до 20% (4/20) (р <0,05). Также значимо чаще у пациенток с патологией эндометрия в анамнезе выявляется лептинрезистентность - 48,1%, при сравнении с группой контроля - 10% (р = 0,01). (таблица 33)

Таблица 33 – Структура нарушений липидного обмена у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ	Группа контроля (ТПФ)	p
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5 ммоль/л), %	31/66 (47%)	5/20 (25%)	0,08
Дислипидемия (ЛПВП <1,2 ммоль/л), %	14/26 (53,8%)	4/20 (20%)	0,02
Дислипидемия (ЛПНП >3,0 ммоль/л), %	17/26 (65,4%)	3/20 (15%)	0,001
Гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л), %	10/26 (38,5%)	4/20 (20%)	0,18
Дислипидемия (Индекс атерогенности >3,0), %	16/26 (61,5%)	3/20 (15%)	0,001
Дислипидемия (АпоА1 <1,4 г/л), %	14/26 (53,8%)	2/20 (10%)	0,001
Дислипидемия (АпоВ >1,0 г/л), %	15/26 (57,7%)	3/20 (15%)	0,001
Дислипидемия (АпоВ/АпоА1 >1,0), %	10/26 (38,5%)	3/20 (15%)	0,08
Дефицит лептина (<3,7 нг/мл), %	2/27 (7,4%)	0/20 (0%)	0,21
Лептинрезистентность (>11,1 нг/мл), %	13/27 (48,1%)	2/20 (10%)	0,01

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Среди всех женщин из основных групп с выявленной гиперхолестеринемией 67,7% относились к женщинам с АГЭ в анамнезе, и 32,3% - наличию начального РЭ (p= 0,01). (таблица 34)

Таблица 34 – Распределение пациенток с нарушениями липидного обмена в зависимости от патологии эндометрия

Исследуемый параметр	**АГЭ**	**РЭ**	**Р**
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5 ммоль/л), %	21/31 (67,7%)	10/31 (32,3%)	0,01
Дислипидемия (ЛПВП <1,2 ммоль/л), %	7/14 (50%)	7/14 (50%)	1,0
Дислипидемия (ЛПНП >3,0 ммоль/л), %	7/17 (41,2%)	10/17 (58,8%)	0,3
Гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л), %	5/10 (50%)	5/10 (50%)	1,0
Дислипидемия (Индекс атерогенности >3,0), %	7/16 (43,8%)	9/16 (56,2%)	0,48
Дислипидемия (АпоА1 <1,4 г/л), %	7/14 (50%)	5/14 (50%)	0,45
Дислипидемия (АпоВ >1,0 г/л), %	6/15 (40%)	9/15 (60%)	0,27
Дислипидемия (АпоВ/АпоА1 >1,0), %	6/10 (60%)	4/10 (40%)	0,37
Лептинрезистентность (>11,1 нг/мл), %	6/13 (46,2%)	7/13 (53,8%)	0,69

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ данных показал, что, согласно долевому соотношению, в группе женщин с РЭ чаще выявлялась дислипидемия по показателям индекса атерогенности. Так, индекс атерогенности превышал допустимые значения у половины исследованных на данный показатель пациенток I-й группы – 50% (7/14). Среди женщин с начальным РЭ отклонения по данному показателю были выявлены в 75% случаев (9/12) (p = 0,19). Повышение уровня ЛПНП несколько чаще наблюдался у пациенток с РЭ - 83,3% (10/12), при АГЭ отклонение по данному показателю наблюдалось у 50% исследованных женщин (7/14) (p = 0,07). Также у пациенток с РЭ несколько чаще выявлялось повышение уровня АпоВ - 75% (10/12), при сравнении с пациентками с АГЭ - 42,9% (6/14) (p = 0,1). (таблица 35)

Таблица 35 – структура липидного обмена пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (начальный РЭ)**	***p***
Гиперхолестеринемия (общий холестерин >5 ммоль/л), %	21/41 (51,2%)	10/25 (40%)	0,38
Дислипидемия (ЛПВП <1,2 ммоль/л), %	7/14 (50%)	7/12 (58,3%)	0,67
Дислипидемия (ЛПНП >3,0 ммоль/л), %	7/14 (50%)	10/12 (83,3%)	0,07
Гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л), %	5/14 (35,7%)	5/12 (41,7%)	0,76
Дислипидемия (Индекс атерогенности >3,0), %	7/14 (50%)	9/12 (75%)	0,19
Дислипидемия (АпоА1 <1,4 г/л), %	7/14 (50%)	5/12 (41,7%)	0,67
Дислипидемия (АпоВ >1,0 г/л), %	6/14 (42,9%)	9/12 (75%)	0,1
Дислипидемия (АпоВ/АпоА1 >1,0), %	6/14 (42,9%)	4/12 (33,3%)	0,62
Дефицит лептина (<3,7 нг/мл), %	1/14 (7,1%)	1/13 (7,7%)	0,96
Лептинрезистентность (>11,1 нг/мл), %	6/14 (42,9%)	7/13 (53,8%)	0,57

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.8. Биохимический профиль пациенток, включенных в исследование

В рассматриваемых группах не было выявлено статистически значимых расхождений ни по одному из параметров. Тем не менее стоит отметить отклонение от референсных значений медианы С-реактивного белка в группе пациенток с АГЭ, значение составило 5.15 (2.18 - 6.78) мг/л. У участниц исследования с начальным РЭ медиана по данному показателю укладывалась в рамки нормативных значений - 4.2 (1.4 - 6.1) (p = 0,65). Не смотря на отсутствие достоверной разницы, наблюдалась тенденция к более высоким значениям уровня АСТ у пациенток с РЭ - 20.0 (17.6 - 27.7) ЕД/л, у женщин с АГЭ медиана по данному показателю составила

17.5 (13.9 - 21.5) (p = 0,08). Средние значения по всем вышеуказанным показателям укладывались в рамки референсных. (таблица 36)

Таблица 36 – показатели биохимического профиля пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P**
АСТ, ЕД/л *	<32 ЕД/л	17.5 (13.9 – 21.5)	20.0 (17.6 – 27.7)	0.08
АЛТ, ЕД/л *	<33 ЕД/л	15.8 (11.4 – 26.1)	14.3 (10.3 – 29.5)	0.67
ГГТ, ЕД/л **	<32 ЕД/л	21.7 ± 10.1	22.3 ± 10.2	0.89
Мочевина, ммоль/л **	<6,7 ммоль/л	4.2 ± 1.18	3.46 ± 1.18	0.53
Мочевая кислота, мкмоль/л **	<339 мкмоль/л	247.3 ± 81.2	227.1 ± 97.7	0.58
Креатинин, мкмоль/л **	44-80 мкмоль/л	69.6 ± 11.3	68.3 ± 14.3	0.72
С-реактивный белок, мг/л *	<5,0 мг/л	5.15 (2.18 – 6.78)	4.2 (1.4 – 6.1)	0.65

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента*

По результатам исследования показателей биохимического профиля было выявлено более частое повышение маркера воспалительного процесса - С-реактивного белка у пациенток с АГЭ и начальным РЭ - 44% (11/25), чем у пациенток группы контроля - 10,7% (3/28) (p <0,001). (таблица 37)

У пациенток основных групп с выявленной гиперкреатинемией 80% относились к I-й группе и 20% - ко II-й (p = 0,01). (таблица 38)

Таблица 37 – Структура нарушений биохимического профиля у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ	Группа контроля (ТПФ)	p
Повышение уровня АСТ (>32 ЕД/л), %	6/60 (10%)	3/30 (10%)	1,0
Повышение уровня АЛТ (>33 ЕД/л), %	12/59 (20,3%)	4/30 (13,3%)	0,19
Повышение уровня ГГТ (>33 ЕД/л), %	5/24 (20,8%)	2/28 (7,1%)	0,15
Уремия (мочевина >6,7 ммоль/л), %	2/58 (3,4%)	1/30 (3,3%)	0,98
Гиперурикемия (мочевая к-та >339 мкмоль/л), %	3/25 (12%)	1/25 (4%)	0,3
Гиперкреатининемия (креатинин >80 мкмоль/л), %	10/60 (16,7%)	2/25 (8%)	0,3
Повышение уровня С-реактивного белка (>5 мг/л), %	11/25 (44%)	3/28 (10,7%)	0,001

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Таблица 38 – Распределение пациенток с нарушениями биохимического профиля в зависимости от патологии эндометрия

Исследуемый параметр	АГЭ	РЭ	P
Повышение уровня АСТ (>32 ЕД/л), %	4/6 (66,7%)	2/6 (33,3%)	0,25
Повышение уровня АЛТ (>33 ЕД/л), %	7/12 (58,3%)	5/12 (41,7%)	0,41
Гиперкреатининемия (креатинин >80 мкмоль/л), %	8/10 (80%)	2/10 (20%)	0,01
Повышение уровня С-реактивного белка (>5 мг/л), %	7/11 (63,3%)	4/11 (36,7%)	0,2

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

В ходе исследования, направленного на сравнение нарушений биохимического профиля у пациенток из первой и второй групп, не было выявлено статистически значимых различий в процентном соотношении показателей. Однако среди женщин с АГЭ наблюдалась тенденция к более частой выявляемости повышенного уровня ГГТ - 30,8% (4/13), чем при РЭ - 9,1% (1/11) (p = 0,19). В I-й группе несколько чаще отмечалось повышение уровня С-реактивного белка у пациенток - 58,3% (7/12). Во II-й группе доля женщин с повышенным уровнем данного показателя составила 30,8% (4/13) (p = 0,17). Несколько чаще у пациенток с АГЭ выявлялась гиперкреатининемия 20,5% (8/39), при начальном РЭ доля отклонения по уровню креатинина составила 9,5% (2/21) (p = 0,28). (таблица 39). Стоит отметить более низкую долю пациенток с высоким уровнем С-реактивного белка в группе контроля, что может быть связано с меньшей частотой и интенсивностью проявлений системной воспалительной реакции - 10,7% (3/28). Также реже отмечалась гиперурикемия, лишь 4% (1/25) пациенток группы контроля имели данное отклонение в биохимическом профиле. (таблица 39)

Таблица 39 – структура отклонений в биохимическом профиле у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (начальный РЭ)**	***p***
Повышение уровня АСТ (>32 ЕД/л), %	4/38 (10,5%)	2/22 (9,1%)	0.42
Повышение уровня АЛТ (>33 ЕД/л), %	7/37 (18,9%)	5/22 (22,7%)	0.73
Повышение уровня ГГТ (>33 ЕД/л), %	4/13 (30,8%)	1/11 (9,1%)	0.19
Уремия (мочевина >6,7 ммоль/л), %	1/36 (2,8%)	1/22 (4,5%)	0.72
Гиперурикемия (мочевая к-та >339 мкмоль/л), %	1/11 (9,1%)	2/14 (14,3%)	0.69
Гиперкреатининемия (креатинин >80 мкмоль/л), %	8/39 (20,5%)	2/21 (9,5%)	0.28
Повышение уровня С-реактивного белка (>5 мг/л), %	7/12 (58,3%)	4/13 (30,8%)	0.17

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.9. Показатели свертывающей системы крови у пациенток, включенных в исследование

Отмечено статистически значимое различие уровня Д-димера: у пациенток с РЭ уровень Д-димера более высокий по сравнению с группой АГЭ - 240 (179 - 305,5) нг/мл против 165 (100 - 220) нг/мл соответственно (p = 0,01). При этом, несмотря на достоверную разницу между группами, показатели Д-димера у обеих групп находились в пределах нормы, что указывает на отсутствие клинически значимого повышения данного показателя. При наличии АГЭ отмечены более высокие показатели протромбина по Квику - 100.3 ± 14.4%. При РЭ данный показатель соответствовал 89.6 ± 12.0% (P = 0,005). Средний уровень МНО у пациенток Iй и IIй групп был равен 1.0 ± 0.09 и 1.1 ± 0.09 соответственно (p = 0,0003). Уровень АЧТВ также значительно отличался. При наличии АГЭ среднее значение этого показателя составило 29.7 ± 4.7 сек, при начальном РЭ - 32.9 ± 4.8 (p = 0,01). Наблюдалась тенденция к более высоким значениям антитромбина III у пациенток Iй группы - 98.2 ± 13.3%. При наличии РЭ данный показатель был равен 91.4 ± 11.7% (p = 0,06). Средние значения по всем показателям укладывались в рамки нормы. (таблица 40)

Таблица 40 – показатели свертывающей системы крови у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые показатели	**Нормативные показатели**	**Группа I (АГЭ) n=66**	**Группа II (РЭ) n=43**	**P**
Протромбин по Квику, % **	70 – 130%	100.3 ± 14.4	89.6 ± 12.0	0,005
МНО **	0,8 – 1,2	1.0 ± 0.09	1.1 ± 0.09	0.0003
АЧТВ, сек **	21,1 – 36,5 сек	29.7 ± 4.7	32.9 ± 4.8	0.01
Фибриноген, г/л *	2-4 г/л	3.03 (2.51 – 3.54)	3.01 (2.55 – 3.37)	0.9
Тромбиновое время, сек **	14-21 сек	16.67 ± 2.25	17.02 ± 2.14	0.6
Антитромбин III, % **	66 – 124 %	98.2 ± 13.3	91.4 ± 11.7	0.06
Д-димер, нг/мл *	<500 нг/мл	165 (100 – 220)	240 (179 – 305.5)	0.01

** Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни*

*** данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента*

По

доле гипокоагуляции между пациентками основных исследуемых групп и женщинами с ТПФ достоверных различий не отмечено. (таблица 41)

Среди участниц основных исследуемых групп с лабораторными признаками гипокоагуляции по данным АЧТВ на долю пациенток с АГЭ пришлось 16,7%, с РЭ в анамнезе - 83,3% (p = 0,02). (таблица 41)

Таблица 41 – гипокоагуляция у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**		**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
Протромбин по Квику (<70 %), %	0/54 (0%)		0/30 (0%)	0,41
МНО (>1,2), %	2/56 (3,6%)		1/30 (3,3%)	0,95
АЧТВ (>36,5 сек), %	6/60 (10%)		2/30 (6,7%)	0,46
Фибриноген (<2,0 г/л), %	3/61 (4,9%)		0/30 (0%)	0,22
Тромбиновое время (>21 сек), %	0/49 (0%)		0/30 (0%)	0,22
Антитромбин III (>124 %), %	2/53 (3,8%)		0/30 (0%)	0,28
	АГЭ	**РЭ**	**p**	
АЧТВ (>36,5 сек), %	1/6 (16,7%)	5/6 (83,3%)	0,02	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

У пациенток I-й и II-й групп чаще наблюдалась гиперфибриногенемия по сравнению с женщинами с ТПФ - 21,3% (13/61). В контрольной группе данный показатель составил 6,7% (2/30) (p = 0,08). (таблица 42)

Среди всех пациенток основных исследуемых групп с гиперфибриногенемией на долю пациенток с АГЭ пришлось 76,9%, с начальным РЭ в анамнезе - 23,1% (p = 0,01). (таблица 42)

Таблица 42 – гиперкоагуляция у пациенток с АГЭ и РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемый параметр	**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**		**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
Протромбин по Квику (>130%), %	1/54 (1,9%)		0/30 (0%)	0,45
МНО (<0,8), %	0/56 (0%)		0/30 (0%)	0,45
АЧТВ (<21,1 сек), %	0/60 (0%)		0/30 (0%)	0,53
Фибриноген (>4,0 г/л), %	13/61 (21,3%)		2/30 (6,7%)	0,08
Тромбиновое время (<14 сек), %	4/49 (8,2%)		2/30 (6,7%)	0,81
Антитромбин III (<66%), %	2/53 (3,8%)		1/30 (3,3%)	0,92
	АГЭ	**РЭ**	**p**	
Фибриноген (>4,0 г/л), %	10/13 (76,9%)	3/13 (23,1%)	0,01	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ структуры нарушений системы свертывания крови среди участниц I и II групп согласно долевому соотношению. Статистически достоверных различия были выявлены при анализе доли пациенток с показателями гипокоагуляции. Так, по доле увеличения АЧТВ гипокоагуляция чаще отмечалась среди женщин с РЭ - 21,7% (5/23), в то время как у исследованных пациенток с АГЭ АЧТВ был повышен в 2,7% случаев (1/37) (p = 0,02). При наличии АГЭ наблюдалась тенденция к учащенному наблюдению пониженного уровня фибриногена - 7,9% (3/38), при РЭ данное отклонение у исследованных пациенток не наблюдалось - 0% (0/23) (p = 0,17). Также при АГЭ несколько чаще повышался уровень антитромбина III - 6,3% (2/32). У женщин с РЭ отклонения по данному показателю не выявлено - 0% (0/21) (p = 0,24). (таблица 43)

Анализ доли отклонений в свертывающей системе крови, соответствующей гиперкоагуляции не показал отличий. Однако у пациенток с АГЭ прослеживалась склонность к более частому выявлению гиперфибриногенемии - 26,3% (10/38). При

начальном РЭ данное отклонение наблюдалось у 13% пациенток (3/23) (p = 0,22). (таблица 44)

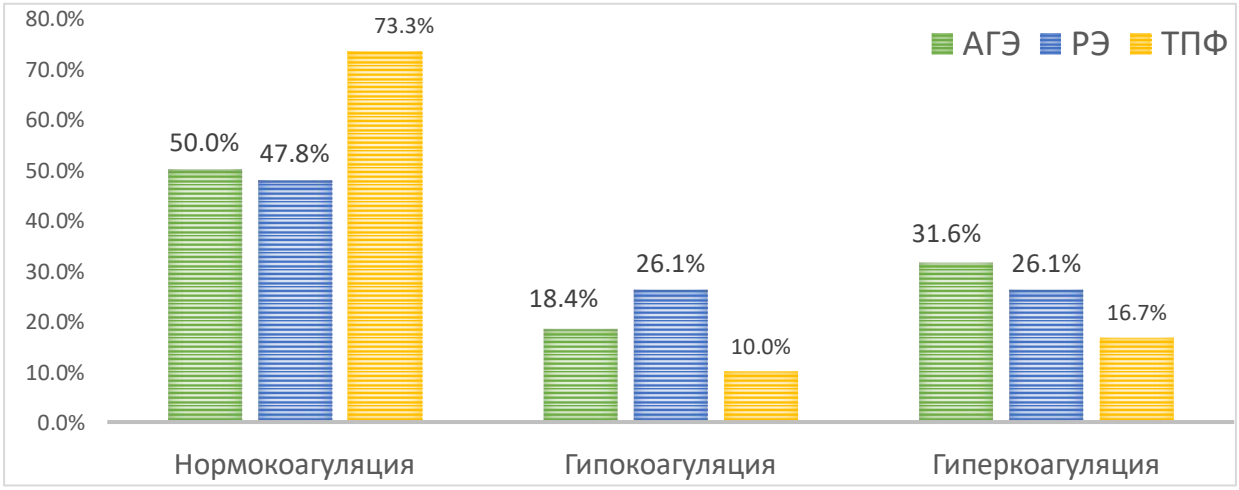
Таблица 43 – структура отклонений в свертывающей системе крови у пациенток с АГЭ и РЭ (гипокоагуляция)

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (начальный РЭ)**	***p***
Протромбин по Квику (<70 %), %	0/34 (0%)	0/20 (0%)	0,5
МНО (>1,2), %	1/36 (2,8%)	1/20 (5%)	0,67
АЧТВ (>36,5 сек), %	1/37 (2,7%)	5/23 (21,7%)	0,02
Фибриноген (<2,0 г/л), %	3/38 (7,9%)	0/23 (0%)	0,17
Тромбиновое время (>21 сек), %	0/32 (0%)	0/17 (0%)	0,17
Антитромбин III (>124 %), %	2/32 (6,3%)	0/21 (0%)	0,24

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

При межгрупповом сравнении у пациенток с АГЭ гиперкоагуляция наблюдалась чаще - 31,6 % (12/38), чем у женщин с начальным РЭ - 26,1% (6/23) (p = 0,65). Гипокоагуляция наблюдалась у 18,4% (7/38) женщин с АГЭ и несколько чаще, чем при РЭ - 26,1% (6/23) (p = 0,48). Нормокоагуляция наблюдалась у 50% (19/38) пациенток Iй группы и 47,8% (11/23) женщин IIй группы исследования (p = 0,87). (рисунок 14)

Рисунок 14 – структура свертывающей системы крови у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



Данные представлены как абсолютное число доля пациенток в %

Таблица 44 – структура отклонений в свертывающей системе крови у пациенток с АГЭ и РЭ (гиперкоагуляция)

Исследуемые параметры	**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (начальный РЭ)**	***p***
Протромбин по Квику (>130%), %	1/34 (2,9%)	0/20 (0%)	0,44
МНО (<0,8), %	0/36 (0%)	0/20 (0%)	0,79
АЧТВ (<21,1 сек), %	0/37 (0%)	0/23 (0%)	0,79
Фибриноген (>4,0 г/л), %	10/38 (26,3%)	3/23 (13%)	0,22
Тромбиновое время (<14 сек), %	3/32 (9,4%)	1/17 (5,9%)	0,67
Антитромбин III (<66%), %	1/32 (3,1%)	1/21 (4,8%)	0,76
Д-димер (>500 нг/мл), %	2/33 (6,1%)	2/19 (10,5%)	0,56

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

3.10. Полиморфизм генов системы гемостаза у включенных в исследование пациенток

Анализ структуры полиморфизма генов системы гемостаза показал тенденцию к более частому выявлению нормальных показателей PAI-I у пациенток с ТПФ бесплодия - 40% (6/15) в сравнении с пациентками основных групп исследования - 16% (4/25) (p = 0,09). (таблица 45)

Таблица 45 – полиморфизм генов системы гемостаза у пациенток с АГЭ и начальным РЭ, а также в группе сравнения

Исследуемые параметры		**Пациентки после лечения АГЭ и начального РЭ**	**Группа контроля (ТПФ)**	**p**
F II	**Норма (G/G), %**	27/27 (100%)	15/15 (100%)	1,0
	Гетерозигота (G/A), %	0/27 (0%)	0/15 (0%)	0,17
	Гомозигота (A/A), %	0/27 (0%)	0/15 (0%)	0,17
F V	**Норма (G/G), %**	25/27 (92,6%)	15/15 (100%)	0,28
	Гетерозигота (A/G), %	1/27 (3,7%)	0/15 (0%)	0,45
	Гомозигота (A/A), %	1/27 (3,7%)	0/15 (0%)	0,45
PAI-I	**Норма (5G/5G), %**	4/25 (16%)	6/15 (40%)	0,09
	Гетерозигота (5G/4G), %	13/25 (52%)	5/15 (33,3%)	0,25
	Гомозигота (4G/4G), %	8/25 (35%)	4/15 (26,7%)	0,72
MTHFR (A1298C)	**Норма (A/A), %**	8/26 (30,8%)	8/15 (53,3%)	0,15
	Гетерозигота (A/C), %	12/26 (46,2%)	4/15 (26,7%)	0,22
	Гомозигота (C/C), %	6/26 (23%)	3/15 (20%)	0,82
MTHFR (C677T)	**Норма (C/C), %**	11/26 (42,3%)	7/15 (46,7%)	0,79
	Гетерозигота (C/T), %	13/26 (50%)	5/15 (33,3%)	0,3
	Гомозигота (T/T), %	2/26 (7,7%)	3/15 (20%)	0,25
MTRR	**Норма (A/A), %**	7/24 (29,2%)	6/15 (40%)	0,49
	Гетерозигота (A/G), %	13/24 (54,2%)	5/15 (33,3%)	0,2
	Гомозигота (G/G), %	4/24 (16,6%)	4/15 (26,7%)	0,45

Данные представлены как абсолютное число доля пациенток в %

Выявлена более частая встречаемость гетерозиготной мутации MTRR среди женщин с РЭ -85,7% (6/7), в сравнении с АГЭ - 41,2% (7/17). Разница была статистически значимой (p = 0,05). Также наблюдалась тенденция к более частой встречаемость гетеро- и гомозиготной мутации F V при РЭ. Нормальные показатели - FV (G/G), наблюдались у 80% (8/10) пациенток IIй группы и у 100% (17/17) женщин Iй группы (p = 0,06). При этом у пациенток с РЭ в 10% (1/10) случаев была выявлена гетерозиготная мутация Лейдена (FV (A/G)), и в 10% (1/10) - гомозиготная (FV (A/A)). Гомозиготная мутация MTRR (G/G) была выявлена у 23,5% (4/17) женщин с АГЭ, и ни у одной исследованной пациентки с РЭ - 0% (0/7). Однако разница не была статистически достоверной (p = 0,16). По остальным показателям значимые отклонения не наблюдались. (таблица 46)

Стоит отметить, что среди пациенток группы контроля не было выявлено ни одного случая мутации генов система гемостаза высокого тромбогенного риска. Доля пациенток с полиморфизмом генов низкого тромбогенного риска была ниже, чем в основных группах исследования и составила 66,7%. Значительно выше было число пациенток без выявления мутаций - 33,3%. (таблица 46)

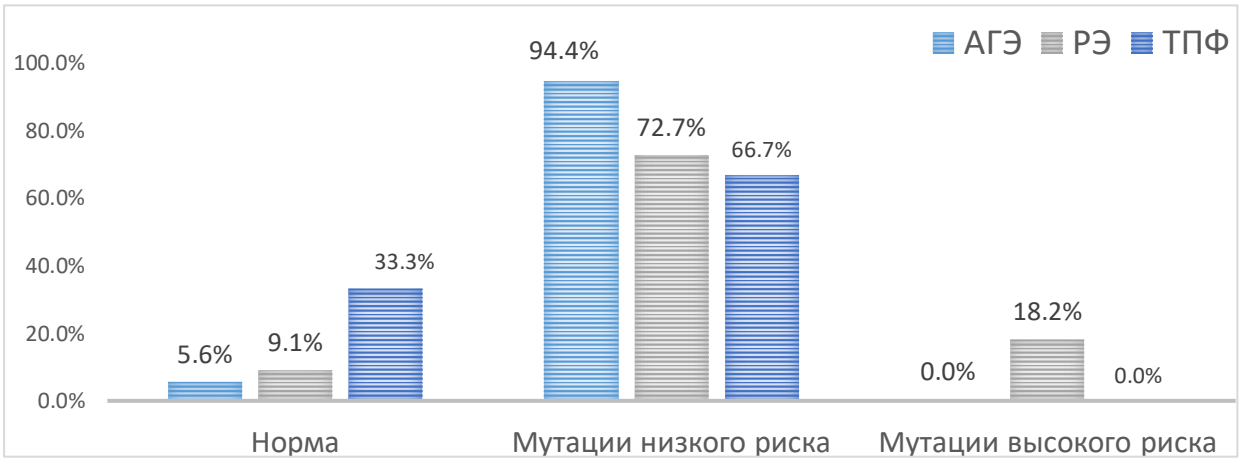
Таблица 46 – полиморфизм генов системы гемостаза у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые параметры		**Группа I (АГЭ)**	**Группа II (РЭ)**	***p***
F II	**Норма (G/G), %**	17/17 (100%)	10/10 (100%)	1,0
	Гетерозигота (G/A), %	0/17 (0%)	0/10 (0%)	0,18
	Гомозигота (A/A), %	0/17 (0%)	0/10 (0%)	0,18
F V	**Норма (G/G), %**	17/17 (100%)	8/10 (80%)	0,06
	Гетерозигота (A/G), %	0/17 (0%)	1/10 (10%)	0,18
	Гомозигота (A/A), %	0/17 (0%)	1/10 (10%)	0,18
PAI-I	**Норма (5G/5G), %**	3/16 (18,6%)	1/9 (11,1%)	0,62
	Гетерозигота (5G/4G), %	8/16 (50%)	5/9 (55,6%)	0,79
	Гомозигота (4G/4G), %	5/16 (31,4%)	3/9 (33,3%)	0,91
MTHFR (A1298C)	**Норма (A/A), %**	6/16 (37,5%)	2/10 (20%)	0,35
	Гетерозигота (A/C), %	7/16 (43,9%)	5/10 (50%)	0,76
	Гомозигота (C/C), %	3/16 (18,6%)	3/10 (30%)	0,51
MTHFR (C677T)	**Норма (C/C), %**	7/17 (41,2%)	4/9 (44,4%)	0,87
	Гетерозигота (C/T), %	8/17 (47,1%)	5/9 (55,6%)	0,68
	Гомозигота (T/T), %	2/17 (11,7%)	0/9 (0%)	0,28
MTRR	**Норма (A/A), %**	6/17 (35,3%)	1/7 (14,3%)	0,3
	Гетерозигота (A/G), %	7/17 (41,2%)	6/7 (85,7%)	0,05
	Гомозигота (G/G), %	4/17 (23,5%)	0/7 (0%)	0,16

Данные представлены как абсолютное число доля пациенток в %

Суммарно мутации генов системы гемостаза низкого тромбогенного риска были выявлены у 94,4% (17/18) пациенток с АГЭ и 72,7% (8/11) пациенток с РЭ (p = 0,1). Мутации высокого риска тромбозов чаще наблюдались у женщин IIй группы - 18,2% (2/11). В I-й группе данные отклонения не были выявлены ни у одной пациентки - 0% (0/18) (p = 0,06). Установлено, что нормальные показатели были обнаружены 5,6% (1 из 18) женщин с АГЭ и 9,1% (1 из 11) пациенток с РЭ (p = 0,72). Отмечена схожесть частоты встречаемости нормальных показателей генов гемостаза в обеих группах. (рисунок 15)

Рисунок 15 – структура полиморфизма генов системы гемостаза у пациенток с АГЭ и начальным РЭ



Данные представлены как абсолютное число доля пациенток в %

3.15. Эффективность прегравидарной подготовки по динамике индекса массы тела и показателям метаболического статуса у пациенток с исходными дисметаболическими нарушениями

В ходе проведения исследовательской работы всем пациенткам с выявленными отклонениями в метаболическом статусе на этапе первичного обследования была назначена патогенетическая подготовительная терапия, проводимая параллельно с гормональной органосохраняющей терапией по поводу основного заболевания. Патогенетически обоснованная терапия метаболических отклонений продолжалась вплоть до начала планирования беременности и далее при необходимости, с коррекцией при наступлении беременности.

При получении заключения онколога об излеченности по поводу основного заболевания и возможности начала планирования беременности, пациентки вступали в программы ВРТ или период ожидания наступления спонтанной беременности. У части пациенток наблюдалось улучшение показателей метаболического статуса по клинико-лабораторным данным. Часть пациенток не успевали скорректировать метаболические нарушения в виду ограниченного времени проведенной патогенетической терапии. Планирование беременности

начиналось в обоих случаях, учитывая необходимость в реализации репродуктивной функции в кратчайшие сроки после наступления излеченности по поводу основного заболевания с целью минимизации рисков возникновения рецидивов.

В I и II группах ИМТ на момент обращения пациенток к репродуктологу составил 26,7 (23,4 - 34,3) кг/м2 и 27,0 (21,3 - 33,5) кг/м2. В ходе наблюдения после прегравидарной подготовки показатель составил 26,9 (23,2- 32,0) и 26,7 (21,8 - 32,7) в I и II группах соответственно. Не обнаружено достоверной разницы в ИМТ до и после прегравидарной подготовки в группе I (p = 0,94) и при исследовании динамики ИМТ во II группе (p = 0,87). Стоит также отметить, что не смотря на отсутствие достоверной разницы, в обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ при исходном дефиците массы тела в ходе наблюдения и прегравидарной подготовки. (таблицы 47, 48). Окружность талии у пациенток в I группе составила 86,3±16,8 см и 84,8±14,6 см во II группе. (таблица 47)

Таблица 47 – ИМТ и окружность талии (ОТ) до и после прегравидарной подготовки у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемый показатель	Группа I (АГЭ)			Группа II (РЭ)			Группа I (АГЭ)	Группа II (РЭ)
	ИМТ до прегравидарной подготовки, кг/м2	ИМТ после прегравидарной подготовки, кг/м2	p	ИМТ до прегравидарной подготовки, кг/м2	ИМТ после прегравидарной подготовки, кг/м2	p	Окружность талии, см	
Медиана	26,7	26,9	0,94	27,0	26,7	0,87	83,5	80,5
Среднее арифметическое	28,0	27,9		27,3	27,5		86,3	84,8
Минимум	14,9	16,3		17,0	17,3		64	63
Максимум	43,6	44,3		39,8	41,5		120	114

Данные представлены как средние арифметические значения

Таблица 48 – ИМТ до и после прегравидарной подготовки у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Индекс массы тела (ИМТ)	**Группа I (ИМТ <30 кг/м2) n=58**	**Группа II (ИМТ >30 кг/м2) n=31**
До прегравидарной подготовки, кг/м2	26,7 (23,4 – 34,3)	27,0 (21,3 - 33,5)
После прегравидарной подготовки, кг/м2	26,9 (23,2- 32,0)	26,7 (21,8 – 32,7)
p (уровень значимости)	0,94	0,87

Данные представлены как медиана, 25 - 75 процентили, тест Манна-Уитни

Проанализирована динамика изменения ИМТ и показателей метаболического статуса. При исходном уровне ИМТ >25 кг/м2 у большей части участниц исследования из обеих групп наблюдалось снижение веса. Так в группе пациенток с АГЭ доля снижения исходного ИМТ составила 65%, в группе начального РЭ - 60,9%. Неизменным остался ИМТ у 7,5% и 21,7% женщин с АГЭ и РЭ соответственно. Часть пациенток набрали массу тела к завершению исследования. В процессе проведения исследования было установлено, что в первой группе 27,5% участников продемонстрировали увеличение исходного ИМТ, в то время как во второй группе этот показатель составил 17,4%. При этом статистический анализ не обнаружил существенных различий между группами, что указывает на схожесть тенденций изменения ИМТ в обеих выборках. (таблица 49)

У пациенток с ИМТ более 25 кг/м2 исходные нарушения метаболического статуса наблюдались в 72,7% случаев (48/66). Улучшение показателей на фоне проведения подготовительной терапии у 29,2% пациенток (14/48) согласно лабораторным показателям. Далее результативность программ ВРТ у данной категории пациенток рассматривалась в контексте отсутствия нарушений метаболического статуса.

Таблица 49 – динамика изменения ИМТ в ходе наблюдения пациенток с исходным уровнем ИМТ> 25 кг/м2

Исследуемый параметр	**Группа I (АГЭ) n=40**	**Группа II (РЭ) n=23**	**p**
Снизили ИМТ	26 (65%)	14 (60,9%)	0,74
Увеличили ИМТ	11 (27,5%)	4 (17,4%)	0,36
Неизменный ИМТ	3 (7,5%)	5 (21,7%)	0,1
Положительная динамика в показателях метаболического статуса	14/48 (29,2%)		

Данные представлены как доля пациенток в %

У 41,2% пациентов первой группы, и у 33,3% - второй, наблюдалось снижение массы тела в пределах нормы при исходном нормальном ИМТ. Увеличение ИМТ было отмечено у 35,5% женщин с АГЭ и 33,3% при начальном РЭ. Неизменным в ходе наблюдения остался ИМТ у 23,5% пациенток I группы и 33,4% - II-й. Статистически достоверной разницы не было. (таблица 50)

При этом в группе пациенток с исходно нормальным индексом массы дисметаболические отклонения по лабораторным данным наблюдались в 20% случаев (7/35). Коррекция отклонений на фоне проведения подготовительной патогенетической терапии наблюдалась у 42,9% пациенток (3/7) наблюдалось улучшение показателей метаболического профиля согласно ИМТ и лабораторным показателям. Далее результативность программ ВРТ у данной категории пациенток рассматривалась в контексте отсутствия нарушений метаболического статуса.

Таблица 50 – динамика изменения ИМТ в ходе наблюдения пациенток с исходным уровнем ИМТ 18,5 – 24,9 кг/м2

Исследуемый параметр	**Группа I (АГЭ) n=17**	**Группа II (РЭ) n=18**	**p**
Снизили ИМТ	7 (41,2%)	6 (33,3%)	0,63
Увеличили ИМТ	6 (35,3%)	6 (33,3%)	0,9
Неизменный ИМТ	4 (23,5%)	6 (33,4%)	0,52
Положительная динамика в показателях метаболического статуса	3/7 (42,9%)		

Данные представлены как доля пациенток в %

Результаты анализа продемонстрировали улучшение показателей метаболического профиля согласно лабораторным показателям в ходе проводимой терапии у 30,9% пациенток с АГЭ и начальным РЭ (17/55). При этом несколько активнее показатели улучшались в группе женщин с нормальным ИМТ - 42,9%, чем при избыточной массе тела и ожирении - 29,2% (p = 0,46).

3.11. Достижение беременности естественным путем у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

При наличии возможности и желании пациентки, проводилось планирование беременности естественным путем, в том числе с участием в циклах КИО. Планирование беременности естественным путем начиналось после проведения подготовительной терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений.

Всего беременность естественным путем планировали 30 пациенток: 21 женщина после консервативного лечения АГЭ и 9 пациенток с начальным РЭ. ЧНБ при АГЭ в анамнезе составила 42,9% (9/21) и была несколько выше, чем при

начальном РЭ в анамнезе - 33,3% (3/9) (p = 0,63). Роды произошли у 28,6% (6/21) пациенток с АГЭ и несколько реже у женщин с РЭ - 11,1% (1/9) (p = 0,3). При АГЭ в анамнезе в доношенном сроке были родоразрешены 55,6% (5/9) пациенток, у 11,1% (1/9) произошли преждевременные роды. При начальном РЭ в анамнезе одна беременность завершилась родами в доношенном сроке - 33,3% (1/3).

В обеих группам наблюдалась высокая частота ранних репродуктивных потерь при наступлении беременности естественным путем. При этом доля невынашивания беременности была в два раза выше у пациенток с начальным РЭ - 66,7% (2/3), чем при АГЭ - 33,3% (3/9) (p = 0,31). (таблица 51)

К программе ЭКО, в виду неэффективности достижения беременности естественным путем, перешли 28,6% (6/21) пациенток с АГЭ в анамнезе, у 66,7% (4/6) из которых в результате наступила беременность. Среди пациенток с РЭ к достижению беременности в программе ЭКО перешли 33,3% (3/9) женщин, у 33,3% (1/3) из которых наступила беременность. (таблица 51)

Таблица 51 – Частота наступления беременности естественным путем у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе

Исследуемые параметры	**АГЭ n = 21**	**РЭ n = 9**	**p**
Эффективность			
ЧНБ, %	9/21 (42,9%)	3/9 (33,3%)	0,63
Частота родов, %	6/21 (28,6%)	1/9 (11,1%)	0,3
Переход к программе ЭКО, %	6/21 (28,6%)	3/9 (33,3%)	0,79
Беременность в результате программ ЭКО, %	4/21 (19%)	1/9 (11,1%)	0,59
Исходы			
Роды в доношенном сроке, %	5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%)	0,5
Преждевременные роды, %	1/9 (11,1%)	0/3 (0%)	0,55
Ранние репродуктивный потери, %	3/9 (33,3%)	2/3 (66,7%)	0,31

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Учитывая, что при начальном РЭ в анамнезе частота родов несколько ниже и достигает всего 11,1%, а также наблюдается высокая доля ранних репродуктивных потерь - 66,7%, нецелесообразно ожидание наступления спонтанной беременности, даже при наличии условий. Целесообразно достижение беременности у данной категории пациенток в программах ЭКО с возможным проведением ПГТ эмбрионов.

3.12. Исходы программ ВРТ у включенных в исследование пациенток

Анализ данных частоты отмены переносов в нативном цикле при сравнении I и II групп показал следующие результаты. Стоит отметить, что ПГТ-А несколько чаще проводилось у пациенток с начальным РЭ - 44,7% (17/38), чем при АГЭ - 34,2% (25/73) (p = 0,28). Отмена переноса из-за отсутствия бластоцист несколько чаще наблюдалась при АГЭ - 35,6% (26/73), чем при начальном РЭ - 31,6% (12/38) (p = 0,67). Отмена переноса эмбриона в полость матки, связанная с риском развития СГЯ наблюдалась только в группе пациенток с АГЭ - 12,4% (9/73) (p = 0,02). (рисунок 16, таблица 52)

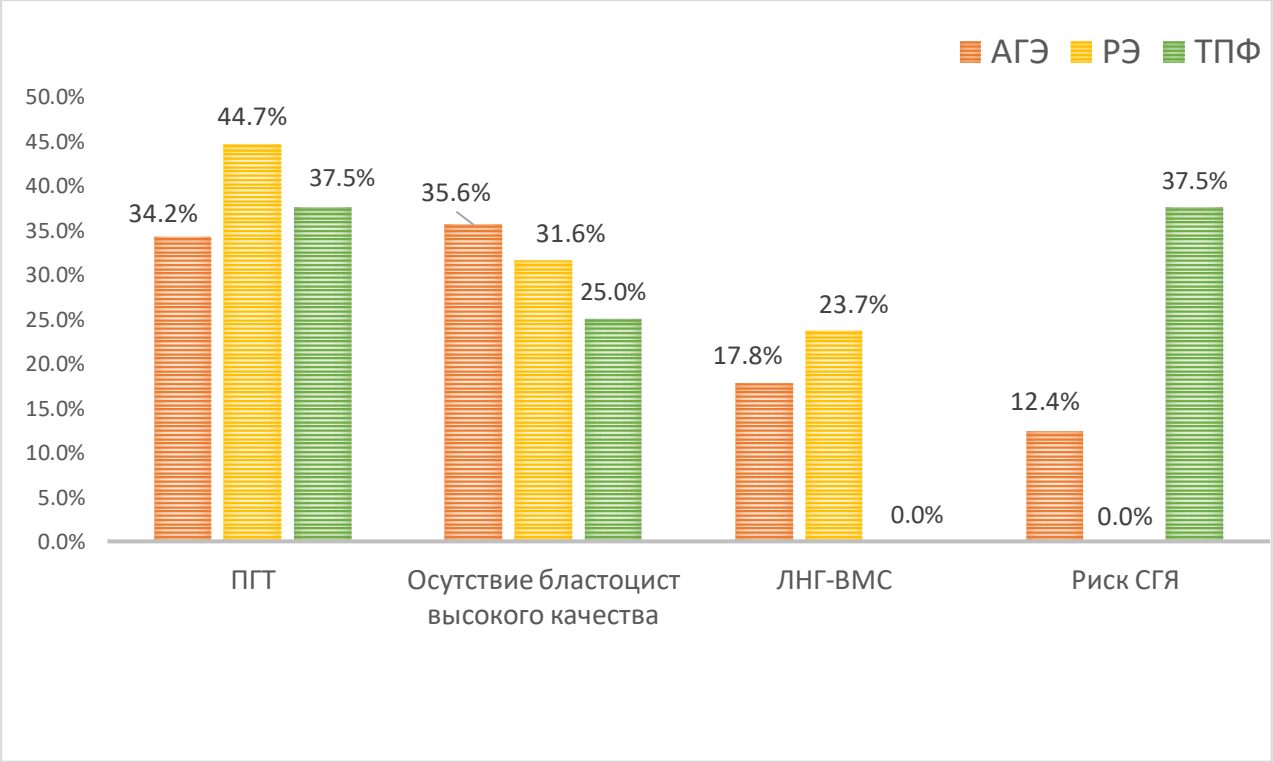
Важно отметить, что в группе контроля частота отмены ПЭ в полость матки в нативном цикле стимуляции была значительно ниже и составляла 20,5% (8/39) (p = 0,001). В основном сегментация цикла производился по причине риска развития СГЯ - 37,5% (3/8), проведения ПГТ-А по показанию или при желании пациентки - 37,5% (3/8). Отсутствие бластоцист высокого качества наблюдалось реже, чем в основных группах исследования и составило 25% (2/8). (рисунок 16, таблица 52)

Таблица 52 – частота и структура отмен переносов в программах ЭКО у пациенток с АГЭ и РЭ

Исследуемые параметры	**Количество нативных циклов ЭКО**			
Патология эндометрия	**АГЭ (n = 89)**	**РЭ (n = 49)**	**p**	**ТПФ (n = 39)**
Частота отмен ПЭ в нативном цикле ЭКО, %	73/89 (82%)	38/49 (77,6%)	0,53	8/39 (20,5%)
Предимплантационное генетическое тестирование, %	25/73 (34,2%)	17/38 (44,7%)	0,28	3/8 (37,5%)
Отсутствие бластоцист на выходе программы ЭКО, %	26/73 (35,6%)	12/38 (31,6%)	0,67	2/8 (25%)
Криоконсервация ооцитов/эмбрионов (ЛНГ-ВМС in situ), %	13/73 (17,8%)	9/38 (23,7%)	0,94	0/8 (0%)
Риск СГЯ	9/73 (12,4%)	0/38 (0%)	0,02	3/8 (37,5%)

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Рисунок 16 – структура отмен переносов в программах ЭКО у пациенток с АГЭ и РЭ



Данные представлены как абсолютное число доля пациенток в %

Анализ доли отмены ПЭ в нативных циклах ЭКО в основных группах исследования с учетом возраста пациенток продемонстрировал отсутствие достоверных отличий между группами. Стоит отметить, что отмена переносов при позднем репродуктивном возрасте в основном была связана с проведением ПГТ-А и отсутствием бластоцист высокого качества. В молодом возрасте отмена переноса чаще производилась в связи с криоконсервацией генетического материала, по причине участия в программах ЭКО на фоне установленной ЛНГ-ВМС, в том числе в Random-start протоколах. В обеих возрастных группах отмена эмбриотрансфера в полость матки, ассоциированная с риском СГЯ, была зафиксирована лишь среди женщин, имеющих АГЭ в анамнезе. (таблица 53)

Таблица 53 – частота и структура отмен переносов в программах ЭКО у пациенток с АГЭ и РЭ в зависимости от возраста

Исследуемые параметры	**Количество нативных циклов ЭКО**					
	Возраст <35 лет			**Возраст >35 лет**		
Патология эндометрия	**АГЭ n = 30**	**РЭ n = 18**	**p**	**АГЭ n = 59**	**РЭ n = 31**	**p**
Частота отмен переносов эмбрионов в нативном цикле ЭКО, %	20/30 (66,7%)	14/18 (77,8%)	0,41	53/59 (89,8%)	24/31 (77,4%)	0,11
Предимплантационное генетическое тестирование, %	4/20 (20%)	5/14 (35,7%)	0,31	21/53 (39,6%)	12/24 (50%)	0,39
Отсутствие бластоцист на выходе программы ЭКО, %	4/20 (20%)	3/14 (21,4%)	0,92	22/53 (41,6%)	9/24 (37,5%)	0,74
Риск СГЯ, %	4/20 (20%)	0/14 (0%)	0,07	5/53 (9,4%)	0/24 (0%)	0,12
Криоконсервация ооцитов/эмбрионов (ЛНГ-ВМС in situ), %	8/20 (40%)	6/14 (42,9%)	0,49	5/53 (9,4%)	3/24 (12,5%)	0,68

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

При наличии условий в нативных циклах ЭКО производился ПЭ в полость матки. Среди всех программ ЭКО нативный перенос был произведен в 15,2% (21/138) программ. Проанализирована ЧНБ на стимулированный цикл и на ПЭ в нативных программах. ЧНБ на стимулированный цикл в I группе исследования (АГЭ) составила 3,4% (3/89). ЧНБ на стимулированный цикл во II группе исследования (РЭ) среди всех

пациенток составила 4,1% (2/49). Различия оказались статистически незначимыми. (таблица 54)

Была проанализирована ЧНБ на ПЭ в нативных циклах ЭКО. В ходе исследования было выполнено 13 попыток ПЭ в матку пациенток с АГЭ в нативном цикле. Беременность наступила у трех женщин, что составляет 23,1 % (3/13) от общего числа попыток. У двух участниц исследования беременность закончилась срочными самопроизвольными родами, обе пациентки относились к младшему репродуктивному возрасту. В группе пациенток с начальным РЭ ЧНБ на ПЭ в нативных циклах составила 25% (2/8). У одной пациентки в возрасте до 35 лет произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроке 5–6 недель. У второй женщины старше 35 лет на 7-8 неделе беременности выявлена неразвивающаяся беременность, по результатам цитогенетического исследования связанная с хромосомной патологией эмбриона. Таким образом, срочными самопроизвольными родами завершилось 40% (2/5) беременностей, наступивших в результате ПЭ в полость матки в нативном цикле стимуляции, все из которых наблюдались у пациенток с АГЭ. Показатель частоты деторождения составил 16.7% (2/12) у пациенток с АГЭ и 0% (0/8) при начальном РЭ ($p = 0,22$). (таблица 54)

В контрольной группе ЧНБ на стимулированный цикл была значимо выше, чем в основных группах исследования - 28,2 % (11/39) ($p = 0,001$). Это связано с тем, что в контрольной группе было меньше сегментированных циклов. ЧНБ на ПЭ в полость матки в нативных циклах стимуляции также была выше у пациенток с ТПФ - 35,5% (11/31). Показатель частоты деторождения был равен 32,3% (10/31), что соответствует общемировым данным эффективности программ ВРТ и значительно превышает данные показатели у пациенток основных групп исследования - 10% (2/20) ($p = 0,07$). (таблица 54)

Таблица 54 – Частота наступления беременности на стимулированный цикл и частота деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые параметры	**Количество нативных циклов ЭКО**			
Патология эндометрия	**АГЭ n = 89**	**РЭ n = 49**	**p**	
ЧНБ на стимулированный цикл, %	3/89 (3,4%)	2/49 (4,1%)	0,91	
ЧНБ на ПЭ, %	3/13 (23,1%)	2/8 (25%)	0,78	
Частота деторождения	2/12 (16,7%) (1 пациентка наблюдается по беременности)	0/8 (0%)	0,22	
Исследуемые параметры	**АГЭ и РЭ n = 138**		**p**	**ТПФ n = 39**
ЧНБ на стимулированный цикл, %	5/138 (3,6%)		0,001	11/39 (28,2%)
ЧНБ на ПЭ, %	5/21 (23,8%)		0,37	11/31 (35,5%)
Частота деторождения	2/20 (10%) (1 пациентка наблюдается по беременности)		0,07	10/31 (32,3%)

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

В случаях наличия криоконсервированных эмбрионов были проведены программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов. Всего было проведено 103 переноса эмбрионов в крио-протоколах. Общая ЧНБ на ПЭ составила 42,7% (44/103). При этом в группе пациенток с АГЭ она составила 43,1% (28/65) и 42,1% (16/38) при начальном РЭ. При анализе зависимости ЧНБ на ПЭ от наличия АГЭ или начального РЭ в анамнезе значимых различий выявлено не было (p = 0,92). Не смотря на довольно высокие показатели ЧНБ, суммарный показатель частоты деторождения при АГЭ и РЭ составил всего 14,6% (15/103): 18,5% (12/65) у пациенток с АГЭ и 7,9% (3/38) при начальном РЭ (p = 0,14). Стоит отметить, что не смотря на сопоставимые показатели ЧНБ в контрольной группе - 53,1% (17/32) (p = 0,3), частота деторождения была достоверно выше и составила 37,5% (12/32),

что соответствует общемировым данным эффективности программ ВРТ (p = 0,001). (таблица 55)

Таблица 55 – Частота наступления беременности на перенос эмбриона в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов и частота деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемый параметр	**Программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов АГЭ (n=65)**	**Программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов РЭ (n=38)**	**p**	**Программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов Группа контроля (n=31)**
ЧНБ на ПЭ (среди всех программ ЭКО-крио)	43,1% (28/65)	42,1% (16/38)	0,92	53,1% (17/32)
	42,7% (44/103)		0,3	
Частота деторождения	18,5% (12/65)	7,9% (3/38)	0,14	37,5% (12/32)
	14,6% (15/103)		0,001	

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Проанализированы исходы программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с АГЭ и РЭ. Среди всех наступивших беременностей, роды наблюдались у 50% пациенток с АГЭ (14/28), при этом на роды в доношенном сроке пришлось 25% (7/28), на преждевременные роды - также 25% (7/28). Среди всех забеременевших женщин с начальным РЭ роды наступили у 18,8% женщин (3/16). Из них у 12,5% (2/16) произошли срочные роды, у 6,3% (1/16) - преждевременные. Значительная доля наступивших беременностей была диагностирована, как неразвивающаяся: 43,8% (7/16) при РЭ и 28,6% (8/28) при АГЭ (p = 0,31). Самопроизвольные выкидыши несколько чаще наблюдались у пациенток имеющих в анамнезе РЭ - 18,7% (3/16), при АГЭ потеря беременности на раннем сроке наблюдалась в 10,7% случаев (3/28) (p = 0,45). Доля наступления

биохимических беременностей составила 10,7% случаев (3/28) у пациенток с АГЭ и 18,7% (3/16) у женщин с РЭ (p = 0,45). У пациенток с АГЭ и РЭ в анамнезе отмечается высокая частота ранних репродуктивных потерь, что в целом говорит о более низкой эффективности программ ЭКО у данной категории пациенток, не смотря на довольно высокую ЧНБ. В 50% (7/14) случаев у женщин с АГЭ и в 66,7% (2/3) случаев у женщин с начальным РЭ в анамнезе родоразрешение происходило с помощью кесарева сечения. (таблица 56)

Таблица 56 – Исходы программ ЭКО-крио у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемый параметр	**Беременности у пациенток после консервативного лечения АГЭ (n=28)**	**Беременности у пациенток после консервативного лечения начального РЭ (n=16)**	**p**
Роды в доношенном сроке	25% (7/28)	12,5% (2/16)	0,32
Преждевременные роды	25% (7/28)	6,3% (1/16)	0,12
Неразвивающаяся беременность	28,6% (8/28)	43,8% (7/16)	0,31
Самопроизвольный выкидыш	10,7% (3/28)	18,7% (3/16)	0,45
Биохимическая беременность	10,7% (3/28)	18,7% (3/16)	0,45
Кесарево сечение	50% (7/14)	66,7% (2/3)	0,6

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Проведен сравнительный анализ нативных циклов программ ВРТ у пациенток с сохранением нарушений в метаболическом статусе на фоне проводимой подготовительной терапии, а также при наличии улучшения показателей в результате проводимой терапии. При сочетанных отклонениях в углеводном и липидном профиле ЧНБ на ПЭ составила 16,7% (2/12), при отсутствии отклонений данный показатель достигал 33,3% (3/9) (p = 0,37). Показатель частоты

деторождения также имел некоторые отличия близкие к статистически значимым. Так у пациенток без отклонений в метаболическом статусе он составил 25% (2/8), при их наличии - 0% (0/12) (p = 0,07). (таблица 57)

Таблица 57 – ЧНБ и частота деторождения в нативных циклах стимуляции у пациенток в зависимости от показателей метаболического статуса

Исследуемые параметры	**Количество нативных циклов ЭКО**		
Патология эндометрия	**Сочетанные отклонения в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ (n = 76)**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ (n = 62)**	**p**
ЧНБ на стимулированный цикл, %	2/76 (2,6%)	3/62 (4,8%)	0,49
ЧНБ на ПЭ, %	2/12 (16,7%)	3/9 (33,3%)	0,37
Частота деторождения	0/12 (0%)	2/8 (25%) (1 пациентка наблюдается по беременности)	0,07

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ результатов программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток обеих групп исследования показал значительные различия в частоте деторождения в зависимости от показателей углеводного обмена. В группе женщин без нарушений углеводного метаболизма частота деторождения на перенос размороженных эмбрионов составила 21,4% (9/42), в то время как в группе с отклонениями данный показатель был значительно ниже - 5,9% (1/17) (p = 0,15). ЧНБ в обеих группах демонстрирует довольно высокие значения, причём у женщин с нарушениями углеводного обмена этот показатель оказался несколько выше. При наличии отклонений в углеводном статусе ЧНБ составила 58,8% (10/17), при отсутствии - 35,7% (15/42) (p = 0,1). Столь выраженная разница в показателях частоты деторождения и ЧНБ между пациентками связана с высокой долей ранних репродуктивных потерь у женщин с отклонениями в показателях углеводного обмена - 80% (8/10), в то время как при отсутствии отклонений данный показатель составляет 20% (3/15). Разница по частоте ранних

репродуктивных потерь является статистически достоверной (p = 0,001). (таблица 58)

Таблица 58 – ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов и частота деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в зависимости от показателей углеводного обмена

Исследуемые параметры	**Количество переносов размороженных эмбрионов в программах ЭКО-крио**		
Патология эндометрия	**Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ (n = 17)**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ (n = 42)**	**p**
ЧНБ на перенос эмбрионов, %	10/17 (58,8%)	15/42 (35,7%)	0,1
Частота деторождения, %	1/17 (5,9%)	9/42 (21,4%)	0,15
Исходы беременностей			
Роды в доношенном сроке, %	1/10 (10%)	4/15 (26,7%)	0,31
Преждевременные роды, %	1/10 (10%)	5/15 (33,3%)	0,18
Неразвивающаяся беременность, %	6/10 (60%)	3/15 (20%)	0,04
Самопроизвольный выкидыш, %	2/10 (20%)	0/15 (0%)	0,07
Биохимическая беременность, %	0/10 (0%)	3/15 (20%)	0,13

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Показатели липидного профиля, согласно анализу исходов программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с АГЭ и РЭ, также оказывали статистически значимое влияние на долю ранних репродуктивных потерь. Доля ранних репродуктивных потерь была значительно выше при нарушении метаболизма со стороны липидного профиля - 75% (6/8), при нормальных показателях потеря беременности на раннем сроке наблюдалась у 20% женщин (3/15) (p = 0,04). Показатель частоты деторождения также был несколько выше при отсутствии отклонений в метаболическом профиле - 21,4% (9/42), чем при выявлении нарушений липидного обмена - 5% (1/20) (p = 0,1). Важно отметить снижение ЧНБ по сравнению с пациентками с нарушениями в углеводном обмене - 40% (8/20). (таблица 59)

Таблица 59 – ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов и частота деторождения у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в зависимости от показателей липидного профиля

Исследуемые параметры	**Количество переносов размороженных эмбрионов в программах ЭКО-крио**		
Патология эндометрия	**Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 20**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 42**	**p**
ЧНБ на ПЭ, %	8/20 (40%)	15/42 (35,7%)	0,74
Частота деторождения, %	1/20 (5%)	9/42 (21,4%)	0,1
Исходы беременностей			
Роды в доношенном сроке, %	0/8 (0%)	4/15 (26,7%)	0,11
Преждевременные роды, %	1/8 (12,5%)	5/15 (33,3%)	0,28
Неразвивающаяся беременность, %	4/8 (50%)	3/15 (20%)	0,14
Самопроизвольный выкидыш, %	2/8 (25%)	0/15 (0%)	0,04
Биохимическая беременность, %	1/8 (12,5%)	3/15 (20%)	0,65

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Анализ исходов программ переноса размороженных эмбрионов у пациенток с АГЭ и РЭ при сочетанном отклонении в углеводном и липидном обмене выявил еще более выраженную разницу в показателе частоты деторождения. Так, при наличии отклонений в метаболическом профиле данный показатель был равен 0% (0/11) (p = 0,09). ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов при сочетанных отклонениях также была значительно ниже, чем при изолированном нарушении углеводного или липидного профиля - 27,3% (3/11). Отмечена высокая частота наступления биохимических беременностей при отклонениях в метаболическом статусе - 66,7% (2/3), чем при их отсутствии - 20% (3/15) (p = 0,1). (таблица 60)

Таблица 60 – ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов и частота деторождения у пациенток с АГЭ и РЭ в зависимости от сочетанных отклонений в углеводном и липидном профиле

Исследуемые параметры	**Количество переносов размороженных эмбрионов в программах ЭКО-крио**		
Патология эндометрия	**Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 11**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 42**	**p**
ЧНБ на ПЭ, %	3/11 (27,3%)	15/42 (35,7%)	0,6
Частота деторождения, %	0/11 (0%)	9/42 (21,4%)	0,09
Исходы беременностей			
Роды в доношенном сроке, %	1/3 (33,3%)	4/15 (26,7%)	0,81
Преждевременные роды, %	0/3 (0%)	5/15 (33,3%)	0,24
Неразвивающаяся беременность, %	0/3 (0%)	3/15 (20%)	0,4
Самопроизвольный выкидыш, %	0/3 (0%)	0/15 (0%)	0,4
Биохимическая беременность, %	2/3 (66,7%)	3/15 (20%)	0,1

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Таким образом в программах ЭКО с переносом размороженных эмбрионов частота деторождения была достоверно ниже при наличии отклонений в метаболическом статусе – 4,2% (2/48) (p = 0,01). (таблица 61)

Таблица 61 – суммарная ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов и частота деторождения у пациенток с АГЭ и РЭ в зависимости от отклонений в метаболическом статусе

Исследуемые параметры	**Количество переносов размороженных эмбрионов в программах ЭКО-крио**		
Патология эндометрия	**Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 48**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 42**	**p**
ЧНБ на ПЭ, %	21/48 (43,8%)	15/42 (35,7%)	0,44
Частота деторождения, %	2/48 (4,2%)	9/42 (21,4%)	0,01

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

Пациенткам, включенным в исследование, было рекомендовано проведение ПГТ эмбрионов для повышения эффективности программ ВРТ за счет снижения доли переноса анеуплоидных эмбрионов, как в возрасте старше 35 лет, так и в молодом репродуктивном возрасте при наличии желания у пациентки. ПГТ было проведено у 19,4 % пациенток молодого репродуктивного возраста и у 48,8 % женщин старшей возрастной группы.

При анализе доли эуплоидных эмбрионов между пациентками основных групп исследования статистически достоверной разницы в зависимости от патологии эндометрия выявлено не было. Однако суммарная доля эуплоидных эмбрионов среди пациенток с начальным РЭ в анамнезе была несколько выше, чем при АГЭ, и составила 52,8% (19/36) и 50,7% (34/67) соответственно. При этом доля эуплоидных эмбрионов по данным ПГТ-А была выше у пациенток до 35 лет, независимо от патологии эндометрия, и составила 82,4% (14/17) у пациенток с АГЭ и 65,2% (15/23) при начальном РЭ, разница не была статистически достоверной (p = 0,23). В позднем репродуктивном возрасте доля эуплоидных эмбрионов была ниже в обеих группах исследованных пациенток. При наличии АГЭ в анамнезе, доля рекомендованных к ПЭ составила 40% (20/50), при РЭ она была несколько ниже - 30,8% (4/13) (p = 0,54). Доля здоровых по данным ПГТ-А эмбрионов не зависит от тяжести патологии эндометрия. (таблица 62)

Таблица 62 – результаты ПГТ-А в программах ЭКО у пациенток после лечения АГЭ и начального РЭ (доля эуплоидных эмбрионов)

Всего проведенных ПГТ-А (n=103)			
51,5% (53/103)			
Пациентки после лечения АГЭ **Группа I**		**Пациентки после лечения начального РЭ** **Группа II**	
50,7% (34/67)		52,8% (19/36)	
p = 0,84			
< 35 лет	**≥ 35 лет**	**< 35 лет**	**≥ 35 лет**
82,4% (14/17)	40% (20/50)	65,2% (15/23)	30,8% (4/13)
p = 0,001		p = 0,05	

Анализ доли эуплоидных эмбрионов среди женщин обеих групп исследования показал весомую разницу при сравнении пациенток с сочетанными отклонениями в углеводном и липидном профиле и женщин без метаболических нарушений. Так не было выявлено эуплоидных эмбрионов у пациенток с сочетанными нарушениями в метаболическом статусе - 0% (0/8), при отсутствии отклонений доля здоровых эмбрионов составила 57,6% (19/33) (p = 0,001). Доля эуплоидных эмбрионов у пациенток только с нарушением углеводного обмена составила 44,7% (17/38) и 57,6% (19/33) при нормальном метаболическом статусе (p = 0,28). Стоит отметить, что рассматриваемые группы в равной степени состояли из пациенток молодого и позднего репродуктивного возраста. При сравнении доли эуплоидных эмбрионов у пациенток с наличием и отсутствием отклонений в липидном профиле также наблюдалась меньшая доля эуплоидных эмбрионов при наличии дислипидемии - 17,6% (3/17), при отсутствии нарушений в липидном профиле показатель составил 46,2% (12/26) (p = 0,06). Обе группы были представлены пациентками позднего репродуктивного возраста, что исключает влияние возрастного фактора на результаты. Суммарно доля эуплоидных эмбрионов у пациенток с отклонениями в метаболическом статусе составила - 31,7% (20/63), что значимо выше, чем при отсутствии данных отклонений (p=0,01). (таблица 63)

Таблица 63 – результаты ПГТ-А в программах ЭКО у пациенток после лечения АГЭ и начального РЭ (доля эуплоидных эмбрионов)

Исследуемые параметры	**Всего проведенных ПГТ-А**		
	Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ**	**p**
	Нарушения углеводного обмена (n = 38)	**n = 33**	
Доля эуплоидных эмбрионов, %	17/38 (44,7%)	19/33 (57,6%)	0,28
	Отклонения в липидном профиле (n = 17)	**n = 26**	
Доля эуплоидных эмбрионов, %	3/17 (17,6%)	12/26 (46,2%)	0,06
	Сочетанные отклонения (n = 8)	**n = 33**	
Доля эуплоидных эмбрионов, %	0/8 (0%)	19/33 (57,6%)	0,001

После проведения ПГТ-А уровень ЧНБ на ПЭ в обеих группах был несколько повышен, но не имел статистически значимой разницы. В то же время, частота деторождения показала более существенное расхождение. Так у пациенток с АГЭ после проведения ПГТ-А данный показатель составил 25% (4/16), что ниже среднего уровня в популяции. При отсутствии проведения ПГТ-А - всего 16,3% (8/49) (p = 0,44). У пациенток после пролеченного начального РЭ при проведении ПГТ-А частота деторождения составила 20% (2/10), без генетической диагностики эмбрионов - всего 3,6% (1/28) (p = 0,1). Суммарно частота деторождения у пациенток после консервативной терапии основного заболевания не превышала 23,1% (6/26) даже после проведения ПГТ-А. Без генетической диагностики эмбрионов достигала лишь 11,7% (9/77) (p = 0,15) (таблица 64)

Таблица 64 – Частота наступления беременности и частота деторождения на перенос эмбриона в программах ЭКО-крио в зависимости от проведения ПГТ-А

Исследуемый параметр	**Программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов у пациенток после консервативного лечения АГЭ**	**Программы ЭКО с переносом размороженных эмбрионов у пациенток после консервативного лечения начального РЭ**	**p**
ЧНБ на ПЭ после проведения ПГТ-А, %	43,8% (7/16)	40% (4/10)	0,85
ЧНБ на ПЭ без проведения ПГТ-А, %	42,9% (21/49)	42,9% (12/28)	1,0
p	0,95	0,88	
ЧНБ на ПЭ после проведения ПГТ-А, %	42,3% (11/26)		
ЧНБ на ПЭ без проведения ПГТ-А, %	42,9% (33/77)		
p	0,96		
Частота деторождения после проведения ПГТ-А, %	25% (4/16)	20% (2/10)	0,77
Частота деторождения без проведения ПГТ-А, %	16,3% (8/49)	3,6% (1/28)	0,09
p	0,44	0,1	
Частота деторождения после проведения ПГТ-А, %	23,1% (6/26)		
Частота деторождения без проведения ПГТ-А, %	11,7% (9/77)		
p	0,15		

Данные представлены как абсолютное число и доля исследуемых показателей в %

Исходя из анализа результатов генетического тестирования у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ, можно сформулировать вывод о том, что доля эуплоидных эмбрионов не зависит от тяжести патологии эндометрия. В старшей возрастной группе показатель эуплоидности эмбрионов достигает 40%, у участниц исследования младше 35 лет - 82,4%. Тем не менее определенная доля полученных эмбрионов даже в молодом репродуктивном возрасте содержит анэуплоидии, в связи с чем и в данной категории женщин после лечения АГЭ и начального РЭ проведение ПГТ-А в программах ЭКО представляется оправданным. Крайне важно отметить, что у пациенток с отклонениями в показателях липидного профиля доля эуплоидных эмбрионов значительно снижается. Она составляет всего 17,6% в случае изолированного нарушения липидного профиля и 0% при сочетании нарушений липидного и углеводного обмена. Это подчёркивает необходимость коррекции метаболических отклонений у таких пациенток уже на этапе подготовки к беременности.

Важно подчеркнуть, что, хотя существенной разницы в ЧНБ при переносе размороженных эмбрионов с проведением ПГТ-А и без него нет, перенос эуплоидных эмбрионов в полость матки после ПГТ-А имеет более высокие шансы на успешное зачатие. Тем не менее, не смотря на плоидность эмбрионов, показатель частоты деторождения не достигает общепопуляционных значений. При переносе не исследованных на анэуплоидии эмбрионов частота деторождения не превышает 16,3%. Это может быть связано с высокой частотой ранних репродуктивных потерь. Поэтому проведение ПГТ-А рекомендуется всем пациенткам, независимо от их возраста, с целью повышения эффективности программ ЭКО и снижения времени, затрачиваемого на достижение беременности с рождением здорового ребенка.

3.13. Осложнения беременности, наступившей в результате программ ВРТ, у пациенток, включенных в исследование

Анализ осложнений, наступивших в исходе проведенных программ ЭКО беременностей, не показал статистически достоверной разницы при сравнении пациенток I и II групп. У пациенток с АГЭ несколько чаще выявлялся гестационный сахарный диабет (ГСД) - 9,7% (3/31), чем при начальном РЭ - 5,6% (1/18) (p = 0,61). Стоит отметить, что холестаз беременных был выявлен только в группе пациенток с начальным РЭ в анамнезе - 5,6% (1/18) (p = 0,18). Случай транзиторного тиреотоксикоза наблюдался только в I группе - 3.2% (1/31) (p = 0,44). Доля истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) несколько выше была у пациенток с АГЭ - 19,4% (6/31), при РЭ упомянутое осложнение было выявлено у 5,6% пациенток (1/18) (p = 0,18). Данное различие может быть связано с более высокой долей пациенток с ожирением в группе АГЭ.

Доля осложнений, наступивших после программ ЭКО беременностей, была ниже в группе контроля. Так, на долю ГСД у пациенток с ТПФ пришлось всего 4,5% (1/22), у той же пациентки наблюдалась патологическая прибавка массы тела - 4,5% (1/22). Преэклампсия не была выявлена ни у одной пациентки. Отмечена тенденция к статистически значимой по частоте выявления ИЦН. Так при АГЭ и РЭ данное осложнение выявлено в 14,3% случаев (7/49), при ТПФ - ни у одной пациентки (p = 0,06). Данное различие также может быть связано с более высокой долей пациенток с ожирением в основных группах исследования (таблица 65)

Исследование показало, что у женщин с АГЭ осложнения беременности, включая гестационный сахарный диабет, патологическую прибавку массы тела и преэклампсию, возникают чаще, чем у женщин из контрольной группы. Это может быть связано с выраженными метаболическими отклонениями в исследуемых группах. Особое внимание на себя обращает то, что ГСД несколько чаще развивается у пациенток молодого репродуктивного возраста. (таблица 65)

Таблица 65 – Осложнения беременности у пациенток с АГЭ и начальным РЭ

Исследуемые параметры	**АГЭ n = 31**	**РЭ n = 18**	**p**	
ГСД, %	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	0,61	
Гестационный гипотиреоз, %	3/31 (9,7%)	3/18 (16,7%)	0,47	
Транзиторный тиреотоксикоз, %	1/31 (3,2%)	0/18 (0%)	0,44	
Преэклампсия, %	1/31 (3,2%)	1/18 (5,6%)	0,69	
Патологическая прибавка массы тела, %	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	0,61	
Холестаз беременных, %	0/31 (0%)	1/18 (5,6%)	0,18	
ИЦН, %	6/31 (19,4%)	1/18 (5,6%)	0,18	
Исследуемые параметры	**АГЭ и РЭ**		**p**	**ТПФ n = 22**
ГСД, %	4/49 (8,2%)		0,58	1/22 (4,5%)
Гестационный гипотиреоз, %	6/49 (12,2%)		0,7	2/22 (9,1%)
Транзиторный тиреотоксикоз, %	1/49 (2,0%)		0,5	0/22 (0%)
Преэклампсия, %	2/49 (4,1%)		0,34	0/22 (0%)
Патологическая прибавка массы тела, %	4/49 (8,2%)		0,58	1/22 (4,5%)
Холестаз беременных, %	1/49 (2,0%)		0,5	0/22 (0%)
ИЦН, %	7/49 (14,3%)		0,06	0/22 (0%)

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

У двух из четырех родивших пациенток при наличии отклонений в метаболическом статусе наблюдался ГСД (50% случаев), когда при отсутствии данных нарушений осложнение выявлено не было (p = 0,01). Также у трех из четырех представленных женщин наблюдалась ИЦН (75%), при отсутствии нарушений в метаболическом профиле - у 16,7% пациенток (2/12) (p = 0,03). Данное расхождение может быть ассоциировано с более выраженными нарушениями жирового обмена и избыточной массой тела. У женщин с нарушениями метаболического статуса чаще отмечалась патологическая прибавка массы тела. В данной группе она наблюдалась у половины участниц, тогда как среди женщин без компонентов метаболического синдрома патологическая прибавка массы тела встречалась лишь 8,3% случаев (1/12) (p = 0,06). (таблица 66)

Таблица 66 – Осложнения беременности у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в зависимости от нарушений в метаболическом статусе

Исследуемые параметры	**Наличие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 4**	**Отсутствие отклонений в метаболическом статусе у пациенток с АГЭ и начальным РЭ n = 12**	**p**
ГСД, %	2/4 (50%)	0/12 (0%)	0,01
Гестационный гипотиреоз, %	2/4 (50%)	2/12 (16,7%)	0,18
Транзиторный тиреотоксикоз, %	0/4 (0%)	0/12 (0%)	0,38
Преэклампсия, %	1/4 (25%)	1/12 (8,3%)	0,38
Патологическая прибавка массы тела, %	2/4 (50%)	1/12 (8,3%)	0,06
Холестаз беременных, %	0/4 (0%)	0/12 (0%)	0,38
ИЦН, %	3/4 (75%)	2/12 (16,7%)	0,03

Данные представлены как абсолютное число и доля пациенток в %

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности применения методов ВРТ непрерывно расширяются. В современных реалиях допускается участие в программах ЭКО даже в тех клинических ситуациях, которые ранее являлись безоговорочным противопоказанием к применению данных методик, в том числе при онкологических заболеваниях. Чрезвычайно важным становится вопрос не только повышения выживаемости, но и улучшения продолжительности и качества жизни пациентов после излечения злокачественных новообразований. Правовое регулирование программ ЭКО для пациентов со злокачественными новообразованиями осуществляется в соответствии приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". Безусловно, важен междисциплинарный подход к данной проблеме, с участием онкологов, репродуктологов и других смежных специалистов для выбора наиболее оптимального подхода к терапии основного онкологического заболевания с привнесением наименьшего негативного влияния на последующую возможность реализации репродуктивного потенциала пациентов, и определения этапности достижения беременности. Данный подход может не только внести значимый вклад в повышение рождаемости среди населения, но и, что крайне важно, повысить качество жизни пациентов, перенесших онкологические заболевания, сделав ее максимально полноценной.

Согласно статистическим данным Шварева Е.Г. и соавт. (2023 г.), в последние десятилетия в мире отмечается тенденция к росту частоты выявления гормонально зависимых заболеваний репродуктивных органов. Аксель Е.М. с соавт. в статистике злокачественных новообразований (2019 г.) отмечают ежегодный рост заболеваемости РЭ и предшествующими ему гиперпластическими процессами. РЭ относится к одним из ведущих злокачественных новообразований и является одним из наиболее распространенных гинекологических раков в странах с высоким уровнем дохода. Ежегодно, согласно статистическим данным Котовой Е.Г. и соавт.

(2023 г.), выявляется более 27 тысяч новых случаев заболевания. Стоит отметить, что по данным РОССТАТ (2024г.) за последние 10 лет доля злокачественных новообразований тела матки, выявленных на I и II стадиях, увеличилась с 79 до 85%, что значимо увеличивает перспективы терапии с возможностью применения органосохраняющего лечения у данной категории пациенток. Немаловажным является факт снижения уровня летальности пациенток с РЭ в течение года с момента установления диагноза за последние 10 лет. Так, Каприн А.Д. и соавт. (2022 г.) отмечают, что в 2012 году данный показатель составил 9,7 %, в 2022 году - 6,9%. Среди женщин в возрасте от 15 до 49 лет за 2022 год доля смертности от рака тела матки в структуре смертности от злокачественных новообразований составила всего 3%.

Если говорить о факторах, повышающих риски возникновения атипических процессов в эндометрии, наблюдается высокая корреляция с наличием отклонений в метаболическом профиле и нарушениями жирового и углеводного обмена. Важно отметить, что данные отклонения влияют на эффективность достижения и вынашивания беременности у пациенток, как в программах ЭКО, так и планируемых естественным путем. При и этом и само по себе состояние после органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ также оказывает значимое влияние на исходы наступивших беременностей. По данным Gallos I.D. et al. (2012 г.) доля живорождений в данной группе остается относительно небольшой и не превышает 28%, что не достигает среднепопуляционных значений. Помимо этого, наблюдается высокая доля ранних репродуктивных потерь, достигающая 57.9%, о чем свидетельствуют результаты исследования De Rocco S. et al. (2022 г.). Учитывая отсутствие на сегодняшний день достаточного количества исследований, посвященных эффективности достижения и вынашивания беременности у пациенток АГЭ и РЭ в контексте сопутствующего влияния на исходы показателей метаболического статуса, нами было проведено данное исследование.

Для решения поставленных в исследовании задач нами были определены следующие группы в зависимости от тяжести патологии эндометрия. Первая группа состояла из 66 женщин, прошедших консервативное лечение АГЭ. При этом

21 женщина (подгруппа Ia) планировала беременность естественным путем, а 45 пациенток (подгруппа Ib) использовали вспомогательные репродуктивные технологии. Во вторую группу вошли 43 женщины с ранее выявленным начальным РЭ. Из них 9 пациенток (подгруппа IIa) планировали беременность самостоятельно, а 34 женщины (подгруппа IIb) - с помощью ЭКО. Для проведения сравнительного анализа также была определена группа контроля, включившая 30 пациенток с ТПФ бесплодия.

Говоря о возрастной структуре заболеваемости РЭ, стоит отметить, что средний возраст заболевших женщин в России составляет 63 года. Однако, около 5% заболевших женщин находятся в репродуктивном возрасте и не успели реализовать свою репродуктивную функцию. По нашим данным возраст женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции, находился в диапазоне от 25 до 42 лет и охватывал период активной репродукции. Средний возраст пациенток с АГЭ составил 35,5 лет (с отклонением ± 4,4 года), а при начальном РЭ - 35 лет (с отклонением ± 4,8 года), что в обоих случаях соответствовало оптимальному репродуктивному возрасту. Распределение женщин с АГЭ и начальным РЭ по возрастным группам было аналогичным. Из 66 пациенток с АГЭ 51,5% (34 женщины) находились в молодом репродуктивном периоде, а 48,5% (32 женщины) - в позднем репродуктивном возрасте. В группе женщин с начальным РЭ доля пациенток молодого и позднего репродуктивного возраста составила 58,1% (25 женщин) и 41,9% (18 женщин) соответственно. При этом согласно полученным данным пациентки молодого репродуктивного возраста чаще наблюдались в группе достижения беременности естественным путем ($p = 0,001$), в то время как женщины позднего репродуктивного возраста преобладали в группе проведения программ ЭКО, что было ожидаемо ($p=0,001$).

Структура бесплодия у всех исследуемых пациенток не продемонстрировала статистически значимых различий. В обеих группах чаще всего встречалось первичное бесплодие. В первой группе этот показатель составил 50%, а во второй - 41,9%. Вторичное бесплодие диагностировали у 28,8% и 20,9% пациенток в первой и второй группах соответственно. Планировали беременность на момент

постановки диагноза АГЭ или начальный РЭ 21,2% и 30,2% женщин соответственно. Вопрос о криоконсервации генетического материала рассматривали только 7% женщин с начальным РЭ. В группе пациенток с АГЭ не наблюдалось случаев криоконсервации генетического материала. В обеих группах исследования преобладал ТПФ бесплодия. У пациенток с АГЭ ТПФ был ведущим в 48,1% (25/52) случаев, при РЭ - в 51,9% (14/27) (p = 0,75). Мужской фактор в I-й и II-й группах составил 26,9% (14/52) и 18,6% (5/27) соответственно (p = 0,41). На долю эндокринного фактора бесплодия у пациенток с АГЭ пришелся 25% (13/52) случаев, при начальном РЭ - 29,5% (8/27). Анализ овариального резерва продемонстрировал некоторые отличия между пациентками, перенесшими в анамнезе начальный РЭ или АГЭ. Среди женщин с начальным РЭ чаще обнаруживается снижение суммарного КАФ ниже 5 по результатам УЗИ. В первой группе это снижение было выявлено у 10,6%, во второй - у 27,9% (p = 0,02). МФЯ достоверно чаще наблюдались среди пациенток с АГЭ - 39,7%, во II группе данный показатель был равен 16,3% (p = 0,02). Согласно данным анализа уровня АМГ также наблюдались значимые отличия. Высокий овариальный резерв (АМГ >5,0 нг/мл) значимо чаще наблюдался у пациенток с АГЭ - 43,1% (28/65), чем при РЭ - 22% (9/41) (p = 0,03). АМГ <1,2 нг/мл несколько чаще выявляется у пациенток с РЭ - 31,7% (13/41). В I-й группе снижение овариального резерва было выявлено у 15,4% пациенток (10/65) (p = 0,05). У женщин с начальным РЭ в анамнезе наблюдалась тенденция к сниженному овариальному резерву согласно данным медианы АМГ - 1,69 (0,58-4,06) нг/мл.

Согласно многочисленным научным данным, риски развития гиперпластических процессов эндометрия, в том числе АГЭ и РЭ, возрастают у женщин с ранним дебютом менструации, поздней менопаузой, бесплодием, отсутствием родов, а также при наличии хронической ановуляции и СПЯ, что подтверждают в своем исследовании Chandra V. et al. (2016 г.). Шешукова, Н.А. и соавт. (2012 г.) отмечают, что вероятность развития гиперплазии эндометрия на фоне нарушений цикла по типу олиго-/аменореи и хронической ановуляции в течение 2х лет и более возрастает в 6 раз, так же в два раза возрастает вероятность рецидива патологии

эндометрия. По результатам наших данных олигоменорея значительно чаще наблюдалась у пациенток с АГЭ и РЭ - 29,8% (25/84), чем у пациенток группы контроля - 13,3% (4/30) (p = 0,08). Также нами была выявлена связь между наличием патологии эндометрия и частотой нарушений менструального цикла по типу полименореи. У пациенток с АГЭ и начальным РЭ обильные менструации наблюдались в 34,5% случаев (29/84), в группе контроля - в 10% (3/30) (p = 0,01). Умеренная обильность менструальных выделений была отмечена у 61,9% (52/84) женщин с патологией эндометрия и у 86,7% (26/30) пациенток группы контроля (p = 0,01). Результаты анализа показали, что СПЯ несколько чаще был диагностирован при наличии АГЭ - 28,8% (19/66), во II группе данный синдром выявлялся в 16,3% (7/43) случаев.

Неуклонный рост числа злокачественных заболеваний нельзя отделить от пандемии ожирения и метаболического синдрома, особенно в контексте онкопатологии напрямую ассоциированной с нарушениями жирового обмена (Pati S. et al., 2023). Нарушения жирового обмена различной степени выраженности значительно увеличивают вероятность развития злокачественных заболеваний, в том числе ряда патологий репродуктивной системы. Jie Z. и соавт. (2021) наблюдали четкую взаимосвязь увеличения частоты заболеваемости гиперплазией и РЭ с ростом «болезней цивилизации». Согласно данным Роткиной И.Е. (1993 г.) часто пациенток с АГЭ и РЭ сопровождает «Тройной синдром», включающий такие метаболические состояния, как СД, артериальная гипертензия и ожирение. Шансы на развитие РЭ у пациенток с ожирением, СД и артериальной гипертензией в 2-3 раза выше, чем у женщин без указанных метаболических нарушений. Так Epplein M. et al. (2008 г.) продемонстрировали, что у пациенток с избыточной массой тела вероятность развития РЭ составляет 1,32, при метаболическом синдроме - 1,89, при ожирении - 2,21-2,54, на фоне сопутствующей артериальной гипертензии риск составляет 1,81, при гипертриглицеридемии - 1,17. Полученные нами данные подтверждают имеющуюся на сегодняшний день тенденцию. Так, у пациенток с АГЭ и начальным РЭ наблюдалась довольно высокая частота выявления артериальной гипертензии - 15,2% (10/66) и 11,6% (5/43) у женщин с

АГЭ и РЭ соответственно. Сахарный диабет второго типа в анамнезе наблюдался у 3,1% (2/66) женщин с АГЭ, 2,3% (1/43) при начальном РЭ.

Связь между ожирением и повышенным риском развития РЭ демонстрирует крайне сильную зависимость (коэффициент риска 1,52) (McDonald M.E. et al., 2019). Wise M.R. с соавт. (2016 г.) выяснили, что индекс массы тела напрямую влияет на вероятность развития РЭ, при этом ИМТ ≥25, 30 и 40 увеличивает риск развития РЭ в 3,85, 5,25 и 19,79 раз соответственно. При этом на относительный риск развития РЭ влияет не только степень выраженности ожирения, но и факт наличия составляющих метаболического синдрома. По нашим сведениям, средний показатель ИМТ у женщин с АГЭ и начальным РЭ составил 26,69 (23,42 - 34,32) и 26,99 (21,3 - 33,46) соответственно, что указывает на наличие избыточного веса. У женщин с АГЭ чаще диагностировали ожирение первой степени (36,8%), в то время как у пациенток с РЭ этот показатель составил 33,4%. Вторая степень ожирения наблюдалась у 52,6% женщин с АГЭ и у 66,6% пациенток с РЭ. Что примечательно, в общей структуре ожирения в обоих случаях превалировала 2 степень. Только у пациенток с АГЭ наблюдалось морбидное ожирение, средний показатель ИМТ составил 43.42 ± 0.23. ИМТ <18,5 кг/м2 чаще наблюдался среди пациенток, имеющих АГЭ - 9,6% случаев. У пациенток с начальным РЭ ИМТ в более частых случаях был в пределах нормы - 37,8%. Это свидетельствует о том, что у женщин с АГЭ чаще встречаются отклонения в индексе массы тела - как в сторону снижения, так и в сторону увеличения. В контрольной группе (пациентки с ТПФ), доля женщин с ожирением была значительно ниже - 15,8%. Большинство участниц имели нормальный индекс массы тела - 49,8%. Женщины с избыточным весом составили 32,4%.

Избыточная масса тела, особенно за счет висцеральной жировой ткани приводит к выраженному нарушению гормонального и метаболического баланса. Ожирение, часто сочетающее в себе висцеральный компонент, способствует малигнизации и прогрессированию злокачественных новообразований путем регуляции как системного, так и клеточного метаболизма (Huang P. et al., 2023; Trabert B. et al., 2015). По итогам нашей исследовательской работы мы выяснили, что у женщин с

АГЭ и РЭ висцеральное ожирение диагностируется в 63,6% и 62,5% случаев соответственно. Среди женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ менее 25 кг/м²) висцеральное ожирение было выявлено у 20% пациенток с АГЭ и у 14,2% с РЭ. Среди женщин с избыточным весом (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) висцеральное ожирение было обнаружено у 83,3% с АГЭ и у всех 100% с РЭ.

Избыточное накопление организмом жировой ткани ожидаемо ведет к увеличению концентрации циркулирующих эстрогенов, в следствие чего происходит чрезмерная пролиферативная стимуляция эндометрия. Жировая ткань является одним из важных источников эстрогенов, поскольку в ней происходит процесс периферической ароматизации андрогенов в эстрогены. Kaye S.A. et al. (1991 г.) показали, что в развитии гиперэстрогении участвует и снижение уровня циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны. В нашем исследовании были получены данные о высокой частоте встречаемости гиперандрогении у пациенток с АГЭ и начальным РЭ. Результаты показали, что у женщин основных групп значительно чаще выявляется гиперандрогения согласно уровню общего тестостерона - 25,7% (18/70) в сравнении с контрольной группой пациенток - 6,6% (2/30) ($p = 0,03$), уровню ИСА -18,2% (4/22) при отсутствии отклонений в группе сравнения ($p = 0,02$), пониженному уровню ГСПГ - 47,6% (10/21) в основных группах и 3,3% (1/30) в группе контроля ($p = 0,001$). Показатели соотношения ЛГ/ФСГ отличались между группами с АГЭ и РЭ. В I и II группах ЛГ/ФСГ составило 0,82 (0,49 - 1,33) и 0,58 (0,36 - 0,89) соответственно ($p = 0,038$). Также достоверно отличался уровень общего тестостерона. В I и во II группах данный показатель составил 1,1 (0,7 - 2,13) нмоль/л и 0,7 (0,67 - 0,99) нмоль/л соответственно ($p = 0,04$). При этом доля пациенток с повышенным уровнем общего тестостерона была достоверно выше в I-й группе – 35,6% (16/45), чем при РЭ – 8% (2/25) ($p = 0,01$). Были выявлены статистически значимые различия в уровне ИСА. У женщин с АГЭ зафиксировано значительное увеличение показателя, составившее в среднем 8,44 ± 5,01%. При этом у пациенток с начальным РЭ уровень ИСА составлял 1,76 ± 1,58% ($p=0,04$). При сравнительном анализе основных групп исследования также показано отличие по частоте

выявления повышенного уровня ИСА. У пациенток с АГЭ данное отклонение наблюдалось в 33,3% (4/12) случаев, при начальном РЭ отклонений выявлено не было - 0% (0/10) (p = 0,04). Приведённые данные свидетельствуют о более значительных нарушениях гормонального фона у женщин с АГЭ по сравнению с РЭ, что все также может быть связано с большей долей в Iй группе исследования пациенток с нарушениями жирового обмена.

Избыточная жировая масса, особенно за счет преобладания висцерального компонента, согласно данным Burzawa J.K. et al. (2011 г.), способствует развитию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и последующим состояниям нарушения гликемии натощак и толерантности к глюкозе. ИМТ достоверно связан с более высоким риском резистентности к инсулину, у пациенток с ИМТ более 30 кг/м 2 эта доля достигает 84%. Считается, что резистентность к инсулину является одним из ключевых патофизиологически обоснованных индукторов развития и прогрессирования РЭ, выходящих далеко за рамки только лишь фактора риска. Teng F. с соавт. (2020 г.) утверждают, что гиперинсулинемия приводит к повышенной пролиферации эндометрия, вызывая гиперплазию эндометрия, принимает участие в малигнизации гиперплазированного эндометрия как напрямую, так и совместно с эстрогенами через определенные сигнальные пути. Нами было подтверждено, что у женщин с АГЭ и начальными проявлениями РЭ значительно чаще встречается инсулинорезистентность по показателям индексов Caro и HOMA - до 45,2% (28/62) по сравнению с контрольной группой - до 12% (3/25) (p = 0,001). Среди всех пациенток основных исследуемых групп с инсулинорезистентностью по данным индекса Caro большая доля приходится на женщин с АГЭ - 71,4%, чем с начальным РЭ - 28,6% (p = 0,001). Такая же картина наблюдалась в отношении инсулинорезистентности по индексу HOMA – увеличение у 64,3% пациенток с АГЭ и 35,7% с РЭ (p = 0,03). При АГЭ отклонения в показателях индексов Caro и HOMA наблюдались в 47,6% (20/42) и 42,9% (18/42) соответственно. При РЭ индекс Caro был понижен у 40% пациенток (8/20), повышение индекса HOMA наблюдалось у 45,5% женщин (10/22). Гиперинсулинемия несколько чаще наблюдалась среди женщин с РЭ – 25% (6/24),

чем при АГЭ – 9,5% (4/42) (p = 0,09). При этом частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности четко зависела от уровня ИМТ. Так, у женщин с АГЭ при ИМТ <30 кг/м2 средний уровень инсулина соответствовал 9.2 ± 5.01МкЕД/мл, при ожирении - 18.8 ± 7.34 МкЕД/мл (p = 0,004). В группе пациенток с РЭ средние значения инсулина натощак были равны 8.03 ± 5.75 МкЕД/мл при ИМТ <30 кг/м2 и 22.16 ± 6.52 МкЕД/мл при ожирении (P = 0,003). В группе пациенток с РЭ отмечалось статистически значимое различие в среднем уровне показателей индекса Caro. У пациенток ИМТ >30 кг/м2 индекс был равен 0.29 ± 0.09, что соответствовало состоянию инсулинорезистентности, при ИМТ <30 кг/м2 - 0.78 ± 0.33 (p = 0,027).

Гипергликемия и нарушение гликемии натощак также являются факторами риска развития РЭ, как было продемонстрировано в ряде исследований (Trabert B. et al., 2015; Liao C. et al., 2014). Нарушение гликемии натощак, по нашим данным, несколько чаще наблюдалось у пациенток с АГЭ - 5/44 (11,4%), при начальном РЭ доля пациенток с данным нарушением обмена составила 2/25 (8%) (p = 0,66). У женщин с наличием АГЭ и РЭ прослеживается склонность к повышенной доле выявления НТГ (29,2% случаев, 21/72 женщин) по сравнению с пациентками группы контроля (6,7% случаев, 1/15 женщин) (p = 0,07). Результаты были продемонстрированы в ходе анализа результатов перорального глюкозотолерантного теста. Все женщины основных исследуемых групп с нарушением гликемии натощак по результатам проведенного ПГТТ относились к I группе - АГЭ в анамнезе (p = 0,001). Нормальные показатели глюкозы в двух точках исследования чаще наблюдались у женщин с начальным РЭ - 70% (21/30), при АГЭ отклонения по ПГТТ не были выявлены у 57,1% пациенток (24/42) (p = 0,27). Нарушение толерантности к глюкозе в равной степени выявлялись как у пациенток I, так и II групп, и составило 28,6% (12/42) и 30% (9/30) соответственно (p = 0,9). Нарушение гликемии натощак было зарегистрировано лишь при наличии у женщин АГЭ и составило 14,3% (6/42) (p = 0,03). При этом частота выявления нарушений углеводного обмена по результатам ПГТТ у пациенток группы

контроля довольно низкая. Так, отклонения в данной группе были выявлены лишь в 13,4% случаев (2/15).

Еще одним ключевым звеном и независимым фактором риска в патогенезе АГЭ и РЭ является дислипидемия. По литературным данным в 70-85% случаев рак эндометрия сопровождается высоким уровнем циркулирующих триглицеридов и низким уровнем циркулирующего холестерина ЛПВП (Qiang Y. et al., 2023; Wang L. et al., 2020). Согласно данным Luo Y.Z. с соавт. риск РЭ повышается в 1,34 раза у женщин с повышенным уровнем ТГ (> 150 мг/дл) и в 1,65 раза у пациентов со сниженным уровнем ЛПВП (ЛПВП <50 мг/дл). Соотношение ТГ/ЛПВП ≥ 1,52 определено как независимый предиктор развития РЭ. По результатам нашего исследования выявлена значимо более высокая частота дислипидемии у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе - до 65,4% (17/26), чем у пациенток группы контроля - до 20% (4/20) (p <0,05). Среди всех пациенток основных групп с выявленной гиперхолестеринемией 67,7% относились к I группе и 32,3% - ко II (p= 0,01). У пациенток с АГЭ наблюдался значимо более высокий уровень медианы общего холестерина - 5,11 (4,68 – 5,4) ммоль/л, который превышал референсные значения. В группе пациенток с начальным РЭ медиана по данному показателю составила 4,6 (2,01 - 4,59) ммоль/л, наблюдалось соответствие нормативным значениям (p = 0,038). В группе женщин с РЭ чаще выявлялась дислипидемия по показателям индекса атерогенности. Так, индекс атерогенности превышал допустимые значения у половины исследованных на данный показатель пациенток I-й группы - 50% (7/14). Среди женщин с начальным РЭ отклонения по данному показателю были выявлены в 75% случаев (9/12) (p = 0,19). В обеих группах наблюдалось превышение референсных значений. Медиана индекса атерогенности в I-й группе составила 4.35 (2.45 - 4.06) ммоль/л, во II-й - 3.69 (2.98 - 3.88) ммоль/л (p = 0.75). При наличии РЭ у женщин наблюдалось повышенное значение медианы АпоВ - 1.17 (1.99 - 1.78) г/л. Повышенный уровень ЛПНП несколько чаще наблюдался у пациенток с РЭ - 83,3% (10/12). Так, при АГЭ отклонение по данному показателю наблюдалось только у 50% исследованных женщин (7/14) (p = 0,07). Наблюдалось отклонение от нормативных значений среднего уровня ЛПНП в

обеих группах. Так у пациенток I-й группы данный показатель составил 3.08 ± 1.35 ммоль/л, во II-й группе - 3.56 ± 0.88 ммоль/л. Также у пациенток с РЭ несколько чаще выявлялось повышение уровня АпоВ - 75% (9/12), при сравнении с пациентками с АГЭ - 42,9% (6/14) (p = 0,1). У пациенток с АГЭ было выявлено превышение референсных значений соотношения АпоВ/АпоА1, которое соответствовало 1.52 ± 1.6. Среди пациенток с РЭ соотношение укладывалось в рамки нормативных значений - 0.88 ± 0.36 (p = 0,17).

Одним из немаловажных факторов малигнизации, в том числе эндометрия, является лептинрезистентность. По результатам исследования Słabuszewska-Jóźwiak A. и соавт. (2022 г.) лептин является основным цитокином жировой ткани, который участвует в патогенезе ряда метаболических заболеваний и в процессе малигнизации в том числе. Авторы также показали, что гиперлептинемия и может способствовать не только инициации, но и прогрессированию рака эндометрия путем активации ангиогенеза в неопластической ткани. По нашим данным у пациенток с патологией эндометрия в анамнезе действительно значимо чаще выявляется лептинрезистентность - 48,1%, при сравнении с группой контроля - 10% (p = 0,01). В обеих группах исследования средние показатели лептина соотвествовали состоянию лептинрезистентности, с более выраженным отклонением от референсных значений у пациенток с начальным РЭ. В I-й группе средний уровень лептина составил 11.17 ± 5.82 нг/мл, во II-й - 14.26 ± 10.1 нг/мл.

Нарушения жирового обмена тесно связаны и с локальными, и с системными хроническими воспалительными процессами, усугубляющими патогенез метаболического синдрома. Так, по научным данным установлено участие в реализации гиперпластических процессов эндометрия цитокинового дисбаланса и хронического воспалительного процесса, в том числе системной воспалительной реакции (Пономаренко И.В. и соавт., 2019; Chistyakova G.N. et al., 2018). По нашим данным у пациенток с АГЭ и начальным РЭ выявлено более частое повышение маркера воспалительного процесса, С-реактивного белка - 44% (11/25), чем у пациенток группы контроля - 10,7% (3/28), что может быть связано с меньшей частотой и степенью выраженности системной воспалительной реакции в данной

группе (p <0,001). Наблюдалось отклонение от референсных значений медианы С-реактивного белка в группе пациенток с АГЭ, значение составило 5.15 (2.18 - 6.78) мг/л. У пациенток с начальным РЭ медиана по данному показателю укладывалась в рамки нормативных значений - 4.2 (1.4 - 6.1) (p = 0,65). Среди всех пациенток основных групп с выявленной гиперкреатинемией 80% относились к I группе и 20% - ко II (p = 0,01).

Нарушения метаболизма, в частности инсулинорезистентность, являются индукторами развития протромботического статуса. Нами была выявлена тенденция к более частой гиперфибриногенемии у пациенток с АГЭ и начальным РЭ - 21,3% (13/61). В контрольной группе данный показатель составил 6,7% (2/30) (p = 0,08). Среди всех пациенток основных исследуемых групп с гиперфибриногенемией на долю пациенток с АГЭ пришлось 76,9%, с начальным РЭ в анамнезе - 23,1% (p = 0,01). Суммарно гиперкоагуляция по данным анализа свертывающей системы крови была выявлены у 31,6 % (12/38) пациенток с АГЭ и несколько реже у пациенток с начальным РЭ - 26,1% (6/23) (p = 0,65).

Нами также был проведен анализ структуры полиморфизма генов системы гемостаза, который показал тенденцию к более частому выявлению нормальных показателей PAI-I у пациенток группы контроля - 40% (6/15) в сравнении с пациентками основных групп исследования - 16% (4/25) (p = 0,09). Была выявлена более частая встречаемость гетерозиготной мутации MTRR у пациенток с начальным РЭ -85,7% (6/7) в сравнении с женщинами с АГЭ - 41,2% (7/17) (p = 0,05). Также наблюдалась тенденция к более частой встречаемость гетеро- и гомозиготной мутации F V при РЭ. Нормальные показатели FV (G/G) наблюдались у 80% (8/10) пациенток II-й группы и у 100% (17/17) женщин I-й группы (p = 0,06). При этом у пациенток с РЭ в 10% (1/10) случаев была выявлена гетерозиготная мутация Лейдена (FV (A/G)), и в 10% (1/10) - гомозиготная (FV (A/A)). Гомозиготная мутация MTRR (G/G) была выявлена у 23,5% (4/17) женщин с АГЭ, и ни у одной исследованной пациентки с РЭ - 0% (0/7). Суммарно мутации генов системы гемостаза низкого тромбогенного риска были выявлены у 94,4% (17/18) пациенток с АГЭ и 72,7% (8/11) пациенток с начальным РЭ (p = 0,1). Мутации

высокого тромбогенного риска чаще наблюдались у 18,2% (2/11) женщин II-й группы. В I-й группе данные отклонения не были выявлены ни у одной пациентки - 0% (0/18) (p = 0,06). Нормальные показатели генов системы гемостаза были выявлены у 5,6 % (1/18) женщин с АГЭ, и 9,1% (1/11) пациенток с РЭ (p = 0,72), что значительно ниже среднепопуляционных значений и может оказывать определенное влияние на метаболический статус пациенток.

Исходя из вышеизложенных нарушений метаболического статуса при необходимости пациенткам, включенным в исследование, проводилась индивидуально подобранная терапия, включающая терапевтическую модификацию образа жизни, и медикаментозную терапию, включающую прием препаратов бигуанидов а аналогов человеческого глюкагон-подобного пептида 1, оптимальную дотацию витаминов и микроэлементов. Подготовительная терапия начиналась и проводилась параллельно с гормональной органосохраняющей терапией по поводу основного заболевания и не прекращался, при необходимости, на этапе планирования беременности. У части пациенток наблюдалось улучшение показателей метаболического статуса по клинико-лабораторным данных. Часть пациенток не успевали скорректировать метаболические нарушения в виду ограниченного времени проведенной патогенетической терапии. Планирование беременности начиналось в обоих случаях, учитывая необходимость в реализации репродуктивной функции в кратчайшие сроки после наступления излеченности по поводу основного заболевания с целью минимизации рисков возникновения рецидивов. В ходе наблюдения на фоне проводимой прегравидарной подготовки ИМТ в I и II группах составил 26,9 (23,2- 32,0) и 26,7 (21,8 - 32,7) соответственно, что для II-й группы было несколько ниже показатель полученных при первичном обследовании - 26,7 (23,4 - 34,3) кг/м2 и 27,0 (21,3 - 33,5) кг/м2 соответственно. Стоит также отметить, что не смотря на отсутствие статистически достоверной разницы, в обеих группах наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ при исходном дефиците массы тела в ходе наблюдения и прегравидарной подготовки. При исходном уровне ИМТ >25 кг/м2 (избыточная масса тела и ожирение различной степени выраженности) у большей части пациенток обеих групп

наблюдалось снижение массы тела. Так в группе пациенток с АГЭ доля снижения исходного ИМТ составила 65%, в группе начального РЭ - 60,9%. Неизменным остался ИМТ у 7,5% и 21,7% женщин с АГЭ и РЭ соответственно. Часть пациенток набрали массу тела к завершению исследования. В I группе доля пациентов с увеличением исходного ИМТ составила 27,5%, во II - 17,4%. При этом исходные нарушения метаболического статуса в данной когорте пациенток наблюдались в 72,7% случаев (48/66). Улучшение показателей на фоне проведения подготовительной терапии наблюдалось у 29,2% пациенток (14/48) согласно лабораторным показателям. При исходно нормальном индексе массы тела снижение массы тела в пределах нормальных значений наблюдалось у 41,2% I и 33,3% II группы. Увеличение ИМТ было отмечено у 35,5% женщин с АГЭ и 33,3% при начальном РЭ. Неизменным в ходе наблюдения остался ИМТ у 23,5% пациенток I группы и 33,4% - II-й. При этом дисметаболические отклонения по лабораторным данным наблюдались в 20% случаев (7/35). Коррекция отклонений на фоне проведения подготовительной патогенетической терапии наблюдалась у 42,9% пациенток (3/7), что было продемонстрировано улучшением показателей метаболического статуса согласно ИМТ и лабораторным показателям.

Состояние после органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ оказывает значимое влияние на исходы наступивших после терапии беременностей, как в программах ВРТ, так и при планировании беременности естественным путем. В ходе научной работы нами был проведен анализ эффективности достижения беременности естественным путем у пациенток с АГЭ и начальным РЭ при наличии условий: сохранный овариальный резерв, проходимые маточные трубы, фертильная сперма партнера. Всего беременность естественным путем планировали 30 пациенток: 21 женщина после консервативного лечения АГЭ и 9 пациенток с начальным РЭ в анамнезе. ЧНБ при АГЭ в анамнезе составила 42,9% (9/21) и была несколько выше, чем при начальном РЭ в анамнезе - 33,3% (3/9) ($p = 0,63$). Роды произошли у 28,6% (6/21) пациенток с АГЭ и несколько реже у женщин с РЭ - 11,1% (1/9) ($p = 0,3$). Схожая картина частоты живорождения была продемонстрирована и в ряде других

исследований. Так, Herrera Cappelletti E. et al. (2022 г.) показали, что беременность после лечения РЭ заканчивается родами лишь у каждой пятой женщины - 20,5%. В исследовании Harrison R.F. et al. (2019 г.) частота живорождения не превышала 11,6%. При АГЭ в анамнезе в доношенном сроке были родоразрешены 55,6% (5/9) пациенток, у 11,1% (1/9) произошли преждевременные роды. При начальном РЭ в анамнезе одна беременность завершилась родами в доношенном сроке - 33,3% (1/3). Ранние репродуктивные потери несколько чаще наблюдались у пациенток с начальным РЭ - 66,7% (2/3), чем при АГЭ - 33,3% (3/9) (p = 0,31), и в обоих случаях встречались чаще, чем в популяции. Данные согласуются с полученными в работе De Rocco S. et al. (2022 г.), где доля ранних репродуктивных потерь у пациенток достигала 57,9%. В результате, к программе ЭКО, в виду неэффективности достижения беременности естественным путем, перешли 28,6% (6/21) пациенток с АГЭ в анамнезе, у 66,7% (4/6) из которых в итоге наступила беременность. Среди пациенток с начальным РЭ к достижению беременности в программе ЭКО перешли 33,3% (3/9) женщин, у 33,3% (1/3) из которых наступила беременность. Таким образом, при наличии АГЭ в анамнезе, планирование беременности естественным путем, при наличии условий, является возможным, учитывая ЧНБ, достигающую 42,9%, и достаточно высокую долю родов - 28,6%. При не наступлении беременности рекомендован переход к проведению программ ЭКО с целью сокращения времени наступления беременности и уменьшения рисков рецидива основного заболевания в виду длительного периода без консервативной терапии у пациенток. Harrison R.F. et al. (2019 г.) выявили, что вероятность рождения живого ребенка при РЭ несколько выше, если пациентки прибегают к участию в программах ВРТ. Мы также наблюдали, что при начальном РЭ в анамнезе частота родов несколько ниже и достигает всего 11,1%, что обусловливает целесообразность достижения беременности у данной категории пациенток в программах ЭКО с возможным проведением ПГТ.

Одним из основных критериев эффективности программ ЭКО является ЧНБ, а также частота деторождения, показывающая отношение числа рожденных детей

проживших 27 суток к общему числу переносов эмбрионов в полость матки. Согласно общемировой статистике, данный показатель не превышает 30-35%. В ходе научной работы мы провели анализ ЧНБ и частоты деторождения на стимулированный цикл и на ПЭ в нативных программах ЭКО. Также мы провели оценку эффективности переноса размороженных эмбрионов. По нашим данным, ЧНБ на стимулированный цикл в основных группах исследования оказалась значительно ниже среднепопуляционных значений и составила лишь 3,6% (5/138), в группе контроля данный показатель достигал 28,2% (11/39) (p = 0,001). Это связано с тем, что в контрольной группе было меньше сегментированных циклов – доля отмен ПЭ не превышала 20,5% (8/39). Среди всех программ ЭКО нативный перенос был произведен в 15,2% (21/138) программ, что связано, с высокой долей сегментированных циклов у пациенток исследуемых групп, достигающей 82%. ЧНБ на ПЭ в нативных циклах составила 23,8% (5/21). Обращает на себя внимание существенное отличие в частоте деторождения. В группе контроля показатель был равен 32,3% (10/31), что соответствует общемировым данным эффективности программ ВРТ и значительно превышает данные показатели у пациенток основных групп исследования - 10% (2/20) (p = 0,07). Данный факт наиболее вероятно ассоциирован с высокой долей ранних репродуктивных потерь у пациенток с патологией эндометрия в анамнезе, что также было отмечено Guo Y. et al. (2022 г.), в исследовании которых доля выкидышей на ранних сроках достигала 35%. Схожие данные по частоте живорождения у пациенток с РЭ продемонстрировали в своем исследовании Harrison R.F. et al. (2019 г.) - 11,6%. При этом авторы отметили, что в программах ВРТ частота беременностей, заканчивающихся родами несколько выше.

В ситуациях, когда у женщин имелись замороженные эмбрионы, осуществлялись процедуры ЭКО с последующим введением в матку размороженных эмбрионов. По результатам полученных данных ЧНБ в программах ЭКО-крио у пациенток после лечения АГЭ и начального РЭ не имела значимых отличий от среднепопуляционных значений. Было установлено, что

общая ЧНБ на ПЭ составила 42,7% (44/103). У женщин с АГЭ показатель соответствовал 43,1% (28/65), при наличии РЭ - 42,1% (16/38). Важно отметить, что результативность ПЭ в основных группах была несколько ниже по сравнению с контрольной группой пациенток с ТПФ, где ЧНБ составила 53,1% (17/32). Тем не менее высокие показатели ЧНБ сочетались с пониженной частотой деторождения, которая составила всего 18,5% (12/65) у пациенток с АГЭ и еще ниже была при начальном РЭ - 7,9% (3/38). Крайне важно, что суммарный показатель частоты деторождения при АГЭ и РЭ составил всего 14,6% (15/103). Данные результаты гораздо ниже общемировых показателей эффективности программ ВРТ. Для сравнения, в группе контроля данный показатель соответствовал 37,5% (12/32) (p = 0,001). По данным Gallos I.D. et al. (2012 г.), частота живорождений в исходе программ ВРТ после терапии РЭ может достигать 28%, но действительного не превышает общепопуляционных значений. Значительная доля наступивших беременностей была диагностирована, как неразвивающаяся: 43,8% (7/16) при РЭ и 28,6% (8/28) при АГЭ (p = 0,31). Самопроизвольные выкидыши также несколько чаще наблюдались у пациенток с начальным РЭ - 18,7% (3/16), при АГЭ потеря беременности на раннем сроке наблюдалась в 10,7% случаев (3/28) (p = 0,45). Доля наступления биохимических беременностей составила 10,7% случаев (3/28) у пациенток с АГЭ и 18,7% (3/16) у женщин с РЭ (p = 0,45). Анализ данных показал, что у пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе высока вероятность ранних репродуктивных потерь, что значительно снижает эффективность программ ЭКО, даже с учетом довольно высокой ЧНБ. Данные Song W. et al. (2023 г.) также демонстрируют, что ранние репродуктивные потери характерны для каждой третьей пациентки с РЭ в исходе программ ЭКО – 32,6%.

Пациенткам, участвовавшим в исследовании, было предложено проведение ПГТ эмбрионов для повышения эффективности программ ВРТ. Это должно было снизить количество переноса анеуплоидных эмбрионов как в позднем, так и в молодом репродуктивном возрасте, если пациентка желала провести данное обследование. ПГТ становится всё более популярным аспектом репродуктивных

технологий. По данным Doherty M.T. et al. (2020 г.) до 40 % протоколов ЭКО включают ПГТ эмбрионов. В программах ВРТ важно оценить качество эмбрионов микроскопически, чтобы выбрать лучшие образцы для дальнейшего применения в программах. Однако корреляция между морфологией и эуплоидностью не всегда точна. Анеуплоидии являются одной из основных причин неудачной имплантации и невынашивания беременности, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста (Mills A.M. et al., 2010). Нами было выявлено, что имеется тенденция к более высокой ЧНБ при переносе в полость матки эмбрионов после проведения ПГТ-А эмбрионов. Результаты подтверждают снижение доли здоровых эмбрионов с увеличением возраста пациентки. Количество эуплоидных эмбрионов было выше у женщин до 35 лет, независимо от состояния эндометрия: 82,4 % (14/17) при АГЭ и 65,2 % (15/23) при начальном РЭ (p = 0,23). В позднем репродуктивном возрасте доля эуплоидных эмбрионов была ниже в обеих группах исследованных пациенток. Так, при АГЭ в анамнезе, доля рекомендованных к переносу эмбрионов составила 40% (20/50), при РЭ она была несколько ниже - 30,8% (4/13) (p = 0,54). При анализе зависимости ЧНБ и частоты деторождения на ПЭ от проведения ПГТ-А была выявлена явная взаимосвязь. ЧНБ на ПЭ была незначительно выше после проведения ПГТ-А в обеих исследуемых группах. Анализ результатов генетического тестирования у пациенток после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ показывает, что доля эуплоидных эмбрионов снижается с возрастом, при этом зависимость от степени тяжести патологии эндометрия не выявлена. У пациенток старше 35 лет этот показатель составляет менее 30,8%, что указывает на необходимость применения ПГТ-А в программах ЭКО для этой возрастной группы. Обращает на себя внимание, что у пациенток моложе 35 лет доля эуплоидных эмбрионов выше и достигает 82,4%. Тем не менее определенный процент полученных эмбрионов даже в молодом репродуктивном возрасте содержит анэуплоидии, в связи с чем у женщин молодого репродуктивного возраста после лечения АГЭ и начального РЭ проведение ПГТ-А в программах ЭКО является целесообразным. Хотя нет статистически значимых различий в ЧНБ и показателе деторождения после переноса размороженных эмбрионов с

применением ПГТ-А и без него, всё же отмечается более высокая доля деторождения после переноса эуплоидных эмбрионов. По нашим данным суммарно частота деторождения у пациенток после консервативной терапии основного заболевания достигает 23,1% (6/26) после проведения ПГТ-А. Без генетической диагностики эмбрионов данный показатель составляет лишь 11,7% (9/77) (p = 0,15). В связи с чем рекомендуется проводить ПГТ на анеуплоидии независимо от возраста пациентки, с целью повышения эффективности программ ЭКО и снижения времени, затрачиваемого на достижение беременности с рождением здорового ребенка.

Результативность программ ЭКО была также проанализирована между пациентками с наличием и отсутствием метаболических отклонений, что определялось при повторной оценке метаболического статуса по основным антропометрическим и лабораторным показателям. Ряд исследований демонстрирует связь ЧНБ и исходов беременностей у пациенток с РЭ с величиной ИМТ. Так показано, что при ИМТ ≤28 кг/м2 наблюдаются более высокие показатели ЧНБ и живорождения (32,9% и 31,1% соответственно), чем при ИМТ >28 кг/м2 (28,4% и 23,0% соответственно) (Zhao S. et al., 2024). Chen J. et al. (2022 г.) показали, что успешно родили после терапии основного заболевания лишь 12,3% пациенток с ожирением и сопутствующим РЭ. Однако на сегодняшний недостаточно данных о значимости влияния на эффективность программ ВРТ лабораторных показателей метаболического статуса. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что ЧНБ на ПЭ в нативном цикле стимуляции при сочетанных отклонениях в углеводном и липидном профиле составила всего 16,7% (2/12), при отсутствии отклонений данный показатель достигал 33,3% (3/9) (p = 0,37). Близкие к статистически значимым отличия имел показатель частоты деторождения. Так у пациенток без отклонений в метаболическом статусе он составил 25% (2/8), при их наличии - 0% (0/12) (p = 0,07). Анализ результатов программ переноса размороженных эмбрионов выявил статистически значимые различия в частоте деторождения при наличии отклонений в метаболическом

статусе – 4,2% (2/48), тогда как при отсутствии данных нарушений показатель достигал 21,4% (9/42) (p = 0,01). При этом ЧНБ на перенос размороженных эмбрионов между данными пациентками значимо не отличалась, и даже была несколько выше при наличии отклонений в метаболическом статусе - 43,8% (21/48), чем при их отсутствии - 35,7% (15/42) (p = 0,44).

Столь выраженная разница в частоте деторождения и ЧНБ между пациентками в нашем исследовании была связана с высокой долей ранних репродуктивных потерь у женщин. Так, при наличии отклонений в показателях углеводного обмена ранние репродуктивные потери наблюдались в 80% (8/10) случаев, в то время как при отсутствии отклонений данный показатель составляет 20% (3/15) (p = 0,001). Такая же тенденция наблюдалась при наличии дислипидемии. Доля ранних репродуктивных потерь была несколько выше при нарушении метаболизма со стороны липидного профиля - 75% (6/8), при нормальных показателях потеря беременности на раннем сроке наблюдалась у 20% женщин (3/15), что также являлось достоверно значимой разницей (p = 0,01). Chen J. et al. (2022 г.) также отмечали высокую долю ранних репродуктивных потерь после терапии РЭ, однако зависимость данного показателя оценивалась только от факта наличия у женщин ожирения, без уточнения влияния отдельных показателей метаболического профиля. Обращает на себя внимание, что у пациенток с дислипидемией наблюдалась более низкая доля эмбрионов, рекомендованных к переносу. Показатель составил лишь 17,6% (3/17) при наличии нарушений в липидном профиле, при отсутствии - 46,2% (12/26) (p = 0,06), что подчеркивает необходимость корректировки нарушений жирового обмена у данной категории пациенток, начиная с прегравидарного этапа. При анализе результатов ПГТ у пациенток с сочетанными отклонениями в метаболическом статусе наблюдалась статистически достоверная разница в получении доли эуплоидных эмбрионов - 0% (0/8), чем при их отсутствии - 57,6% (19/33) (p = 0,001). Суммарно доля эуплоидных эмбрионов у пациенток с отклонениями в метаболическом статусе составила 31,7% (20/63), что значимо выше, чем при отсутствии данных отклонений (p=0,01) и,

несомненно, вносит значимый вклад в высокую долю ранних репродуктивных потерь и наступления биохимических беременностей.

Основываясь на результатах исследования, можно с уверенностью утверждать, что проведение ПГТ эмбрионов с использованием собственного генетического материала у женщин с анамнезом АГЭ и РЭ является абсолютно оправданным. Однако эта рекомендация применима не только к женщинам в позднем репродуктивном возрасте, но и к пациенткам моложе 35 лет. Данная рекомендация связана с тем, что высокая доля ранних репродуктивных потерь, а также сниженные показатели деторождения наблюдаются в обеих возрастных группах. Помимо этого, проведение ПГТ-А у женщин с наличием метаболических отклонений, планирующих сегментацию цикла, позволит изначально отобрать лишь здоровые эмбрионы для дальнейшего переноса, учитывая значимое снижение доли эуплоидных эмбрионов на фоне данных отклонений. Также ПГТ-А помогает снизить вероятность повторного возникновения АГЭ и РЭ, регулируя промежуток времени между завершением гормональной терапии и зачатием ребёнка. Стоит акцентировать внимание на более низких показателях частоты деторождения у пациенток с нарушениями в метаболическом статусе, независимо от плоидности эмбрионов, что свидетельствует о нецелесообразности эмбриотрансфера до нормализации показателей углеводного и жирового обмена.

Мы также изучили структуру осложнений, которые могут возникнуть во время беременности после ЭКО, у участниц исследования. Доля осложнений, наступивших после программ ЭКО беременностей, была ниже в группе контроля. Так, на долю ГСД у пациенток с ТПФ пришлось всего 4,5% (1/22), у той же пациентки наблюдалась патологическая прибавка массы тела - 4,5% (1/22). При АГЭ и РЭ ИЦН выявлено в 14,3% случаев (7/49), при ТПФ - ни у одной пациентки ($p = 0,06$). Данное различие также может быть связано с более высокой долей пациенток с ожирением в основных группах исследования. Важно подчеркнуть, что холестаз беременных был обнаружен только у тех пациенток, у которых в анамнезе был начальный РЭ - 5,6% (1/18, $p = 0,18$). Случай транзиторного тиреотоксикоза наблюдался только в I группе - 3.2% (1/31) ($p = 0,44$). Доля ИЦН

несколько выше была у пациенток с АГЭ - 19,4% (6/31), при РЭ данное осложнение было выявлено у 5,6% пациенток (1/18) (p = 0,18). Это может быть связано с более высокой долей пациенток с ожирением, в том числе морбидным, в группе женщин с АГЭ в анамнезе. Стоит также отметить, что в группе пациенток с метаболическими отклонениями значимо выше была доля развития ИЦН - 75% (3/4), чем при отсутствии данных нарушений - 16,7% (2/12) (p = 0,03), что также может быть объяснимо большей долей женщин с избыточной массой тела и ожирением, которым и сопутствовал метаболический синдром.

Подход к прегравидарной подготовке пациенток, безусловно, должен быть междисциплинарным и многокомпонентным. На настоящий момент к ведению пациенток с АГЭ и РЭ привлечены не только онкологи и гинекологи, но, безусловно, эндокринологи, диетологи, при необходимости коррекции поведенческих и пищевых привычек - психотерапевты. В данной когорте пациенток, наиболее актуальным остается вопрос эффективной тактики достижения беременности после органосохраняющего лечения основного заболевания, а также вынашивания наступившей беременности, с минимизацией сопутствующих рисков ранних репродуктивных потерь и осложнений перинатального периода. В контексте снижения риска рецидивов АГЭ и РЭ, а также повышения эффективности прегравидарной подготовки пациенток, ключевым моментом является борьба с ожирением и связанными с ним дисметаболическими нарушениями. В своем исследовании Zhang Y. et al. (2021 г.) демонстрируют, что снижение веса более чем на 5% существенно повышает вероятность наступления беременности и живорождения у женщин с патологией эндометрия и исходным избыточным весом и ожирением. Одним из ключевых моментов является коррекция инсулинорезистентности и дислипидемии, как краеугольных факторов патогенеза данных заболеваний. Ряд исследований делают упор на максимально быструю и эффективную коррекцию метаболических отклонений, затрагивая такие варианты, как бариатрическая и метаболическая хирургия. Так Machairiotis N. et al. (2024 г.) утверждают, что данные методы лечения могут сыграть ключевую роль в осуществлении профилактики рецидивов онкологических заболеваний,

ассоциированных с ожирением. Проведение бариатрической хирургии дает хорошие результаты по последним данным научных исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями, ассоциированными с ожирением согласно Aminian A. et al. (2022 г.). Особенно данный вариант коррекции избыточного веса может быть актуален у пациенток с неэффективностью консервативной метаболической терапии и неэффективными программами ВРТ, как один из эффективных и быстрых методов коррекции ожирения и метаболического синдрома. Важно отметить, что снижение и нормализация массы тела уменьшают влияние таких факторов риска развития рака эндометрия, как СД 2 типа, СПЯ, инсулинорезистентность и дислипидемия (Lindor N.M. et al., 2020). И конечно же, в первую очередь, пациенткам рекомендовано проведение ТМОЖ, со следованием рекомендациям по правильному питанию, ведением активного образа жизни, минимизацией стрессовых факторов, соблюдением режима труда и отдыха.

Подводя итоги, важно учесть, что женщины с историей АГЭ и раннего РЭ в анамнезе представляют собой особую группу при использовании методов ВРТ, зачатии и вынашивании беременности. В процессе подготовки к зачатию они проходят длительный курс гормональной терапии и подвергаются неоднократным внутриматочным манипуляциям. У женщин после консервативного лечения АГЭ и начального РЭ остается вероятность возобновления активности злокачественных процессов. Поэтому важно не только как можно скорее добиться наступления беременности после окончания курса гормональной терапии, но и предотвратить рецидив. У пациенток с некоррегированными нарушениями метаболического профиля, особенно при неудачных программах ВРТ на этом фоне, после междисциплинарного решения принятого совместно с онкологами и эндокринологам, возможно решение вопроса о пролонгировании патогенетической терапии метаболических нарушений до улучшения основных показателей метаболического синдрома с целью отсроченного планирования беременности. Поиск баланса между более длительным, при возможности, ожиданием и как можно более быстрым началом планирования беременности у пациенток с некоррегированными показателями метаболического статуса является крайне

важным моментом в принятии окончательного решения о тактике. Именно от данного решения зависит повышение эффективности усилий, направленных на реализацию репродуктивной функции пациенток и повышении качества жизни женщины.

ВЫВОДЫ

1) У пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе частота выявляемости нарушений метаболического статуса выше, чем в группе контроля. Значимо чаще выявляется инсулинорезистентность (45,2%, p <0,001), дислипидемия (65,4%, p <0,05), лептинрезистентность (48,1%, p=0,01). При этом показатели нарушений метаболического статуса достоверно чаще выявляются у пациенток после консервативного лечения АГЭ в анамнезе, чем при начальном РЭ (71,4%, p=0,001; 67,7%, p=0,01).

2) Частота деторождения у пациенток, прошедших лечение АГЭ и начального РЭ, значимо ниже, чем в контрольной группе и не превышает 14,6% (p=0,001), не смотря на достаточно высокую ЧНБ на ПЭ - 42,7%.

3) У пациенток с АГЭ и начальным РЭ частота деторождения ниже при наличии отклонений в метаболическом статусе – 4,2% (p=0,01), при этом ЧНБ остается сопоставимой при наличии и отсутствии данных нарушений (43,8%; 35,7%; p=0,44).

4) Наличие отклонений в метаболическом статусе влияет на успех вынашивания беременности у пациенток с АГЭ и начальным РЭ. Доля ранних репродуктивных потерь при наличии нарушений углеводного и липидного обмена достигает 80% (p <0,04).

5) У пациенток с АГЭ и начальным РЭ доля эуплоидных эмбрионов достоверно ниже при наличии нарушений углеводного и липидного обмена – 31,7% (p <0,01). Наблюдается тенденция к более высокой частоте деторождения после проведения ПГТ – 23,1%.

6) Проведение патогенетически обоснованной метаболической терапии с момента обращения пациентки и в ходе всего периода прегравидарной подготовки позволяет улучшить результаты программ ВРТ по показателям частоты деторождения и доле эуплоидных эмбрионов. В нативных циклах стимуляции наблюдается увеличение частоты деторождения на 25% (p=0,07). В

циклах переноса размороженных эмбрионов частота деторождения увеличивается на 17,2% (p=0,01). Доля эуплоидных эмбрионов возрастает на 25,9% (p=0,01).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного исследования нами был разработан алгоритм оптимальной прегравидарной подготовки пациенток после лечения АГЭ и начального РЭ в анамнезе:

1) Необходим междисциплинарный подход к ведению пациенток с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе, с обязательным привлечением, помимо онкологов, эндокринологов, диетологов и, при необходимости, психотерапевтов для коррекции нарушения поведенческих и пищевых привычек.

2) Пациенткам после консервативного лечения АГЭ и РЭ необходимо проводить ТМОЖ, включающую выполнение рекомендаций по питанию, ведению активного образа жизни, соблюдению режима труда и отдыха, уделению сну не менее 8 часов в сутки, минимизации стрессовых факторов, отказу от вредных привычек.

3) Необходимо проведение обследования пациенток с АГЭ и начальным РЭ на наличие маркеров метаболических нарушений, в том числе инсулинорезистентности и дислипидемии, независимо от индекса массы тела, учитывая высокую долю пациенток с нормальным или избыточным весом и сопутствующим наличием висцерального ожирения.

4) Проведение коррекции метаболических нарушений необходимо начинать с момента их выявления и продолжать в ходе всего прегравидарного периода, а также при наступлении беременности с проведением необходимой коррекции, с целью минимизации доли ранних репродуктивных потерь и увеличения частоты деторождения.

5) У пациенток после консервативного лечения АГЭ в анамнезе, при наличии условий и желании пациентки, возможно планирование беременности естественным путем в течение ограниченного периода времени. При неэффективности рекомендован переход к программе ЭКО с целью сокращения сроков наступления беременности и минимизации периода без гормональной терапии по поводу основного заболевания.

6) У пациенток с дисметаболическими нарушениями целесообразно проводить сегментацию циклов ЭКО с целью отсроченного ПЭ в полость матки после коррекции показателей метаболического профиля и при максимально благоприятных для вынашивания беременности условиях.

7) Пациенткам с АГЭ и начальным РЭ в анамнезе рекомендовано проведение ПГТ, независимо от репродуктивного возраста, с целью уменьшения количества неэффективных переносов эмбрионов и снижения доли ранних репродуктивных потерь.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

аГнРГ – агонисты гонадотропин-релизинг-гормона

АИТ – аутоимунный тиреоидит

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМГ – антимюллеров гормон

антГнРГ – антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона

апоА1 – аполипопротеин А1

апоВ – аполипопротеин В

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЕФ - восстановление естественной фертильности

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ВПР – врожденный порок развития

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза

ДГЭАС - дегидроэпиандростерона-сульфата (

ИКСИ – интрацитаплазматическое введение сперматозоида

ИМТ - индекс массы тела

ИСА – индекс связывания андрогенов

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КАФ – количество антральных фолликулов

КИО – контролируемая индукция овуляции

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащая внутриматочная система

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛС - лапароскопия

МНО – международное нормализованное отношение

МПР – менструально-подобная реакция

МФЯ – мультифолликулярные яичники

НГТ - нарушение гликемии натощак

НГЭ – наружно-генитальный эндометриоз

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ПГТ – предимплантационное генетическое тестирование

ПГТ-А – предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

ПИКСИ – физиологическое интрацитаплазматическое введение сперматозоида

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – перенос эмбриона

РДВ – раздельное диагностическое выскабливание

РЭ – рак эндометрия

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

СД – сахарный диабет

СПЯ - синдром поликистозных яичников

ТВП – трансвагинальная пункция

ТГ – триглицериды

ТМОЖ – терапевтическая модификация образа жизни

ТПФ - трубно-перитонеальный фактор

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковая диагностика

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЦОГ-2 - циклооксигеназа-2

ЧМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин

ЧНБ – частота наступления беременности

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

17 ОН-ПГ - 17-гидроксипрогестерон

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

CIS - carcinoma in situ

E2 - эстрадиол

EIN - endometrial intraepithelial neoplasia

ERα – эстрогеновый рецептор alpha

ERβ - эстрогеновый рецептор beta

GIN - glandular intraepithelial neoplasia

HbA1c – гликированный гемоглобин

LCHF – low carb high fat

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

MTRR - метионин-синтаза-редуктаза

PAI-I - активатор ингибитора плазминогена - 1

PR-A – прогестероновый рецептор типа А

PR-B – прогестероновый рецептор типа В

RW - реакция Вассермана

TNFα - фактор некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демография [Электронный ресурс]. - М.: Федеральная служба государственной статистики, 2022. - Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

2. Департамент по экономическим и социальным вопросам ООН: Отдел народонаселения [Электронный ресурс], 2024 - Режим доступа: https://countrymeters.info/ru/Russian_Federation

3. Европейская экономическая комиссия ООН [Электронный ресурс]. - М.: UNECE, 2021. - Электрон. дан. (1 таблица). - Режим доступа: https://w3.unece.org/PXWeb/ru/Table?IndicatorCode=26

4. Назаренко, Т.А. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. Руководство для врачей / Т.А. Назаренко, Г.Т. Сухих. – Москва, 2022. – 72 с.

5. Исупова, О.Г. ВРТ-современность в помощь традициям / О.Г. Исупова, А.В. Белянин, А.А. Гусарева // Демоскоп Weekly. – 2014. – С. 615–616.

6. Шварев, Е.Г. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.Р. Зоева, О.Г. Тишкова, О.Е. Зайцева, Ю.Ю. Уханова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. - 23(4). С. 35-43.

7. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239 с.

8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. - 252 с.

9. Мерабишвили, В. М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и

летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа) / В. М. Мерабишвили, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2023. - 69 (1). С. 55– 66.

10. Мерабишвили, В. М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа) / В. М. Мерабишвили, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. – 2023. - 69 (2). С. 227–237.

11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. - 214 с.

12. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. - 252 с

13. Мерабишвили, В.М. Коронавирусы и рак в России / В.М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. – 2022. - 68 (4). С. 381–392.

14. Bray, F. Cancer Incidence in Five Continents. / F. Bray, M. Colombet, L. Mery, M. Piñeros, A. Znaor, R. Zanetti, J. Ferlay. - Lyon, 2021. - Volume XI. IARC CancerBase. - №166.

15. Котова, Е.Г. Своевременное выявление и лечение злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин как резерв роста ожидаемой продолжительности жизни в Российской Федерации / Е.Г. Котова, Е.К. Папанова, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2023. - №29(6). - С. 6-11.

16. Шварев, Е.Г. Патология эндометрия и клинико-диагностическое значение гликоделина / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.Р. Зоева, О.Г. Тишкова, О.Е. Зайцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. - 23(2). С. 53-62.

17. Siegel, R. Cancer statistics, 2020 / R. Siegel, K. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2020. – 70(1). - 7-30.

18. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов / Е.М. Аксель, Н.Н. Виноградова // Онкогинекология. – 2019. – № 3. – С. 64-78.

19. Doherty, M.T. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / M.T. Doherty, O.B. Sanni, H.G. Coleman, C.R. Cardwell, W.G. McCluggage, D. Quinn, J. Wylie, U.C. McMenamin // PLoS One. – 2020. – 28. - 15:4:e0232231.

20. Doherty, M.T. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / M.T. Doherty, O.B. Sanni, H.G. Coleman, C.R. Cardwell, W.G. McCluggage, D. Quinn, J. Wylie, Ú.C. McMenamin // PLoS One. – 2020. - Apr 28. - 15(4). - e0232231.

21. Crosbie, E.J. Endometrial cancer / E.J. Crosbie, S.J. Kitson, J.N. McAlpine, A. Mukhopadhyay, M.E. Powell, N. Singh // Lancet. – 2022. - Apr 9. - 399(10333). - 1412-1428.

22. Mills, A.M. Endometrial hyperplasia / A.M. Mills, T.A. Longracre // Semin Diagn Pathol. – 2010. – 27(4). - 199-214.

23. Jin, Y. J. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study / Y. J. Jin, O. H. B. L. Sung, K. Kidong, B. K. Yong, H. P. Sung, Y. C. Hwa // PLoS One. – 2020. – 15(12). - e0243064.

24. Сабанцев, М.А. Гиперплазия эндометрия без атипии и с атипией / М.А. Сабанцев, С.В. Шрамко, В.Г. Левченко, О.В. Волков, Т.В. Третьякова // Гинекология. – 2021. – 23(1). – С. 18-24.

25. Биштави, А. Х. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия / А. Х. Биштави, О. А. Горных, В. Н. Гулиева, Н. Г. Чиковани, Х. Т. Гоголадзе, А. Ю. Костин, А. Е. Иванов, А. М. Чабров, А. Г. Солопова, Ю. Ю. Табакман, И. Б. Манухин // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. №3-4.

26. Masjeed, N.M.A. Immunohistochemical Study of ER, PR, Ki67 and p53 in endometrial hyperplasias and endometrial carcinomas / N.M.A. Masjeed, S.G.S. Khandeparkar, A.R. Joshi, M.M. Kulkarni, N. Pandya // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2017. - 11(8). - 31-34.

27. Kurman, R.J. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170patients / R.J. Kurman, P.F. Kaminski, H.J. Norris // Cancer. – 1985. - 56 (2). - 403-12.

28. Lacey, J.V. Jr. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan / J.V. Jr. Lacey, O.B. Ioffe, B.M. Ronnett // Br J Cancer. – 2008. - 98 (1). - 45-53.

29. Lacey, J.V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J.V. Jr. Lacey, V.M. Chia // Maturitas. – 2009. - 63 (1). - 39-44.

30. Gallos, I.D. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study / I.D. Gallos, J. Devey, R. Ganesan, J.K. Gupta // Gynecol Oncol. – 2013. - 130 (1). - 58-63.

31. Lindor, N.M. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review / N.M. Lindor, G.M. Petersen, D.W. Hadley // JAMA. – 200. - 296 (12). - 1507-17.

32. Махина, Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах / Е.В. Махина, А.К. Пичигина, Е.В. Колдышева, О.П. Молодых, Е.Л. Лушникова // Фундаментальные исследования. – 2014. - 10(2). С. 420-427.

33. Reed, S.D. Incidence of endometrial hyperplasia / S.D. Reed, K.M. Newton, W.L. Clinton // Am J Obstet Gynecol. – 2009. - 200 (6). - 678-6.

34. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J.J. Kim, D.M. Benbrook, A. Dwivedi, R. Rai // Journal of Gynecologic Oncology. – 2016. - 27(1). 8-15.

35. Park, J.C. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome / J.C. Park, S.Y. Lim, T.K. Jang // Clin Exp Reprod Med. – 2011. - 38 (1). - 42-6.

36. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клиникоморфологические аспекты, прогностические критерии развития,

дифференцированный подход к лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Шешукова Наталия Алексеевна. - М., 2012. – 51 с.

37. Bokhman, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma / J.V. Bokhman // Gynecol Oncol. – 1983. – Feb. - 15(1). - 10-7.

38. Hertig, A.T. Genesis of endometrial carcinoma; study of prior biopsies / A.T. Hertig, S.C. Sommers // Cancer. – 1949. - 2 (6). 946-56.

39. Gusberg, S.B. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage o carcinoma of the endometrium / S.B. Gusberg, A.L. Kaplan // Am J Obstet Gynecol. – 1963. – 87. - 662-78.

40. Vellios, F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma / F. Vellios // Pathol Annu. – 1972. - №7. - 201-29.

41. Hendrickson, M.R. Surgical pathology of the uterine corpus / M.R. Hendrickson, R.L. Kempson // Major Probl Pathol. – 1979. – 12(1). - 580.

42. Ruffolo, E.H. Glandular intraepithelial neo-plasia (GIN) - a unifying concept of the precursors of endometrial ade-nocarcinoma / E.H. Ruffolo, D. Cavanagh, D.E. Marsden // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 1983. - 23 (4). - 220-5.

43. Poulsen, H.E. Histological Typing of Female Genital Tract Tumors / H.E. Poulsen, C.W. Taylor, L.H. Sobin // Geneva: World Health Organization, 1975.

44. Scully, R.E. Histological Typing of Female genital Tract Tumors / R.E. Scully, T.A. Bonfiglio, R.J. Kurman // 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.

45. Hanby, A.M. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs / A.M. Hanby, C. Walker, F.A. Tavassoli, P. Devilee // WHO Classification of Tumours series. Volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Res. - 2004. – 6 (133).

46. Коган, Е.А. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия / Е.А. Коган // Архив патологии. – 2007. – №6. С. 21-24.

47. Emons, G. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO classification of endometrial hyperplasias / G. Emons, M.W. Beckmann, D. Schmidt, P. Mallmann // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 2015. - 75(2). - 135-136.

48. Kurman, R.J. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition [Электронный ресурс] / R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. - 2014. – Режим доступа: http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1 jsp?cod-lan=1&codcol=70&codcch=4006. Accessed: 02.05.2014.

49. Классификация опухолей матки ВОЗ. Справочная статья [Электронный ресурс] / Ю. Вираккоди, Дж. Яп, С. Хакинг и др. // Radiopaedia.org. – Режим доступа: https://doi.org/10.53347/rID-13099.

50. Mutter, G.L. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry / G.L. Mutter, J.P. Baak, C.P. Crum // J Pathol. – 2000. - 190 (4). - 462-9.

51. Mutter, G.L. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G.L. Mutter, R.J. Zaino, J.P. Baak // Int J Gynecol Pathol. – 2007. - 26 (2). - 103-14.

52. Travaglino, A. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria / A. Travaglino, A. Raffone, G. Saccone, A. Mollo, G. De Placido, L. Insabato, F. Zullo // Histopathology. – 2019. – Apr. - 74(5). - 676-687.

53. Baak, J.P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias / J.P. Baak, A. Ørbo, P.J. van Diest, M. Jiwa, P. de Bruin, M. Broeckaert, W. Snijders, P.J. Boodt, G. Fons, C. Burger, R.H. Verheijen, P.W. Houben, H.S. The, P. Kenemans // Am J Surg Pathol. – 2001. – Jul 25. - №7. - 930-5.

54. Mutter, G.L. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle / G.L. Mutter, M.C. Lin, J.T. Fitzgerald, J.B. Kum, C. Eng // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. - 85(6). - 2334-2338.

55. Шварев, Е.Г. Проблема эндометриального скрининга: в поиске решений / Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.Р. Зоева, О.Е. Зайцева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. - 24(2). С. 43-50.

56. Sanderson, P.A. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia / P.A. Sanderson, H.O. Critchley, A.R. Williams, M.J. Arends, P.T. Saunders // Hum Reprod Update. -2017. - Mar 1. - 23(2). - 232-254.

57. Shen, F. Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? / F. Shen, Y. Gao, J. Ding, Q. Chen // Oncotarget. – 2017. - Jan 3. - 8(1). - 506-511.

58. Gibson, D.A. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors / D.A. Gibson, P.T. Saunders // Mol Cell Endocrinol. – 2012. - Jan 30. - 348(2). - 361-72.

59. Чистякова, Г.Н. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы) / Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина, И.И. Ремизова // Проблемы репродукции. – 2018. – 24(5). – С. 53-57.

60. Huang, G.S. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma / G.S. Huang, R.C. Arend, M. Li, M.J. Gunter, L.G. Chiu, S.B. Horwitz, G.L. // Goldberg American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2009. - 200(4). - 457.e1-457.e5.

61. Прилепская, В.Н. Перименопауза и гормоны / В.Н. Прилепская // Проблемы репродукции. 2009. - Специальный выпуск. С.207-210.

62. Chakravarty, D. Estrogen receptor beta (ERbeta) in endometrial simple hyperplasia and endometrioid carcinoma / D. Chakravarty, R. Srinivasan, S. Ghosh, A. Rajwanshi, S. Gopalan // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2008. – Dec 16. -№6. - 535-42.

63. Collins, F. Expression of oestrogen receptors, ERalpha, ERbeta, and ERbeta variants, in endometrial cancers and evidence that prostaglandin F may play a role in regulating expression of ERalpha / F. Collins, S. MacPherson, P. Brown, V. Bombail, A.R. Williams, R.A. Anderson, H.N. Jabbour, P.T. Saunders // BMC Cancer. – 2009. - Sep 16. – 9. - 330.

64. Diep, C.H. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes / C.H. Diep, H. Ahrendt, C.A. Lange // Steroids. – 2016. – Oct. – 114. - 48-58.

65. Tangen, I.L. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions / I.L. Tangen, H.M. Werner, A.

Berg, M.K. Halle, K. Kusonmano, J. Trovik, E.A. Hoivik, G.B. Mills, C. Krakstad, H.B. Salvesen // Eur J Cancer. – 2014. – Nov. - 50(17). -3003-10.

66. Галлос, И.Д. Рекомендации RCOG Green-top: Лечение гиперплазии эндометрия [Электронный ресурс] / И.Д. Галлос, М. Алаззам, Т. Кларк, Р. Фарадж, А. Розенталь, П. Смит, Дж. Гупта. - 2016. – Режим доступа: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-topguidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.

67. Kandoth, C. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma / C. Kandoth, N. Schultz, A.D. Cherniack, R. Akbani, Y. Liu, H. Shen, A.G. Robertson, I. Pashtan, R. Shen, C.C. Benz, C. Yau, P.W. Laird, L. Ding, W. Zhang, G.B. Mills, R. Kucherlapati, E.R. Mardis, D.A. Levine // Nature. – 2013. - May 2. - 497(7447). - 67-73.

68. Kim, J.J. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer / J.J. Kim, T. Kurita, S.E. Bulun // Endocrine Reviews. -2013. - 34(1). 130-162.

69. Ferenczi, A. In: Gynecology according to Emil Nowak / A. Ferenczi, M.M. Gelfand. J. Bereka, I. Adashi, P. Hillard // M.: Practice, 2002. 267.

70. Armstrong, A.J. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A.J. Armstrong, W.W. Hurd, S. Elguero // J Minim Invasive Gynecol. – 2012. - 19 (5). - 562-71.

71. Bergeron, C. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endomet-rial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens / C. Bergeron, F.F. Nogales, M. Masseroli // Am J Surg Pathol. – 1999. - 23 (9). -1102-8.

72. Jovanovic, A.S. 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 Res. – 1996. - Apr 15. - 56(8). - 1917-21.

73. Мерабишвили, В. М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями

(однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Влияние пандемии коронавируса (популяционное исследование). Материалы конгресса. / В. М. Мерабишвили // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т.13. – С. 85–96.

74. Li, W. Etiological relationship between lipid metabolism and endometrial carcinoma / W. Li, Y. Xu, X. Zeng, J. Tan, Y. Wang, H. Wu, M. Li, C. Yi // Lipids Health Dis. – 2023. - Aug 4. - 22(1). - 116.

75. McDonald, M.E. Endometrial Cancer: Obesity, Genetics, and Targeted Agents / M.E. McDonald, D.P. Bender // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2019. - Mar. - 46(1). – 89-105.

76. Jie, Z. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments / Z. Jie, H. Yongting, Z. Yanan, C. Dongmei, F. Tingfeng, D. Miao // BMC Womens Health. – 2021. – 21(1). - 312.

77. Роткина, И.Е. Гиперпластические процессы и предрак эндометрия / И.Е. Роткина. - Новокузнецк, 1993.

78. Machairiotis, N. The Effectiveness of Metabolic Bariatric Surgery in Preventing Gynecologic Cancer - from Pathophysiology to Clinical Outcomes / N. Machairiotis, A.G. Pantelis, A. Potiris, T. Karampitsakos, P. Drakakis, E. Drakaki, P. Oikonomou, C. Nikolaou, D. Matthaios, C. Charalampidis, A. Ioannidis, P. Zarogoulidis, S. Sofoklis // J Cancer. – 2024. - Jan 1. - 15(4). - 1077-1092.

79. Patel, A.V. Excess body fatness and cancer risk: a summary of the epidemiologic evidence / A.V. Patel, K.S. Patel, L.R. Teras // Surg Obes Relat Dis. - 2023. – Jul. - 19(7). - 742-745.

80. Chan, D.S.M. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies / D.S.M. Chan, A.R. Vieira, D. Aune, E.V. Bandera, D.C. Greenwood, A. McTiernan, D. Navarro Rosenblatt, I. Thune, R. Vieira, T. Norat // Ann Oncol. – 2014. – Oct. - 25(10). -1901-1914.

81. Shi, X. Role of body mass index and weight change in the risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies / X. Shi, G. Deng, H. Wen, A.

Lin, H. Wang, L. Zhu, W. Mou, Z. Liu, X. Li, J. Zhang, Q. Cheng, P. Luo // J Glob Health. – 2024. - Mar 29. - 14:04067.

82. Kokts-Porietis, R.L. Obesity and mortality among endometrial cancer survivors: A systematic review and meta-analysis / R.L. Kokts-Porietis, S. Elmrayed, D.R. Brenner, C.M. Friedenreich // Obes Rev. – 2021. - Dec. - 22(12). - 13337.

83. Wise, M.R. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas, M. Showell, N. Wong, S. Lensen, C.M. Farquhar // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Jun. - 214(6). - 689.

84. Matsuo, K. Weight Change Pattern and Survival Outcome of Women with Endometrial Cancer / K. Matsuo, A. Moeini, S.S. Cahoon, H. Machida, M.A. Ciccone, B.H. Grubbs, L.I. Muderspach // Ann Surg Oncol. – 2016. – Sep. - 23(9). - 2988-97.

85. Epplein, M. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein, S.D. Reed, L.F. Voigt // Am J Epidemiol. – 2008. - 168 (6). - 563-70.

86. Aune, D. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, D.A. Navarro Rosenblatt, D.S. Chan, S. Vingeliene, L. Abar, A.R. Vieira, D.C. Greenwood, E.V. Bandera, T. Norat // Ann Oncol. – 2015. – Aug. - 26(8). - 1635-48.

87. Huang, P. Glucose metabolic reprogramming and its therapeutic potential in obesity-associated endometrial cancer / P. Huang, X. Fan, H. Yu, K. Zhang, H. Li, Y. Wang, F. Xue // J Transl Med. – 2023. - Feb 7. - 21(1). - 94.

88. Trabert, B. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database / B. Trabert, N. Wentzensen, A.S. Felix, H.P. Yang, M.E. Sherman, L.A. // Brinton Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2015. - Jan. - 24(1). - 261-7.

89. Qiang, Y. Metabolic risk score as a predictor in a nomogram for assessing myometrial invasion for endometrial cancer / Y. Qiang, Q. Zhang, L. Dong // Oncol Lett. – 2023. - Feb 6. - 25(3). - 114.

90. Wang, L. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Wang, Z.H. Du, J.M. Qiao, S. Gao // Aging (Albany NY). – 2020. - May 22. - 12(10). - 9825-9839.

91. Kokts-Porietis, R.L. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival / R.L. Kokts-Porietis, J. McNeil, G. Nelson, K.S. Courneya, L.S. Cook, C.M. Friedenreich // Gynecol Oncol. – 2020. – Sep. - 158(3). - 727-733.

92. Ding, S. The Impact of Hormonal Imbalances Associated with Obesity on the Incidence of Endometrial Cancer in Postmenopausal Women / S. Ding, C.O. Madu, Y. Lu // J Cancer. – 2020. - Jul 11. - 11(18). - 5456-5465.

93. Kaye, S.A. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women / S.A. Kaye, A.R. Folsom, J.T. Soler // Int J Epidemiol. – 1991. - 20 (1). - 151-6.

94. Пономаренко, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов / И.В. Пономаренко, А.В. Полоников, М.И. Чурносов // Акушерство и гинекология. – 2019. – №1. - 13-8.

95. Burzawa, J.K. Prospective evaluation of insulin resistance among endometrial cancer patients / J.K. Burzawa, K.M. Schmeler, P.T. Soliman, L.A. Meyer, M.W. Bevers, T.L. Pustilnik, M.L. Anderson, L.M. Ramondetta, G. Tortolero-Luna, D.L. Urbauer, S. Chang, D.M. Gershenson, J. Brown, K.H. Lu // Am J Obstet Gynecol. – 2011. - Apr. - 204(4). - 355.e1-7.

96. Hernandez, A.V. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis / A.V. Hernandez, V. Pasupuleti, V.A. Benites-Zapata, P. Thota, A. Deshpande, F.R. Perez-Lopez // Eur J Cancer. – 2015. – Dec. - 51(18). - 2747-58.

97. Teng, F. High serum Androgen and Insulin concentrations increase the tendency of Endometrial Carcinoma / F. Teng, X. Ma, X. Yu, Y. Yan, J. Zhao, J. Gao, C. Gao, Y. Wang, W. Tian, F. Xue // J Cancer. – 2020. - Jul 25. - 11(19). - 5656-5664.

98. Lv, Q.Y. Increased TET1 Expression in Inflammatory Microenvironment of Hyperinsulinemia Enhances the Response of Endometrial Cancer to Estrogen by Epigenetic Modulation of GPER / Q.Y. Lv, B.Y. Xie, B.Y. Yang, C.C. Ning, W.W. Shan,

C. Gu, X.Z. Luo, X.J. Chen, Z.B. Zhang, Y.J. Feng // J Cancer. – 2017. - Mar 12. - 8(5). - 894-902.

99. Liao, C. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Liao, D. Zhang, C. Mungo, D.A. Tompkins, A.M. Zeidan // Gynecol Oncol. – 2014. – Oct. - 135(1). - 163-71.

100. Luo, Y.Z. Pretreatment triglycerides-to-high density lipoprotein cholesterol ratio in postmenopausal women with endometrial cancer / Y.Z. Luo, Z. Yang, Y.L. Qiu, X.H. Li, L.Q. Qin, Q.S. Su, W.N. Mo // Kaohsiung J Med Sci. – 2019. – May. - 35(5). 303-309.

101. Seth, D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study / D. Seth, H. Garmo, A. Wigertz, L. Holmberg, N. Hammar, I. Jungner, M. Lambe, G. Walldius, M. Van Hemelrijck // Int J Mol Epidemiol Genet. – 2012. -May 15. - 3(2). -122-33.

102. Zhang, Y. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer / Y. Zhang, L. Liu, C. Li, H. Ai // Cancer Biomark. – 2014. - 14(5). - 353-9.

103. Słabuszewska-Jóźwiak, A. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer / A. Słabuszewska-Jóźwiak, A. Lukaszuk, M. Janicka-Kośnik, A. Wdowiak, G. Jakiel // Int J Mol Sci. – 2022. - May 10. - 23(10). - 5307.

104. Lee, C.H. Obesity, adipokines and cancer: an update / C.H. Lee, Y.C. Woo, Y. Wang, C.Y. Yeung, A. Xu, K.S. Lam // Clin Endocrinol (Oxf). – 2015. – Aug. - 83(2). -147-56.

105. Pérez-Pérez, A. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa / A. Pérez-Pérez, F. Sánchez-Jiménez, T. Vilariño-García, V. Sánchez-Margalet // Int J Mol Sci. – 2020. - Aug 16. - 21(16). - 5887.

106. Daley-Brown, D. Leptin-induced Notch and IL-1 signaling crosstalk in endometrial adenocarcinoma is associated with invasiveness and chemoresistance / D. Daley-Brown, A. Harbuzariu, A.A. Kurian, G. Oprea-Ilies, R.R. Gonzalez-Perez // World J Clin Oncol. – 2019. - Jun 24. - 10(6). - 222-233.

107. Chistyakova, G.N. Local immunity status and apoptosis reactions in endometrium of women with a history of non-developing pregnancy / G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, O.A. Melkozerova, D.V. Pogorelko, I.V. Dankova, A.V. Esareva // Annals of Clinical and Laboratory Research. – 2018. - June 1. - 5(3). - 198.

108. Vaskivuo, T.E. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NFkappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma / T.E. Vaskivuo, F. Stenbäck, J.S. Tapanainen // Cancer. – 2002. - 95(7). - 1463-1471.

109. Жданов, А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов и гиперплазия эндометрия / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давыдова, Т.В. Слукина, Г.Е. Чернуха, Т.Е. Самойлова, В.П. Сметник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. - 136(3). С. 309-311.

110. Tabibzadeh, S. Regulation of TNF-alpha mRNA expression in endometrial cells by TNF-alpha and by oestrogen withdrawal / S. Tabibzadeh, P.G. Satyaswaroop, M. von Wolff, T. Strowitzki // Molecular Human Reproduction. – 1999. – №5. - 1141-1149.

111. Salama, S.A. Effect of tumor necrosis factor-alpha on estrogen metabolism and endometrial cells: potential physiological and pathological relevance / S.A. Salama, M.W. Kamel, C.R. az-Arrastia, X. Xu, T.D. Veenstra, S. Salih, S.K. Botting, R. Kumar // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. - 94(1). - 285-293.

112. Bruchim, I. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches / I. Bruchim, R. Sarfstein, H. Werner // Frontiers in Endocrinology. – 2014. – №5. 76-82.

113. Li, M. Prognostic and Clinical Significance of Cyclooxygenase-2 Overexpression in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis / M. Li, M. Li, Y. Wei, H. Xu // Front Oncol. – 2020. - Aug 6. – 10. - 1202.

114. Erkanli, S. COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma / S. Erkanli, F. Bolat, F. Kayaselcuk, B. Demirhan, E. Kuscu // Gynecol Oncol. – 2007. – Feb. - 104(2). - 320-5.

115. Kalkan, H.E. The usefulness of p16 and COX-2 expression on the prediction of progression to endometrial cancer / H.E. Kalkan, L. Akman, G. Serin, M.C. Terek, O. Zekioglu, A.A. Ozsaran // Histol Histopathol. – 2024. – May. - 39(5). - 565-571.

116. Pati, S. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management / S. Pati, W. Irfan, A. Jameel, S. Ahmed, R.K. Shahid // Cancers (Basel). – 2023. - Jan 12. - 15(2). - 485.

117. Li, X. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Increase the Risk of Relapse For Fertility Preserving Treatment in Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer Patients / X. Li, Y. Fan, J. Wang, R. Zhou, L. Tian, Y. Wang, J. Wang // Front Oncol. – 2021. - Nov 30. – 11. - 744689.

118. Aminian, A. Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality in Adults With Obesity / A. Aminian, R. Wilson, A. Al-Kurd, C. Tu, A. Milinovich, M. Kroh, R.J. Rosenthal, S.A. Brethauer, P.R. Schauer, M.W. Kattan, J.C. Brown, N.A. Berger, J. Abraham, S.E. Nissen // JAMA. – 2022. - Jun 28. -327(24). - 2423-2433.

119. Данные РОССТАТ (Численность населения по полу по субъектам Российской Федерации на 1 января 2024 года) [Электронный ресурс]. - 2024. - Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781

120. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению": [зарегистрировано в Минюсте России 19.10.2020 N 60457]. – 2021. – 93 с.

121. Yang, T. Lipid metabolism and endometrial receptivity / T. Yang, J. Zhao, F. Liu, Y. Li // Hum Reprod Update. – 2022. - Nov 2. - 28(6). - 858-889.

122. Gonnella, F. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility / F. Gonnella, F. Konstantinidou, M. Donato, D.M.P. Gatta, A. Peserico, B. Barboni, L. Stuppia, W.B. Nothnick, V. Gatta // Int J Mol Sci. – 2024. - Jun 22. - 25(13). - 6855.

123. Chang, H. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis / H.

Chang, L. Xie, H. Ge, Q. Wu, Y. Wen, D. Zhang, Y. Zhang, H. Ma, J. Gao, C.C. Wang, E. Stener-Victorin, E.H. Ng, X. Wu // Reprod Biomed Online. – 2019. – Jun. - 38(6). - 990-998.

124. Harrison, R.F. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia / R.F. Harrison, W. He, S. Fu, H. Zhao, C.C. Sun, R.S. Suidan, T.L. Woodard, J.A. Rauh-Hain, S.N. Westin, S.H. Giordano, L.A. Meyer // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Nov. - 221(5). - 474.

125. Herrera Cappelletti, E. Chances of pregnancy and live birth among women undergoing conservative management of early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis / E. Herrera Cappelletti, J. Humann, R. Torrejón, P. Gambadauro // Hum Reprod Update. – 2022. - Feb 28. - 28(2). - 282-295.

126. Gallos, I.D. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I.D. Gallos, J. Yap, M. Rajkhowa, D.M. Luesley, A. Coomarasamy, J.K. Gupta // Am J Obstet Gynecol. – 2012. – Oct. - 207(4). - 266.

127. De Rocco, S. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / S. De Rocco, D. Buca, L. Oronzii, M. Petrillo, F. Fanfani, L. Nappi, M. Liberati, F. D'Antonio, G. Scambia, M. Leombroni, M. Dessole, A. Lucidi // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2022. – Jun. – 273. - 90-97.

128. Song, W. The impact of previous conservative treatment of atypical hyperplasia on pregnancy outcomes after IVF/ICSI-embryo transfer: a propensity score-matched retrospective cohort study / W. Song, C. Li, T. Wu, Z. Wang, Y. Dang, L. Ding, Y. Qin // Hum Reprod. – 2023. - Dec 4. - 38(12). - 2447-2455.

129. Guo, Y. Analysis of IVF/ICSI outcomes in infertile women with early-stage endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia after conservative treatment / Y. Guo, X. Zong, H. Li, J. Qiao // J Assist Reprod Genet. – 2022. – Jul. - 39(7). - 1643-1651.

130. Zhao, S. Oncological and reproductive outcomes of endometrial atypical hyperplasia and endometrial cancer patients undergoing conservative therapy with hysteroscopic resection: A systematic review and meta-analysis / S. Zhao, J. Zhang, Y. Yan, L. Tian, L. Chen, X. Zheng, Y. Sun, W. Tian, F. Xue, Y. Wang // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2024. – Aug. -103(8). -1498-1512.

131. Chen, J. Fertility-Sparing Treatment for Endometrial Cancer or Atypical Endometrial Hyperplasia Patients With Obesity / J. Chen, D. Cao, J. Yang, M. Yu, H. Zhou, N. Cheng, J. Wang, Y. Zhang, P. Peng, K. Shen // Front Oncol. – 2022. - Feb 18. - 12:812346.

132. Zhang, Y. Weight Loss Improves Pregnancy and Livebirth Outcomes in Young Women with Early-Stage Endometrial Cancer and Atypical Hyperplasia / Y. Zhang, D. Li, Q. Yan, X. Song, W. Tian, Y. Wang, F. Teng, L. Wei, J. Wang, H. Zhang, F. Xue // Cancer Manag Res. – 2021. - Jul 14. – (13). - 5711-5722.