ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАЛТРУКОВА АЛЕКСАНДРА НИКОЛАЕВНА

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА И ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

14.01.12 – онкология
14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Берштейн Л.М.
доктор медицинских наук, профессор
Берлев И. В.

Санкт-Петербург – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….. 4

Глава 1. Эпидемиология, классификация, факторы риска и вопросы патогенеза рака эндометрия (Обзор литературы)…..…….. 12

1.1. Распространенность заболеваемости раком эндометрия…….. 12

1.2. Классификации рака эндометрия и представление о его вариантах……... 15

1.3. Факторы риска…… 20

1.4. Патогенез рака эндометрия……... 23

Глава 2. Материалы и методы исследования…… 35

2.1. Антропометрические показатели …… 38

2.2. Гормонально-метаболические показатели ……. 39

2.3. Оценка гемодинамических показателей ……. 43

2.4. Оценка репродуктивного анамнеза ……. 43

2.5. Морфологические исследования ……. 44

2.6. Иммуногистохимические исследования ……. 48

2.7. Статистические методы анализа результатов ……... 51

Глава 3. Собственные результаты (сравнительная динамическая характеристика больных раком эндометрия и особенностей опухолевого процесса за последние полвека) ……. 54

3.1. Сравнительная оценка возраста больных и антропометрических показателей ……. 54

3.2. Сравнительная оценка гормонально-метаболических показателей ……. 65

3.2.1. Изменения липидного обмена ……. 65

3.2.2. Изменения углеводного обмена …….. 69

3.2.3. Изменения гормональных показателей …… 73

3.2.3.1. Изменения уровня инсулина в сыворотке крови …… 73
3.2.3.2. Изменения эстрадиолемии …… 82
3.2.4. Изменения артериального давления (как одного из критериев метаболического синдрома) …….. 84
3.3. Сравнительная оценка репродуктивного (гинекологического) статуса …….. 88
3.4. Сравнительная оценка стадии опухолевого процесса в момент установления диагноза ……. 94
3.5. Сравнительная оценка морфологических особенностей опухолей …….. 98
3.6. Сравнительная оценка данных иммуногистохимического исследования опухолевой ткани ……... 105
Глава 4. Обсуждение полученных результатов и заключение 111
Выводы 135
Практические рекомендации 136
Список литературы 138
Список сокращений 159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Изучение особенностей развития многих заболеваний показывает, что они постепенно изменяются на протяжении времени под действием не стоящих на месте факторов окружающей среды, социально-экономических условий, характера питания, условий проживания и пр. Процессы эволюционирования заболеваний часто взаимосвязаны между собой и отражают общие закономерности развития патологии, зная которые можно выявить группы риска, разработать меры профилактики и ранней диагностики болезней.

Многочисленные исследования рака эндометрия (РЭ) отечественными и зарубежными учеными показали, что факторами риска его развития являются некоторые показатели репродуктивной функции женщин, их образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме [12, 67, 94, 98, 134]. Однако, несмотря на накопившиеся данные по изучению этиологии, патогенеза, факторов риска и разработке методов профилактики, диагностики и лечения РЭ, частота заболеваемости этим опухолевым процессом заметно возрастает, в особенности с конца XX – начала XXI века [5, 6, 56, 78, 85, 106, 108, 169]. Более того, по прогнозам Международного агентства по изучению рака (МАИР) (проект GLOBOCAN) к 2020 году в мире заболеваемость РЭ увеличится на 21%, а в России – на 5 % [108], хотя по другим предположениям такие прогнозы могут и недооценивать выраженность намечающихся сдвигов.

Это дает повод предположить, что на рост заболеваемости могут влиять увеличивающаяся продолжительность жизни женского населения, изменение образа жизни и окружающей среды, а также постепенное изменение особенностей самого заболевания и страдающих им женщин.

Патогенез РЭ в течение многих лет связывали с состоянием эндокринной системы [11, 12, 22], что, в частности, позволило на основе

давно предполагавшейся роли эстрогенов выделить два его типа - эстрогенозависимый и эстрогенонезависимый, а потом учитывать и другие стороны проблемы [118, 170]. Однако, как показали дальнейшие исследования, различия между двумя типами РЭ часто размыты, что вызывает трудности в отнесении каждого конкретного случая к тому или иному типу, так как этим типам, как выяснилось, могут быть присущи и некоторые общие этиологические факторы [9, 58, 60, 167, 170]. Это делает необходимым поиск возможных новых зависимостей между антропометрическими, гормонально-метаболическими, репродуктивными особенностями женщин и морфологическими и иммуногистохимическими особенностями опухоли. Понимание этих особенностей и, в особенности, установление тенденций их изменения на протяжении длительного времени может позволить дать прогноз дальнейшего развития РЭ, усовершенствовать меры профилактики этого заболевания и, возможно, снизить уровень заболеваемости и смертности от него.

К настоящему времени сделано многое для понимания проблемы гетерогенности РЭ в целом. Накоплен огромный материал, систематизация и обобщение которого в конечном итоге позволяют ответить на многие вопросы, связанные с этиологией и патогенезом этой опухоли.

По мере накопления знаний с годами происходит сдвиг научного интереса в сторону базисных основ онкологии. Достижения в этой области позволили сформировать представление о том, что в основе предрасположенности к развитию карцином эндометрия могут лежать как гормонально-метаболические нарушения, так и повреждение эстрогенами и, главное, их метаболитами генетического аппарата клетки, и, не исключено, повышение чувствительности к воздействию канцерогенных факторов внешней среды, способных поддержать процесс малигнизации с подключением характерных для этого новообразования мутаций. В то же время, остается неясным, происходят ли, на самом деле, на протяжении

десятилетий такие изменения в картине заболевания (включая особенности опухолевой ткани и самих женщин с диагнозом «рак эндометрия»), которые, среди прочего, могли бы объяснить известное и уже упоминавшееся нарастание, особенно, с начала XXI века, его частоты, а, возможно, и формирование ряда ассоциированных и важных для клиники последствий.

Степень разработанности темы исследования. Изучению РЭ посвящены многочисленные работы, выполненные в разных странах и на разных континентах [4, 5, 6, 7, 11, 12, 22, 30, 38, 43, 46, 47, 55, 57, 58, 60, 61, 67, 75, 85, 86, 110, 129, 136, 148, 170 и др.]. Были установлены, дополнены и уточнены классификация, этиология, морфологические особенности, патогенез, факторы риска РЭ, а также разработаны методы диагностики и лечения этой опухоли. Тем не менее, причины роста заболеваемости РЭ в последние десятилетия остаются не до конца изученными, что и определяет актуальность выбранной темы исследования.

Цель исследования: На основании многокомпонентного анализа оценить динамику особенностей опухолевого процесса и гормонально-метаболических параметров у больных РЭ на протяжении длительного времени и сформулировать рекомендации по совершенствованию подходов к предупреждению и раннему выявлению заболевания.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи:**

1. Сравнить в динамическом плане антропометрические показатели и гормонально-метаболические особенности больных РЭ, лечившихся в 60-е – 90-е годы прошлого века и в начале XXI века в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ;
2. Изучить изменения (за отмеченный период времени) в гинекологическом анамнезе и репродуктивной функции больных РЭ;

3. Исследовать сдвиги в распределении РЭ по клиническим стадиям, представленности морфологических вариантов и степени дифференцировки опухоли за последние 50 лет по данным одного и того же профильного учреждения;
4. Сравнить иммуногистохимическим методом экспрессию онкосупрессора PTEN и онкобелка HER-2/neu в опухолевом материале от больных раком эндометрия, подвергшихся операции в период с 1965 по 2015 гг.;
5. Проанализировать возможные причины выявленных сдвигов в особенностях больных РЭ и клинико-морфологических характеристиках опухолевого процесса при этом злокачественном новообразовании.

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале дана сравнительная динамическая оценка особенностей эволюционирования РЭ (сдвигов в характеристиках опухолевого процесса и заболевающих женщин) на протяжении длительного периода времени (50 лет).

Выявлена динамика возрастных особенностей больных к моменту установления диагноза РЭ и продемонстрировано изменение за полувековой период некоторых характеризующих больных антропометрических показателей (увеличение роста и массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и соотношения ОТ/ОБ).

Установлены направления изменения за пять десятилетий показателей липидного и углеводного обмена, инсулинемии и эстрадиолемии. Показано увеличение с годами доли больных РЭ с признаками явного сахарного диабета.

Определены за тот же период времени тенденции изменения показателей, характеризующих репродуктивную функцию больных, –

снижение возраста прихода менархе, увеличение продолжительность периода между наступлением менопаузы и установлением диагноза РЭ, а также доли больных, имевших беременности и роды в сочетании с уменьшением числа родов в пересчете на одну пациентку на фоне увеличения числа абортов.

При детальном сравнительном динамическом анализе морфологических особенностей опухолей РЭ выявлена тенденция к нарастанию за пять прошедших десятилетий частоты встречаемости наиболее неблагоприятно протекающих серозных аденокарцином, особенно у больных старше 60 лет, а также более агрессивных низкодифференцированных эндометриоидных аденокарцином.

Установлено, что в опухолевом материале на протяжении полувека усилилась как экспрессия PTEN, так и в особенности HER-2/neu (как маркера менее благоприятного течения процесса).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволили получить новые знания и выявить некоторые закономерности эволюционирования РЭ и изменения отдельных показателей, характеризующих заболевающих им женщин, что позволяет экстраполировать эти сведения на возможные причины роста уровня заболеваемости. Полученные данные позволили сформулировать рекомендации по совершенствованию подходов к более раннему выявлению и предупреждению РЭ. В первую очередь, речь должна идти о предупреждении нарастания массы тела, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена (прежде всего, их трансформации в явный сахарный диабет на этапе нарушенной толерантности к глюкозе), что может - в случае сдерживания прибавки массы тела - приводить к ослаблению гиперэстрогенизации и должно сочетаться с дополнительными мерами по ее ограничению.

Положения, выносимые на защиту

1. Для изучаемого периода (от 60-х годов 20-го века до второго десятилетия 21-го века) характерно постепенное увеличение среднего возраста и индекса массы тела больных РЭ.

2. Среди исследованных гормонально-метаболических параметров к числу наиболее характерных изменений за тот же период времени следует отнести нарастание частоты инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и увеличение соотношения явный сахарный диабет/нарушенная толерантность к глюкозе.

3. Высокая частота бесплодия и низкое число беременностей и родов для современного поколения больных РЭ нехарактерны.

4. Рост частоты эндометриоидных карцином эндометрия за изучаемый хронологический период сочетается с увеличением доли серозных неэндометриоидных опухолей и усилением в ткани РЭ экспрессии онкобелка HER2/neu (в особенности, у больных старше 60 лет).

Апробация работы

Основные результаты работы представлены на:

- международной конференции: 19TH International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2015) (October 24 – 27.10.2015, Nice, France);

- межрегиональной научно-практической конференции «Достижения в изучении, диагностике и лечении новообразований эндометрия» (17 - 18 марта 2016, Санкт-Петербург);

- на российских конгрессах и конференциях: «II Петербургский онкологический форум «Белые ночи» (22 - 25 июня 2016, Санкт-Петербург); 2-я Всероссийская конференция по фундаментальной онкологии, 6-8 декабря 2016, Москва; «III Петербургский онкологический форум «Белые ночи» (22 - 25 июня 2017, Санкт-Петербург);

- XII всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии»(27–28 апреля 2017 г., г. Томск);

- заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» совместно с отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (30 марта 2017);

- научных конференциях научной лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (2014, 2015, 2016).

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в т.ч. в журналах, рекомендованных ВАК – 4, в зарубежной печати - 2.

Внедрение результатов исследования:

Материалы исследования внедрены:

- в практическую деятельность отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и отделения гинекологии (21-2) ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Акты внедрения от 16.10.2017 и от 27.09.2017);

- Благотворительного центра женского здоровья «Медицинское учреждение «Белая роза» (Санкт-Петербург) (Акт внедрения от 11.10.2017);

- в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии и кафедры онкологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Акты внедрения от 19.09.2017 и от 13.10.2017).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в участии на всех этапах проведения исследования, в том числе, в разработке его дизайна. Автором самостоятельно проведены анализ состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы, сбор исходных данных, их группировка, оценка и статистических анализ. Автором проводились выкопировка данных из первичной медицинской документации в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, подбор микропрепаратов (стекла и блоки) в патологоанатомическом отделении того же учреждения, обследование больных. Совместно с опытным морфологом (врач-патологоанатом Е.А. Туркевич) оценивались клинико-морфологические особенности опухоли и их динамика. Доля участия автора работы в сборе и статистической обработке, обобщении и анализе материалов исследования составляет 95 %.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 161 странице и иллюстрирована 20 рисунками и 46 таблицами. Библиографический указатель содержит 191 источник литературы, из которых 73 отечественных и 118 зарубежных авторов.

Глава 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность заболеваемости раком эндометрия

В настоящее время РЭ во многих странах занимает одно из лидирующих мест среди злокачественных новообразований женских половых органов [78, 85, 96, 102, 106, 108, 136].

Наиболее высокие его уровни отмечаются у жительниц Соединенных штатов Америки (США), Чехии, Литвы, Латвии, Канады, а наиболее низкие - в Омане, Алжире, Индии, Корее [93]. Ежегодно в США регистрируется более 60 тысяч новых случаев РЭ и около 10 тысяч женщин из общего числа болеющих этим опухолевым процессом погибает [169]. В Канаде в 2010 году было зарегистрировано 4,5 тысячи новых случаев заболевания и 790 случаев смерти от него [92]. Среди женщин Европы, имеющих онкологические заболевания, каждая двадцатая страдает РЭ. В Европейском Союзе им ежегодно заболевают около 81-82 тысяч женщин. По уровню смертности опухоль занимает седьмое место среди причин смертности от злокачественных новообразований в Западной Европе и составляет 1-2 % от всех смертей вследствие онкопатологии [39].

В России заболеваемость РЭ составляет 6 % от всех злокачественных новообразований у женщин и находится в пределах 11,7 – 12,5 на 100 тысяч населения. В странах Содружества независимых государств (СНГ) она колеблется от 4,4-5,7 в Киргизии и Армении до 12,5 в Казахстане на 100 тысяч населения [1].

В последние десятилетия наблюдается рост уровня РЭ [39, 56, 87, 170]. Так, по данным F.Amant et al., в начале XXI века ежегодно в мире РЭ заболевали от 142 до 150 тысяч женщин и примерно 42 тысячи больных, из

числа ранее выявленных, умирали от этой болезни [170]. В 2008 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в мире было зарегистрировано около 290 тысяч случаев впервые диагностированного РЭ, а в 2012 году уже более 320 тысяч; при этом общая численность больных с давностью заболевания до 5 лет превысила 1,2 миллиона [108, 109]. В Белоруссии заболеваемость РЭ увеличилась с 5,4 на 100 тыс. женщин в 1972 года до 23,7 в 2004 году, и с 1992 года данная патология стабильно занимает 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов [1, 14, 48].

В Российской Федерации с 1993 по 2015 год распространенность РЭ выросла с 71,4 до 166,3 случаев на 100 тысяч населения [45, 56], и эта опухоль сейчас занимает первое место в структуре онкогинекологической заболеваемости России (рисунок 1.1.).

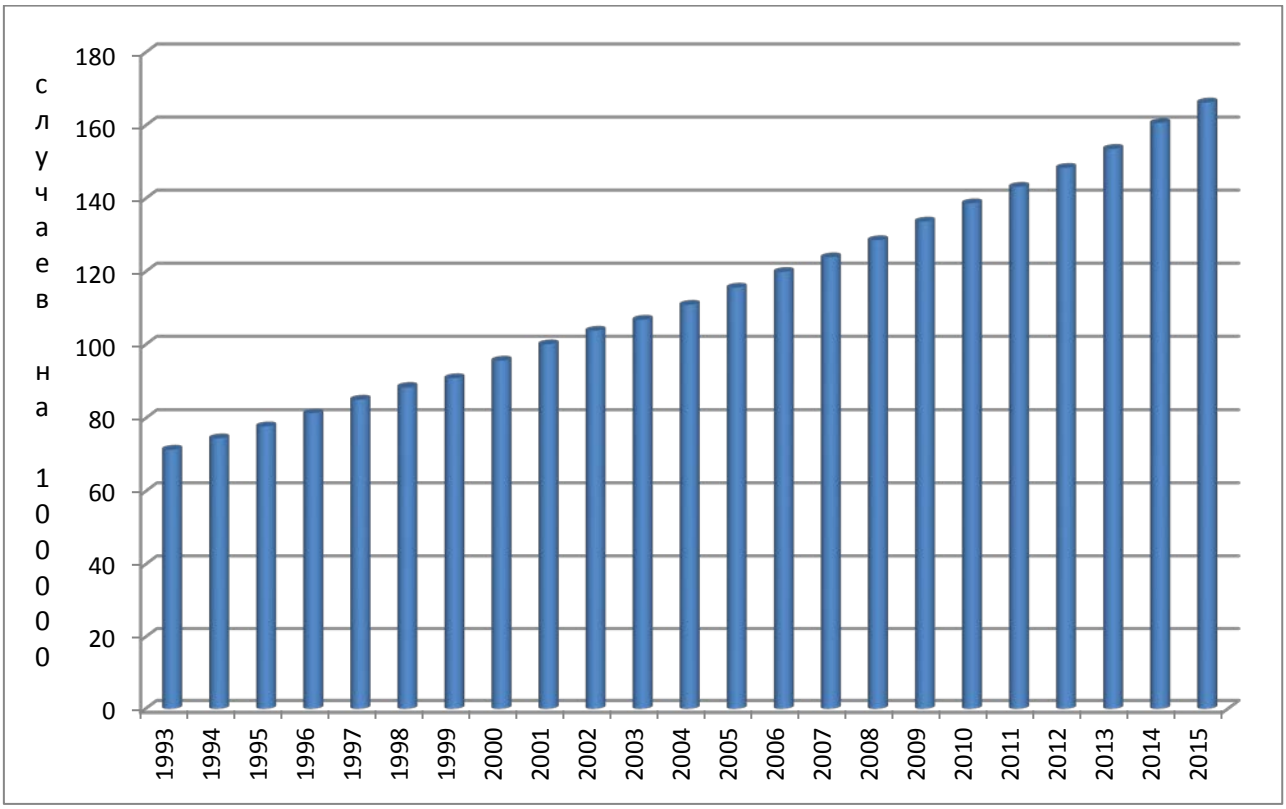

Рисунок 1.1. Динамика распространенности РЭ в Российской Федерации [45, 56]

В Москве в 1990 г. было зарегистрировано 20,9, в 1995 г. – 23,8, в 2000 г. – 24,8, а в 2005 г. 28,5 случаев РЭ на 100 тысяч женщин [58]. В Ленинграде (Санкт-Петербурге) с 1990 г. до 2011 г. стандартизованный показатель заболеваемости РЭ вырос с 12,1 до 14,9 случаев на 100 тысяч при условном годовом приросте 1,1 % [1, 37, 38], что соответствует росту заболеваемости в США по наблюдению SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) Национального Института Рака США [166].

В то же время, несмотря на высокую заболеваемость РЭ, благодаря, скорее всего, современным методам лечения болезни и, возможно, ряду других причин, относительный показатель смертности в мире остается на сравнительно низком уровне (1,8 на 100 тысяч) и, по ряду данных, имеет тенденцию к уменьшению [109, 183]. Пятилетняя выживаемость больных находится в пределах 80%. Однако, ее уровень для разных гистологических типов, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания может существенно колебаться. Так, при заболеваемости РЭ эндометриоидного гистологического типа всех стадий пятилетняя выживаемость составляет около 83 %, тогда как при светлоклеточном или папиллярном - 62 % и 53 %, соответственно [106], что заставляет обращать внимание на динамику этих параметров и во временном аспекте. При заболевании I стадии пятилетняя выживаемость находится на уровне 78 - 90 %, при II – 74 %, при III – 36 – 57 %, а при IV – снижается до 20 % [132]. Медиана выживаемости для женщин с метастазами составляет 7-12 месяцев [153], что подтверждает справедливость тезиса о том, что РЭ можно рассматривать лишь как «относительно благоприятное» новообразование [42].

В связи с этим вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения РЭ вызывают большой интерес гинекологов, онкологов, морфологов, эндокринологов, радиологов и других специалистов.

1.2. Классификации рака эндометрия и представление о его вариантах

Важным условием изучения любого заболевания и определения направления его эволюционирования (если таковое происходит) является использование единой классификации. Первые попытки классификации онкогинекологических заболеваний были сделаны еще в начале прошлого века [157]. Постепенно, по мере накопления знаний ранее принятые классификации неоднократно пересматривались и уточнялись. Сейчас используется гистологическая классификация рака тела матки, принятая Комитетом экспертов ВОЗ, которая учитывает анатомическую локализацию, гистологический тип и степень злокачественности опухоли [184]. Согласно этой классификации, рак эндометрия относится к эпителиальным опухолям, среди которых выделяют следующие морфологические типы - эндометриоидную (с плоскоклеточной дифференцировкой, железисто-ворсинчатую, секреторную), муцинозную, серозную эндометриальную интраэпителиальную, серозную, светлоклеточную аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли (высоко- и низкодифференцированные), смешанную аденокарциному, недифференцированный и дедифференцированный рак.

Среди всех злокачественных опухолей тела матки наиболее часто встречаются эндометриоидный, серозный и светлоклеточный типы, хотя и с заметно различающейся частотой (в 75-84 %, 5-10 % и 1-5% соответственно) [147].

Кроме гистологической классификации, Я.В. Бохманом, на основании ключевой роли в патогенезе большинства случаев РЭ абсолютной или относительной гиперэстрогении и при учете других особенностей больных и клинико-морфологических характеристик самой опухоли и некоторых предшествующих данных, были выделены два патогенетических типа рака эндометрия – I и II [11, 12].

Первый тип встречается в 65-90 % случаев. Он возникает в основном у более молодых женщин, находящихся в перименопаузе, на фоне ановуляторных менструальных циклов, когда обусловленная эстрогенами стимуляция пролиферации эндометрия, не подавляется прогестероном. Данный тип опухолей может развиваться на фоне нормального, атрофичного и гиперплазированного эндометрия. Так, Ю.Ю. Табакман отмечал у 70 % больных в анамнезе или в период, непосредственно предшествовавший возникновению РЭ, различную степень относительной гиперэстрогении, обусловленную эндогенными или экзогенными факторами [58]. По некоторым данным, при дооперационном диагнозе «гиперплазия эндометрия» РЭ выявляется в 13 – 50 % случаев [127].

Как правило, первый тип опухоли наблюдается, у женщин с избыточной массой тела. Для него наиболее характерны высокая либо умеренная дифференцировка опухоли (в 82,3%), поверхностная инвазия в миометрий (в 69,4%), высокая чувствительность к гормональной терапии (в 80,2%). Опухоли развиваются медленно и имеют более благоприятный прогноз. Пятилетняя выживаемость больных составляет порядка 84-86% [88, 99, 106, 107].

Многие исследователи отмечают, что рост распространённости РЭ в развитых странах обусловлен увеличением заболеваемости именно I типом [88, 99, 128, 135]. В Великобритании прирост заболеваемости РЭ I типа за 1994 – 2006 гг., в основном наблюдался у женщин в возрасте 60-79 лет, что исследователи связывают со старением населения [106]. Не исключено, однако, что это может быть связано и с изменением фенотипа данного заболевания, в том числе, у пожилых женщин.

Второй тип РЭ наблюдается в 10 – 35% случаев. Его развитие, как полагают, не связано с гиперплазией эндометрия. Он часто возникает спонтанно у женщин старшего возраста с нормальными показателями массы тела, без каких-либо признаков эндокринных и метаболических расстройств,

на фоне атрофичного или покоящегося эндометрия вне связи с предшествующей атипической гиперплазией. Опухоль имеет низкую дифференцировку (в 62,5%), глубокую миоинвазию (в 65,7%), метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов (в 27,8%), чувствительность к гестагенам выявляется в 42,5% случаев (т.е. снижена), развивается быстро, имеет плохой прогноз. Пятилетняя выживаемость пациенток равняется 57-59%. Данный тип опухоли в основном представлен серозным или светлоклеточным гистотипами [107, 147].

Разделение опухолей на два патогенетических типа существенно изменило взгляды на терапию РЭ и было одним из дополнительных поводов для разработки гормонотерапии опухолей [43, 61]. Однако, это лечение далеко не всегда сопровождается высоким эффектом. Так, даже при гормонозависимом типе опухоли адъювантная гормонотерапия не дает такого лечебного эффекта, как при раке молочной железы. В ряде случаев применение гормонотерапии при РЭ может приводить к отрицательным результатам. В основном это происходит вследствие тромботических осложнений или если адъювантная гормонотерапия была применена в качестве альтернативы адъювантной лучевой терапии по причинам как объективного, так и субъективного характера [49, 58, 61]. Поэтому, для выбора оптимальной тактики лечения необходимо учитывать все характеристики той или иной опухоли [60, 61].

Это тем более важно, так как различия между двумя типами РЭ (как отмечается, особенно, в последнее время) часто размыты, что вызывает трудности в отнесении каждого конкретного случая к тому или иному типу, т.к. двум выше очерченным типам, как выясняется, присущи, как минимум, некоторые общие этиологические факторы [9, 58, 60, 147]. Так, частота диабета при II типе близка к таковой при I типе. Поэтому все чаще звучат высказывания, что, возможно, следует отходить от традиционного

подразделения РЭ на два патогенетических типа, тем более что патогенез опухолей II типа далеко не полностью эстрогенонезависим [9, 167].

В настоящее время существует три основных подхода к выделению типов РЭ. При первом особое внимание уделяется наличию или отсутствию у больных эндокринно-обменных нарушений [12]. При втором подходе, которого придерживаются многие исследователи в последние полтора-два десятилетия, подразделение типов РЭ происходит на основе морфологического варианта опухоли. В общем виде карциномы эндометрия делят на эндометриоидные и неэндометриоидные. К эндометриоидному типу относят эндометриоидную аденокарциному и муцинозную карциному, а более редкие гистологические варианты опухоли (серозные, светлоклеточные, плоскоклеточные и др. карциномы) к неэндометриоидному [107, 187]. Эндометриоидные аденокарциномы являются наиболее распространенной формой РЭ и встречаются в 75 – 90 % случаев [94]. Они нередко имеют хороший прогноз и высокую 10-летнюю выживаемость при распространении рака в пределах эндометрия (до 98 %) [17]. Наконец, при третьем, бурно развивающемся в последнее время подходе особое место при подразделении РЭ на типы отводится ассоциированным с опухолью молекулярно-генетическим факторам [86, 147].

Тем не менее, некоторые исследователи до сих пор отводят основную роль в патогенезе РЭ (преимущественно, I типа) избыточной эстрогенной стимуляции эндометрия, сочетающейся с недостаточностью прогестерона, а также метаболическому синдрому/синдрому инсулинорезистентности, сопутствующему и, как видно, способствующему возникновению опухоли [117].

С позиций роли гиперэстрогенизации можно объяснить связь РЭ с бесплодием через частые ановулярные циклы, с поликистозом яичников через избыточное образование андростендиона - предшественника эстрогенов и с ожирением - через усиленную экстрагонадную продукцию

эстрогенов [117]. Однако патогенетическая связь РЭ с поликистозом яичников и ожирением может объясняться и через феномен гиперинсулинемии – инсулинорезистентности [7, 12, 30].

Сторонники эстрогенной концепции полагают, что избыточное образование эстрогенов в условиях дефицита прогестерона может приводить к развитию атипической гиперплазии эндометрия, которая, несмотря на свою обратимость, в 20-25 % случаев способна прогрессировать и переходить в аденокарциному [101]. Они считают, что эстрогены провоцируют митогенез, однако корреляция между интенсивностью пролиферации эндометрия и концентрацией эстрогенов в крови имеется лишь до определенной степени, и пролиферация не всегда является отражением злокачественной трансформации [7, 60].

На роль эстрогенов в развитии РЭ указывает и тот факт, что частота обнаружения этого заболевания у женщин постменопаузального возраста, получавших в течение длительного времени заместительную терапию эстрогенсодержащими препаратами, выше, чем у женщин не получавших ее [7]. Риск возникновения рака тела матки при приеме «чистых» эстрогенов (без комбинирования с прогестинами) повышается в 4-6 раз и способен сохраняться на этом уровне на протяжении 3-5 лет после прекращения приема препаратов [7, 170]. Считается, что эстрадиол является коканцерогеном и хотя сам не вызывает мутаций, может способствовать «перерождению» клеток-мишеней вследствие индукции факторов роста [7, 60] или за счет своих катехолметаболитов. В то же время, прием комбинированных оральных контрацептивов, в частности, в позднем репродуктивном возрасте снижает риск развития РЭ [75, 112, 124]. Антиэстрогенный эффект прогестерона реализуется двумя механизмами – первый заключается в уменьшении количества рецепторов эстрадиола путем ингибирования их синтеза, второй, как иногда полагают, в индуцировании процессов, превращающих эстрадиол в менее активный эстрон [60].

1.3. Факторы риска

В настоящее время факторами риска возникновения РЭ принято считать некоторые показатели фертильности, образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме, в том числе избыточную массу тела и/или ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также как частый компонент комплекса коморбидности - гипертоническую болезнь [11, 12, 75, 94, 98, 134].

К факторам риска развития РЭ, ассоциированным с фертильностью, относят раннее менархе, бесплодие, отсутствие родов в анамнезе, малое число родов, позднюю менопаузу [4, 12, 75, 115, 165].

Так, у небеременевших и нерожавших женщин риск возникновения РЭ возрастает в 2 раза, при наступлении менопаузы после 52 лет – в 2,5 раза, а при наличии в анамнезе маточных кровотечений в период менопаузы – в 4 раза [58], но *ряд этих сведений получен достаточно давно и нуждается в современном анализе*.

Повышенный риск развития РЭ у женщин с ранним менархе и поздней менопаузой связывают с увеличением длительности воздействия эстрогенов на организм, что приводит к усилению пролиферации эндометрия и увеличивает риск появления спонтанной мутации и ошибок репликации ДНК [108]. Раннее менархе у женщин в последнее время нередко связывают, среди других факторов, с изменением характера питания. Увеличение количества и калорийности потребляемой пищи может приводить к развитию ожирения и выработке дополнительных эндогенных эстрогенов [120, 175].

РЭ болеют, преимущественно, женщины менопаузального возраста (более 70 %) [4, 12, 58]. По данным ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) средний возраст заболевших женщин равен 60 годам, при этом 90% женщин заболевает в возрасте старше 50 лет [39]. C. Bartosch и соавт. [85] указывали, что с течением времени наблюдается

постепенное увеличение возраста больных с впервые выявленным диагнозом РЭ. Так, в Португалии в 1963 – 1968 годах средний возраст больных с впервые выявленным РЭ составлял 60 лет, в 1991 – 1993 – 63 года, а в 2000 - 2010 – 67 лет, при этом доля женщин старше 60 лет составила 55 %, 57 % и 69,7 % заболевших соответственно [85]. Поэтому рост заболеваемости РЭ некоторые исследователи частично объясняют увеличением продолжительности жизни женщин, наблюдаемым в последние годы [39, 75, 78, 88, 99, 102, 128]. Однако это заболевание встречается и в пременопаузальном периоде, а также у женщин до 40 лет, хотя и нечасто, на уровне от 3 до 5 % [12, 17, 58]. Есть отдельные сообщения, что доля больных РЭ в возрасте 45 лет и моложе тоже растет. О.В. Чулкова отмечала, что за период с 1989 по 1995 год заболеваемость раком эндометрия в возрастной группе до 29 лет возросла на 47 – 50 %, хотя абсолютные цифры, конечно, не столь велики [71]. По материалам клинического наблюдения, количество больных РЭ в возрасте до 45 лет, пролеченных в Научно-исследовательском институте онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (НИИО и МР им. Н.Н. Александрова), с 1996 по 2001 год увеличилось втрое по сравнению с 1989 – 1995 годами [14], однако, во всех этих случаях, естественно, следует вносить поправку на исходную относительно низкую частоту.

В настоящее время немалое число исследователей сходится во мнении, что, помимо репродуктивных факторов, основными причинами роста заболеваемости РЭ является увеличение частоты эндокринных расстройств, вызывающих болезни, связанные с нарушением гомеостаза или, как их часто называют, болезнями «цивилизации»: ожирением, сахарным диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью [22, 28, 79, 97, 98, 120].

ВОЗ признала ожирение эпидемией XXI века. По ее прогнозам предполагается, что к 2025 году от ожирения уже будут страдать 40 % мужчин и 50 % женщин. С его распространением на планете – если не будут

предложены эффективные ограничительные меры - умножатся и усугубятся связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, а также онкологические заболевания, которые приведут к ухудшению качества жизни, ранней потере трудоспособности и преждевременной смертности [19, 50].

На связь избыточной массы тела и ожирения с онкологическими заболеваниями, в том числе РЭ, указывают многие публикации [98, 149, 155]. Более того, некоторые исследователи считают, что ожирение является основным независимым фактором риска развития РЭ [174, 183]. По данным M. Arnold et al. [80] за 2012 год, в мире 3,6 % больных ожирением страдают злокачественными новообразованиями, из них у женщин с впервые выявленными опухолями 34,0 % случаев приходилось на рак тела матки. В развитых странах у 43,6–66,3 % больных раком эндометрия обнаружено ожирение, причем морбидную форму имеют 22,8 % пациенток, а избыточную массу тела - 88,7% [80, 156].

В настоящее время во многих странах наблюдается рост числа больных явным и скрытым ожирением, а также с «избыточной массой тела» [50, 111, 151, 175], что дает основания ожидать дальнейшего повышения уровня заболеваемости РЭ. Так, P.T. Soliman et al. [174] отмечали, что распространенность избыточной массы тела и ожирения среди американцев с 1960 года выросла на 47 % и достигла к 2003 – 2004 гг. 66 % от всего взрослого населения, а относительный риск развития РЭ у женщин с ожирением при ИМТ 32 кг/м^2 и выше составил 4,0, а при ИМТ 35 кг/м^2 выше - 6,0 по сравнению с женщинами с ИМТ ниже 23 кг/м^2 [145].

Обращает на себя внимание и учащение избыточной массы тела у детей и подростков во многих странах из-за неправильного питания и малоподвижного образа жизни, что в перспективе может способствовать развитию у них хронических неинфекционных заболеваний, связанных с

ожирением, в том числе и РЭ [34, 118, 158]. Обзор литературы и мета-анализ многочисленных исследований, выполненных сотрудниками Центра обзоров и распространения информации Йоркского Университета, а также научно-исследовательского института здоровья населения Святого Георгия Лондонского Университета, показали высокую связь между повышенным ИМТ в детстве и высокой заболеваемостью сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой системы, а также онкопатологии во взрослом возрасте [138, 154]. Существенно отметить, что ожирение повышает риск возникновения РЭ, в отличие от рака молочной железы, как в репродуктивном периоде, так и в постменопаузе [7].

В работе A. Lukanova et al. отмечалось, что увеличение массы тела может сопровождаться повышенной эстрогенемией, которая наблюдалась у женщин впоследствии заболевших РЭ уже за 5–9 лет до развития заболевания [140].

В то же время Л.М. Берштейн и соавт., C.A. Aguilar-Salinas et al. и др. отмечали, что ожирение у людей не всегда сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями [7, 74]. У некоторых женщин оно может развиваться без таких нарушений и, тем не менее, пусть и в несколько меньшей степени, способствовать возникновению РЭ.

1.4. Патогенез рака эндометрия

В настоящее время установлено, что механизму канцерогенеза в ряде органов и тканей при ожирении могут оказывать содействие усиление ароматизации (в том числе, периферической) андростендиона/тестостерона в эстрон и эстрадиол, развитие инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, увеличение содержания инсулиноподобного фактора роста (ИФР), что в совокупности способствует реализации патогенетических механизмов опухолевого роста. У женщин с ожирением также усиливается продукция

ряда адипокинов и цитокинов, обладающих воспалительным, ангиогенным и митогенным эффектами [94, 97]. В проведенных исследованиях показано, что увеличение веса тела в немалом числе случаев сопровождается увеличением уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой (ХС-ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) в сыворотке крови. Кроме того, могут повышаться показатели систолического артериального давления (САД), тогда как нормальные концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) рассматриваются в определенном смысле как маркер протективного воздействия [146, 168]. Установлено, что жировая ткань у больных ожирением способствует выработке большого количества эстрогенов, которые в свою очередь способны, по ряду данных, увеличивать риск развития РЭ в 4 раза по сравнению с пациентами без избыточной массы тела [178].

Помимо этого, избыточный вес и ожирение часто способствуют у больных РЭ нарушению углеводного обмена и развитию сахарного диабета II типа, инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [27, 66]. Следует отметить, что нарушения углеводного обмена, и прежде всего сахарный диабет 2-го типа, давно привлекают внимание исследователей в области онкологии. В 70-80 годах прошлого века сформировалась точка зрения, что сахарный диабет 2-го типа оказывает благоприятное воздействие на опухолевый процесс и может сочетаться с улучшением результатов лечения больных раком тела матки, по крайней мере, на протяжении нескольких лет после операции [12]. Однако дальнейшее исследование этой проблемы показало, что сахарный диабет может играть и противоположную роль в отношении РЭ. По мнению ряда авторов, лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований, в том числе и РЭ [18, 28, 113, 189, 190]. Последний наблюдается у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в 9-11% случаев от

общего числа выявленных у них онкологических заболеваний [7, 60] (что нуждается в уточнении при оценке на протяжении нескольких десятилетий), а риск развития карцином эндометрия при диабете увеличивается, по разным данным, в 1,7 – 1,9 раза [134, 141, 190].

Заболеваемость сахарным диабетом, так же, как и ожирение, имеет тенденцию к росту, а, следовательно, можно ожидать и роста заболеваемости РЭ [152]. Так, по данным международной статистики от сахарного диабета ежегодно умирает около 4 млн. человек, а число зарегистрированных случаев сахарного диабета превышает 350 – 360 млн. [20].

Существует немало данных, свидетельствующих о том, что у больных РЭ, помимо явного сахарного диабета, нередко отмечаются расстройства углеводного обмена по типу нарушенной толерантности к глюкозе [18, 28]. Немалая роль в развитии сахарного диабета и РЭ принадлежит гиперинсулинемии/инсулину, который, в том числе, через рецепторы ИФР стимулирует процессы пролиферации клеток опухоли [81].

Часто встречающиеся сочетания артериальной гипертензии с атерогенной дислипидемией, ожирением, нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2-го типа, а также с РЭ дополнительно позволили сформулировать представление о том, что к числу предрасполагающих к развитию этого новообразования значимых факторов относятся гормонально-метаболические нарушения, тесно связанные между собой. Они в большинстве случаев наблюдаются не отдельно, а в виде сложного симптомокомплекса, обозначаемого как метаболический синдром [9, 30, 65, 104].

Одним их первых (поскольку у таких взглядов были и предтечи; см., например [22]) симптоматику метаболического синдрома описал Gerald M. Reaven в 1988 г., в соответствии с которой сочетание нарушения толерантности к глюкозе и компенсаторной ГИ, повышения уровня ТГ, снижения уровня ХС-ЛПВП и артериальной гипертензии не случайно, а

развивается в результате общего патогенетического механизма – снижения чувствительности тканей к инсулину [65]. Хотя ожирение не было исходно включено в основной комплекс нарушений, вызываемых ИР, была отмечена тесная взаимосвязь между увеличением массы тела и прогрессированием ИР/гиперинсулинемии, а понятие метаболического синдрома было со временем дополнено абдоминальным ожирением, оценивающимся в доступном варианте по величине соотношения ОТ и ОБ.

Изначально метаболический синдром был включен в Международную классификацию болезней 9-го пересмотра как отдельное заболевание. Однако в начале 1990-х годов он был исключен из Международной классификации болезней 10-го пересмотра и на сегодняшний день считается особым состоянием пациента, не являющимся диагнозом, а рассматриваемым как «фактор риска терапевтических и онкологических заболеваний» [33, 104].

То, что понимается под метаболическим синдромом, является серьезной мировой медико-социальной проблемой, что обусловлено широким распространением этого состояния среди населения планеты [20, 91, 104, 137]. В настоящее время он встречается в среднем у каждого пятого взрослого человека среди населения развитых стран, и его распространенность растет с каждым годом, принимая характер эпидемии. Так, в США метаболическим синдромом страдает 25 % населения, в России – 25–35 %, а в странах Европы – до 30 %. В возрасте старше 50 лет доля лиц, страдающих им, увеличивается до 40 % [33, 137]. У женщин его частота возрастает в менопаузе [66, 67].

Если первоначально метаболический синдром изучался в основном в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, то в настоящее время многочисленные работы свидетельствуют о его роли в развитии опухолевых заболеваний и, в частности, РЭ [20, 150, 155, 174]. Действительно, страдающие метаболическим синдромом в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию

злокачественных новообразований [65, 137, 179]. Так, РЭ в сочетании с метаболический синдромом встречается, по некоторым данным, в 82,6 % случаев, а риск развития рака тела матки возрастает у женщин с метаболическим синдромом в 2-3 раза [67, 104].

Согласно современным представлениям, в основе всех проявлений метаболического синдрома лежит первичная ИР и связанная с ним компенсаторная системная ГИ. Механизмами, усиливающими влияние метаболического синдрома на развитие РЭ, является способность инсулина стимулировать эффекты ИФР, подавлять экспрессию связывающих этот фактор роста белков в ткани эндометрия, усиливать стероидогенез (повышать активность ароматазы) в яичниках, снижать в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, увеличивая тем самым фракцию свободных эстрогенов [67].

В настоящее время, согласно достигнутому консенсусу, основными критериями и проявлениями метаболического синдрома считаются повышение соотношения «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ), гипертриглицеридемия, сниженный уровень ХС-ЛПВП, артериальная гипертензия, а также повышенная концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак или сахарный диабет. Присутствие любых трех критериев из этих пяти позволяет прийти к выводу о наличии метаболического синдрома [65].

Принимая во внимание сказанное выше, оценка частоты и степени проявлений метаболического синдрома у больных РЭ – один из моментов, который, как видно, следует учитывать при решении вопросов профилактики, диагностики и особенностей клинического течения этого заболевания.

В этом отношении существенно, однако, что, несмотря на значимость как отдельных критериев метаболического синдрома, так и их комплекса, изучение их изменения в сравнительном, динамическом плане у больных РЭ практически до сих пор не выполнялось.

Следует добавить, что хотя при изучении патогенетических механизмов эндометриального канцерогенеза большое внимание, как отмечалось, уделяется гормонально-метаболическим нарушениям, тем не менее, это не единственный путь воздействия на клетки эндометрия, приводящий к их злокачественной трансформации, а сами такие нарушения – естественно, не единственные параметры, которые должны подвергаться оценке, в том числе, в динамическом отношении.

Одним из современных путей прогнозирования клинического течения опухоли и выработки лечебной тактики является изучение многочисленных иммуногистохимических маркеров, отражающих активацию онкогенов, состояние системы генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность [47]. Иммуногистохимический метод позволяет выявлять локализацию того или иного клеточного или тканевого компонента, благодаря связыванию его с мечеными антителами, и применять такой подход для оценки клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса, в том числе, при раке эндометрия.

В последнее десятилетие разработаны многочисленные маркеры, позволяющие применять метод иммуногистохимического анализа в различных областях онкоморфологии [24], причем, в ряде случаев получены доказательства того, что некоторые из этих маркеров являются и независимыми показателями прогноза рака тела матки [46, 47].

Патогенетические типы РЭ различается не только клиническими и гистологическими вариантами, но и по видам встречающихся в опухолях генетических повреждений [129, 142, 147, 170]. Современная диагностика и оценка опухолей требует, как уже кратко отмечалось выше, не только определения их гистологического варианта и степени дифференцировки, но и попытки оценки прогноза течения заболевания, возможного ответа на терапию, а также природы опухолевого процесса. В этом отношении чрезвычайно важно изучение иммуногистохимических и молекулярно-

генетических характеристик рака, его морфофункциональных особенностей.

Развитие молекулярной биологии позволило установить многие звенья канцерогенеза и по-новому взглянуть на патогенез многих опухолей, в том числе и рака эндометрия. Соответственно, в настоящее время появляется все больше публикаций, посвященных поиску молекулярных механизмов, нарушение которых может играть важную роль в опухолевой трансформации эндометрия [129, 142, 147].

Исследование этих механизмов и поиск путей их фармакологической коррекции – одна из самых динамично развивающихся областей современной медицины. В настоящее время для понимания патогенеза РЭ, прогноза заболевания и поиска новых путей его лечения широко исследуются мутационные изменения генов, контролирующих рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [47, 83, 170]. Установлено, что в канцерогенезе особую роль играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК, ее репарацию и клеточное размножение. Однако, течение болезни, опухолевая прогрессия, ответ на химио- и лучевую терапию, остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одной и той же клинической стадией, морфологической формой рака и одинаковым распространением опухолевого процесса [191]. Поэтому усилия исследователей в последние годы направлены на выявление признаков, которые позволят выяснить причины различного поведения опухолей при их одинаковой клинической стадии и степени дифференцировки к моменту выявления заболевания [131, 133], на что могут оказывать влияние и обсуждавшиеся выше гормонально-метаболические сдвиги.

Одним из наиболее частых генетических нарушений, выявляемых при РЭ, является мутация или измененная экспрессия гена-супрессора роста опухоли – PTEN. Он расположен на хромосоме 10 и играет важную роль в опухолевой супрессии, включая блок клеточного цикла и активацию

апоптоза. Белковый продукт гена PTEN (одна из липидных фосфатаз) необходим для нормальной физиологической гибели (апоптоза) стареющих и поврежденных клеток организма. Он имеет важное значение в патогенезе РЭ, так как участвует в регуляции пролиферации клеток и апоптоза [172]. Изменения в экспрессии гена PTEN ведут к активации сигнального пути PI3K/AKT, вовлеченного в регуляцию пролиферации клетки и ее жизнеспособности. Он сигнализирует клетке о необходимости прекращения деления и способствует ее вступлению в апоптоз. Дефект PTEN приводит к остановке синтеза белка, полной потере функции клетки или ее фенотипа [51, 191]. В итоге, PTEN осуществляет супрессорную функцию в отношении клеточной пролиферации, а его инактивация может вести к бесконтрольному клеточному росту и возникновению опухоли [69]. Высказывается мнение, что повреждение гена PTEN могут вызывать различные факторы, включая вирусы [123], а на основании некоторых данных предполагается связь между экспрессией PTEN, нарушениями апоптоза и метаболическим синдромом [66, 67].

При РЭ мутации опухолевого супрессорного гена PTEN относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям. По данным H. Tashiro et al., они выявляются иммуногистохимическими методами по отсутствию экспрессии белка при эндометриоидных аденокарциномах в 80 % случаев и в 55 % случаев при предраковых изменениях [177]. Другие авторы отмечают отсутствие или снижение экспрессии белка PTEN при эндометриоидной аденокарциноме в 55 % случаев, а при неэндометриоидном типе, лишь (что важно) – в 11 % [170]. При высокодифференцированной аденокарциноме частичная потеря PTEN может достигать 80 % случаев [2].

Некоторые исследователи указывают на то, что потеря функции PTEN, по-видимому, начинается на ранних стадиях опухолевого процесса в эндометрии в условиях преобладания эстрогенов, которые увеличивают риск

развития рака и могут рассматриваться в качестве одного из достоверных маркеров-стимуляторов раннего этапа канцерогенеза [46, 68].

В нормальном эндометрии иногда обнаруживаются единичные участки с потерей экспрессии PTEN, которые, однако, сохраняют способность экспрессировать гормональные рецепторы. Предполагается, что наличие изменений в экспрессии PTEN делает клетки эндометрия более чувствительными к стимуляции эстрогенами, пролиферации и дальнейшей клональной трансформации [148].

Взгляды на прогностическую значимость PTEN противоречивы, однако ряд исследователей показали, что опухоли с наличием мутации или потерей функции PTEN имеют более благоприятное течение [162]; на подобное заключение мы ориентировались и при проведении настоящей работы.

На протяжении ряда лет в качестве потенциального маркера более «пессимистичного» течения рака эндометрия серьезное внимание исследователей привлекает онкоген c-erbB-2 (*HER-2/neu*), нарушение функции которого обнаруживается при многих опухолях человека [46, 84, 90, 191], а при раке молочной железы экспрессия онкобелка HER-2/neu имеет значение как для прогноза заболевания, так и для нередкого отказа от гормональной терапии [63, 171]. Белок HER-2/neu относится к семейству тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста и играет важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [164, 172].

По имеющимся данным, экспрессия HER-2/neu в ткани РЭ варьирует в широких пределах – например, от 3%, по данным I.J. Reinartz et al., до 69 %, по данным H.M. Heffner et al., [160]. К.М. Пожариский и соавт., Е.А. Самсонова отмечали, что сверхэкспрессия HER-2/neu наблюдается в трети случаев эндометриоидной аденокарциномы и по сравнению со случаями, где сверхэкспрессия отсутствует, сопряжена с учащением рецидивов и худшей 5-летней выживаемостью [47, 54]. В то же время, в ряде случаев экспрессию

HER-2/neu выявить в ткани РЭ не удается [76].

В настоящее время большинство исследователей сходится во мнении, что активация онкогена c-erbB-2 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе рака эндометрия – более поздней стадии выявления опухоли, ее раннем метастазировании, низкой степени дифференцировки, низкой выживаемости [76, 119].

Многие авторы выявили, что между гистологическим типом опухоли и гиперэкспрессией HER-2/neu существует определенная связь. Так, эндометриоидные опухоли характеризуются нечастой амплификацией HER-2/neu [129]. C.D. Rolitsky et al. выявили амплификацию гена в серозной и светлоклеточной карциноме эндометрия, а суперэкспрессию только в светлоклеточной [163]. Y. Erhan et al. установили экспрессию HER-2/neu в 47,5 % случаев при эндометриоидной карциноме, в 77 % случаях при серозно-папиллярной и в 71 % при смешанных новообразованиях [103]. S. Brack et al. указывали на патогенетическую роль и прогностическое значение HER-2/neu при наиболее агрессивном типе опухоли - серозной карциноме [90]. Тем не менее, в ряде работ не было выявлено зависимости между гиперэкспрессией HER-2/neu и выживаемостью пациентов [116].

Проведенный Y. Zhang et al. [191] мета-анализ публикаций с 1979 по 2014 год о прогностической роли ряда рецепторов, в том числе рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER-2/neu), не дал окончательного ответа о возможности использования экспрессии этого онкобелка для прогноза течения РЭ. Однако, авторы в большей степени склоняются к тому, что повышенная экспрессия HER-2/neu является прогностически неблагоприятным фактором в развитии заболевания и выживаемости и может быть использован как предиктор для подбора целенаправленной терапии, но для окончательного решения этих вопросов, равно как и характеристики отдельных типов РЭ, требуются дальнейшие исследования.

Подводя итог этому разделу, можно отметить, что в соответствии с анализом литературы РЭ представляет собой гетерогенный опухолевый процесс, каждый тип которого имеет свои особенности. У немалого числа больных РЭ развивается на фоне целого комплекса сложных гормонально-метаболических нарушений, нередко сопровождающихся метаболическим синдромом, нарушениями углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентностью, склонностью к определенной гиперэстрогенизации.

Однако, несмотря на многочисленные исследования, посвященные РЭ, до сих пор остаются нерешенными многие вопросы, связанные с этим заболеванием. В частности, не изучена динамика происходящих процессов во времени (на протяжении ряда десятилетий), и не ясно, имеются ли и каковы тенденции их изменения. Разработанные методы профилактики и диагностики не приводят к эффективному снижению уровня заболеваемости РЭ. Напротив, во многих странах, особенно, в последние годы наблюдается рост частоты выявления этой опухоли, что возможно связано и с определенным изменением природы процесса и его проявлений, чему, к сожалению, уделяется недостаточное внимание.

Учитывая это обстоятельство, при выполнении настоящего диссертационного исследования был сделан акцент (на основе материалов, собранных в одном и том же специализированном учреждении в течение последних пяти десятилетий) на оценке динамики таких параметров как особенности самой опухоли (клиническая стадия, инвазия, дифференцировка, гистологическая форма, экспрессия белков PTEN и HER2/neu), так и характеристика антропометрических показателей, репродуктивного и гормонально-метаболического статуса больных РЭ, чтобы понять, в какой мере можно говорить об эволюции этого заболевания, связях данного феномена с увеличением распространенности карцином эндометрия и, не исключено, с ассоциированными клиническими последствиями,

проявляющимися, в том числе, на уровне клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности РЭ и контингента заболевающих женщин, присущие процессу на протяжении последних 50 лет, изучались по данным обследования больных РЭ, поступивших для хирургического лечения в отделение онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ с 1965 по 2015 год.

Для выявления особенностей течения и развития РЭ на протяжении указанного периода времени была разработана программа исследования, которая включала (Рисунок 2.1):

А. проведение сравнительного динамического анализа:

- возраста больных на момент установления диагноза;
- антропометрических,
- гормонально-метаболических,
- гемодинамических показателей,
- морфологических и иммуногистохимических особенностей опухоли;
- гинекологического анамнеза;

Б. выявление направленности изменений;

В. обоснование (с учетом полученных данных) принципов совершенствования профилактики и ранней диагностики заболевания.

Всего в разработку были включены 564 пациентки в возрасте от 25 до 82 лет с впервые установленным диагнозом РЭ, ранее не подвергавшиеся какому-либо специальному лечению. Возраст больных определялся на момент установления диагноза.

Все женщины были разбиты на три группы, отражавшие определенный период времени, в который собирался материал для исследования (Рисунок 2.1).

Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Сведения анамнестического и лабораторного характера о больных, наблюдавшихся в 1965-1969 годах, были получены из материалов кандидатских диссертаций Л.М. Берштейна, Л.А. Дановой и Г.П. Лоскутовой, выполнявшихся в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ) [8, 18, 35]. Данные о пациентках за 1995 - 1999 годы взяты из историй болезни, хранящихся в архиве ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, и включали результаты обследования больных, проводившегося в лаборатории онкоэндокринологии того же учреждения. Сведения о больных в 2012-2015 гг. были получены при их обследовании в той же лаборатории при поступлении в стационар Центра, а также из амбулаторных карт, историй болезни и данных морфологического исследования, проводившихся в патологоанатомическом отделении учреждения.

Обследование пациенток проводилось в стационаре за 2-3 дня до операции. Проводилось измерение антропометрических показателей, осуществлялся сбор анамнеза, включавший сведения о течении основного заболевания, информацию о сопутствующей патологии, а также гинекологический анамнез. Диагноз заболевания для всех больных был подтвержден гистологически после операции. Для сопоставимости результатов диагностики и учета современных представлений о морфологических особенностях РЭ были пересмотрены архивные гистологические препараты и дано их подробное описание с учетом современных представлений о морфологических особенностях РЭ. Кроме того, были детально изучены истории болезней, протоколы операций, описания операционных макропрепаратов и гистологических заключений, поликлинических карт.

Для больных, наблюдавшихся в 1965 – 1969 годы, учитывали только данные антропометрии и среди гормонально-метаболических показателей состояние углеводного обмена, так как остальные показатели в 60-е годы

прошлого века определялись методами, несопоставимыми с методами, используемыми в 90-е годы и в последующий период времени.

2.1. Антропометрические показатели

Исследование антропометрических показателей включало измерение роста и массы тела, ОТ и ОБ с последующим расчетом ИМТ или индекса Кетле, и индекса ОТ/ОБ, в частности, потому, что эти показатели, наряду с другими, являются индикаторами риска развития метаболического синдрома, который, в свою очередь, как отмечалось в главе 1, может рассматриваться как фактор риска РЭ [9, 30, 89, 159, 180].

Измерения роста и массы тела осуществлялись по методике В.В. Бунака [13], окружности талии и бедер - по методике, рекомендованной ВОЗ [186].

Масса тела человека может существенно колебаться в зависимости от национальности, возраста, роста, региона проживания, характера питания, образа жизни, вида работы, двигательной активности. ВОЗ [50], как известно, предлагает использовать для оценки наличия и степени избыточности массы тела – массо-ростовое соотношение – индекс массы тела (ИМТ), высчитываемый по формуле, предложенной A. Quetelet:

$$ИМТ = \frac{M}{P^2}$$

где ИМТ – индекс массы тела (кг/м^2),

Р - рост (кг),

M - масса (м).

ИМТ < 25,0 (без признаков истощения) расценивается как нормальная масса тела, ИМТ 25,0 - 29,99 – как умеренное повышение массы тела, а ИМТ ≥30 – как значительное ее повышение [186], нередко с определенными оговорками рассматриваемое как ожирение.

Выраженность предрасположенности к метаболическим нарушениям у женщин определялась, в частности, по величине ОТ, ОБ и индексу ОТ/ОБ. Риск считался повышенным, если ОТ была > 80 см, ОБ > 88 см, и существенно повышенным, если индекс ОТ/ОБ был ≥ 0,85 [180]; этот индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТ/ОБ} = \frac{OT}{O\text{Б}}$$

где ОТ/ОБ - индекс отношения талии к бедрам,

ОТ – окружность талии (см),

ОБ – окружность бедер (см).

2.2. Гормонально-метаболические показатели

Исследование гормонально-метаболических статуса больных включало определение ряда показателей липидного и углеводного обменов, инсулина и эстрадиола.

Кровь для исследований брали у больных при поступлении в стационар за 2-3 дня до операции утром натощак после 10-12 часового ночного голодания. Венозную кровь для определения глюкозы и инсулина в сыворотке дополнительно брали через 2 часа после пероральной глюкозной нагрузки (75 г глюкозы на килограмм массы тела) [185].

Липидный обмен у больных РЭ оценивался по содержанию в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ [26, 137].

Уровень общего холестерина в сыворотке крови определялся в группах 2 и 3 ферментативным методом CHOD-PAP с помощью реактивов Новохол (В-8011, В-8041, В-8042) производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови больных групп 2 и 3 определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью набора реактивов ЛВП-Холестерин-Ново (В-8024) производства ЗАО «Вектор-Бест».

Уровень ТГ в сыворотке крови групп 2 и 3 определяли ферментативным колориметрическим методом GPO-PAP с помощью набора реактивов Триглицериды-Ново (В-8037, В-8048, В-8049) производства ЗАО «Вектор-Бест».

Уровень ХС-ЛПНП в сыворотке крови в группах 2 и 3 определяли расчетным методом по формуле [26]:

$$ХС - ЛПНП = ХС - (ХС - ЛПВП + ТГ/2{,}2),$$

где ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л);

ХС – общий холестерин (ммоль/л);

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности (ммоль/л);

ТГ – триглицериды (ммоль/л).

Учитывая, что для оценки метаболического синдрома, наряду с одним из основных показателей – величиной ОТ, служащей характеристикой абдоминального (центрального) ожирения, может быть использован ряд дополнительных показателей, в том числе липидного обмена, при оценке ХС, ХС-ЛПВП, ЛПНП и ТГ, использовали, помимо известных международных рекомендаций (см [63] в гл. 1), критерии, рекомендованные Министерством здравоохранения России для женщин [52], а именно:

- повышение уровня ТГ ≥ 1,7 ммоль/л;
- снижение уровня ХС-ЛПВП <1,2 ммоль/л;
- повышение уровня ХС-ЛПНП > 3,0 ммоль/л.

Оценка углеводного обмена проводилась стандартным двухчасовым тестом на толерантность к глюкозе. Проба проводилась утром натощак (Глюкоза 0) и через 2 часа (Глюкоза 120) после пероральной глюкозной нагрузки (75 г глюкозы). В группе 1 уровень глюкозы исследовался титрометрическим методом Хагедорна-Йенсена [26]. В группе 2 – энзимоколорометрическим методом с использованием наборов фирмы «Boehringer Mangheim Gmbh» (Германия) [26]. В группе 3 – исследование

проводилось ферментативным колометрическим глюкозооксидазным методом GOD-PAP [26] с помощью набора реагентов Глюкоза-Ново (В-8054, В-8056, В-8057) производства ЗАО «Вектор-Бест».

В качестве состояния, связанного с риском развития диабета (предиабет), принимали концентрацию глюкозы в сыворотке венозной крови натощак в пределах 5,6 – 6,9 ммоль/л или 7,8 – 11,1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. Концентрацию глюкозы в сыворотке венозной крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л и/или через 2 часа после нагрузки ≥ 11,1 ммоль/л расценивали как явный диабет [77, 185].

У обследованных больных в сыворотке крови, полученной в процессе проведения глюкозо-толерантного теста, определяли уровень инсулина натощак (Инсулин 0) и через 2 часа (Инсулин 120). В группе 2 определение инсулина производилось радиоиммунологическим методом [26], с использованием наборов фирмы ХОП ИБОХ (Беларусь), в группе 3 – методом твердофазного энзимосвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с помощью наборов DRG Insulin ELISA EIA-2935 [121].

Дополнительно рассчитывались гликемический коэффициент (ГК) [26]:

$$ГК = \frac{Глюкоза\ 120}{Глюкоза\ 0};$$

и коэффициент реактивной секреции инсулина (КРСИ) [19]:

$$КРСИ = \frac{Инсулин\ 120}{Инсулин\ 0},$$

где - Глюкоза 120 – уровень глюкозы через 120 минут (2 часа) после нагрузки глюкозой (ммоль/л);

Глюкоза 0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л);

Инсулин 0 – уровень инсулина натощак (мкЕд/мл);

Инсулин 120 – уровень инсулина через 120 минут (2 часа) после нагрузки глюкозой (мкЕд/мл).

Значение ГК, как показателя активности инсулярного аппарата, более единицы может рассматриваться как свидетельство определенной инсулярной недостаточности, нередко ведущей к компенсаторной гиперинсулинемии [26]. По данным, полученным в лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, медиана КРСИ, отражающего гормональный эффект глюкозы, равняется 2,9 [10]. Если показатель превышал данный уровень, то это считали проявлением глюкозиндуцированного эндокринного (гормонального) эффекта.

Величину индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) [143] и показатель функциональной способности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β) [144] рассчитывали по формулам:

$$HOMA - IR = \frac{Глюкоза\ 0\ (\frac{ммоль}{л}) \cdot Инсулин\ 0(\frac{мкЕд}{мл})}{22{,}5};$$

$$HOMA - \beta = \frac{20 \cdot Инсулин\ 0\ (\frac{мкЕд}{мл})}{Глюкоза\ 0\left(\frac{ммоль}{л}\right) - 3{,}5},$$

где – HOMA-IR - индекс инсулинорезистентности;

Глюкоза 0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л);

Инсулин 0 – уровень инсулина натощак (мкЕд/мл);

HOMA-β - показатель функциональной (секреторной) способности β-клеток поджелудочной железы.

Индекс HOMA-IR меньше 2,7 считается условной нормой, в случае 2,7 - соответствует 75%-ному перцентилю значений у взрослых людей 20-60 лет без диабета. Индекс более 2,7 расценивается как повышение резистентности к инсулину и риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых

заболеваний [179]. За нормальную секреторную функцию β-клеток принимался показатель HOMA-β, равный 100% [181].

Уровень эстрадиола в сыворотке крови больных группы 2 определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирм «Белорис» (Беларусь) и «Farmos Diagnostica» (Финляндия) [26], а в группе 3 - методом твердофазного энзимосвязанного иммуносорбентного анализа (ELISA) с помощью набора DRG Estradiol ELISA EIA-2693 (Германия) [105].

2.3. Оценка гемодинамических показателей

Величину артериального давления определяли как один из пяти рекомендуемых показателей метаболического синдрома. Уровень САД и диастолического (ДАД) артериального давления у больных РЭ измерялся по Короткову [25]. Повышение САД до 140 мм рт. ст. и выше, а ДАД – до 85 мм рт. ст. и выше рассматривали как один из дополнительных признаков метаболического синдрома [52].

2.4. Оценка репродуктивного анамнеза

Изучение менструальной и репродуктивной функций больных РЭ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ онкологии с 1965 по 2015 год, проводилось на основании гинекологического анамнеза: возраста в момент прихода первого менструального кровотечения (менархе) и наступления менопаузы, продолжительности интервала между этими двумя событиями, числа лет, прошедших после наступления менопаузы до момента выявления рака эндометрия, а также наличия (или отсутствия) и количества беременностей, родов и абортов.

Деление больных на подгруппы репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального периодов было проведено с учетом рекомендаций Международного общества по менопаузе (IMS) [82].

2.5. Морфологические исследования

Для проведения морфологических исследований ткань опухоли, полученную сразу после операции, фиксировали в 10 % нейтральном формалине с обычной стандартной проводкой и заливкой в парафин. Гистологические срезы готовились из парафиновых блоков по традиционной методике с окраской гематоксилином и эозином. При пересмотре препаратов прошлых лет[1] брали стекла, хранившиеся в архиве, а также парафиновые блоки, из которых готовили новые срезы. По морфологическим вариантам разделяли случаи РЭ на следующие группы: эндометриоидную (карциномы с плоскоклеточной дифференцировкой, железисто-ворсинчатая, секреторная и муцинозная) и неэндометриоидную (серозную эндометриальную интраэпителиальную, серозную, светлоклеточную аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли (высоко- и низкодифференцированые), смешанную аденокарциному, недифференцированный и дедифференцированный рак) (Рисунок 2.2. – 2.5.) [184].

Стадии заболевания определяли в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (Federation of Gynecologists and Obstetricians, FIGO) [32, 113, 196] и рекомендованной ВОЗ [184], а также классификацией TNM (tumor, nodus и metastasis) [173] на основании описания интраоперационных находок, удаленного макропрепарата и подробного гистологического заключения. При определении степени дифференцировки рака эндометрия выделяли степень

[1] Гистологические препараты были пересмотрены врачом-патологоанатомом патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ Е.А. Туркевич, которой автор выражает свою признательность.

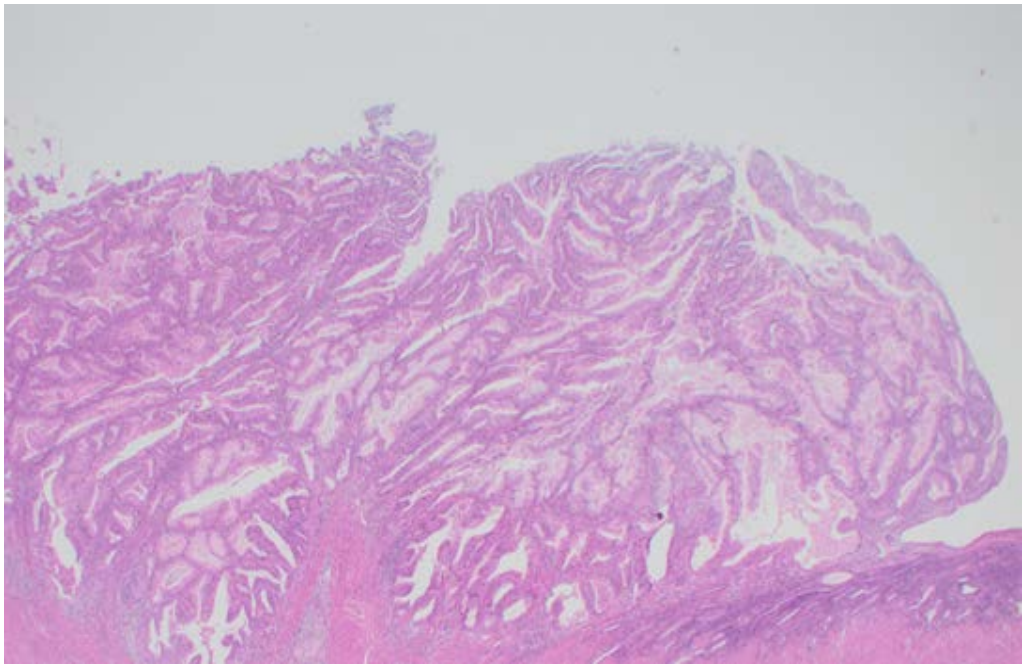

Рисунок 2.2. Эндометриоидная аденокарцинома (гематоксилин и эозин, 20 Х)

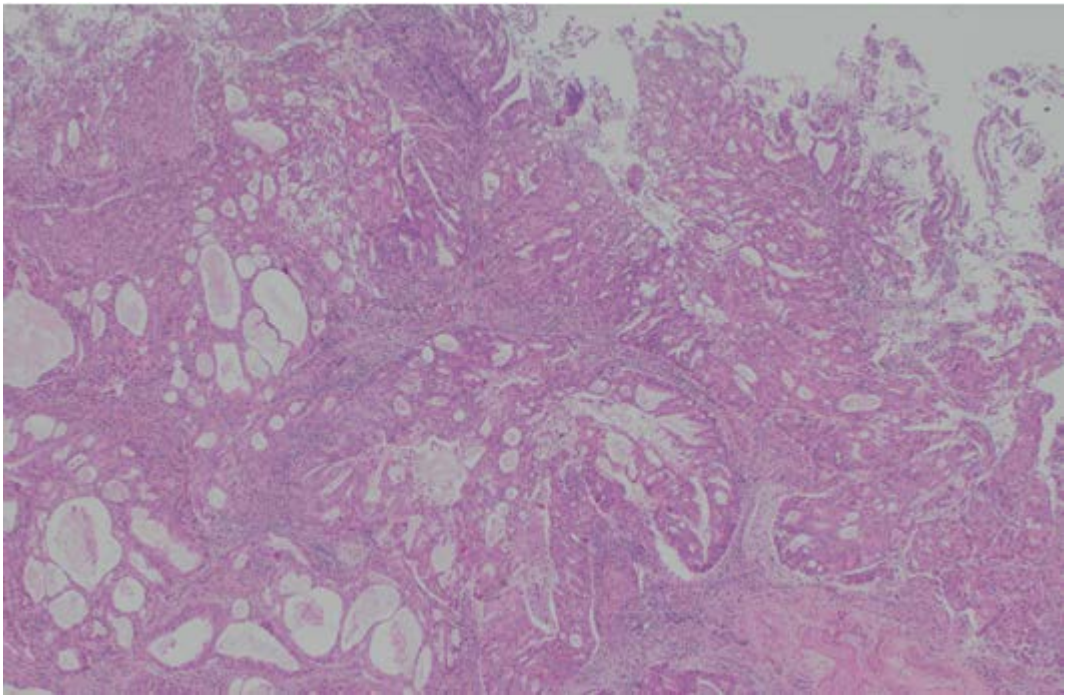

Рисунок 2.3. Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (гематоксилин и эозин, 20 Х)

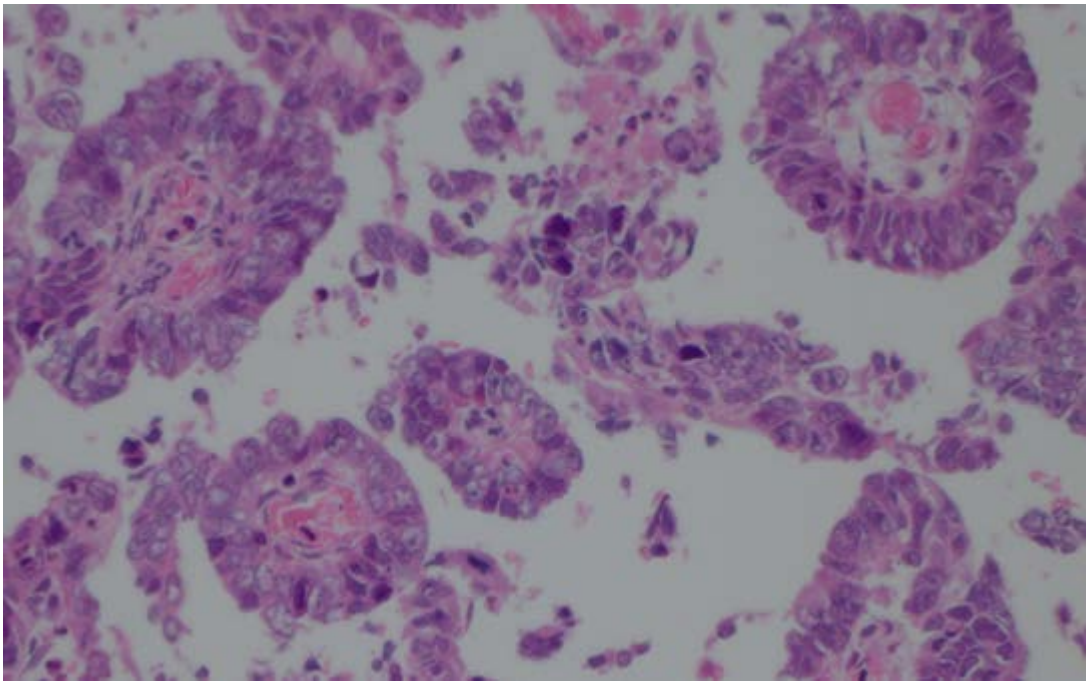

Рисунок 2.4. Серозная аденокарцинома (гематоксилин и эозин, 200 Х)

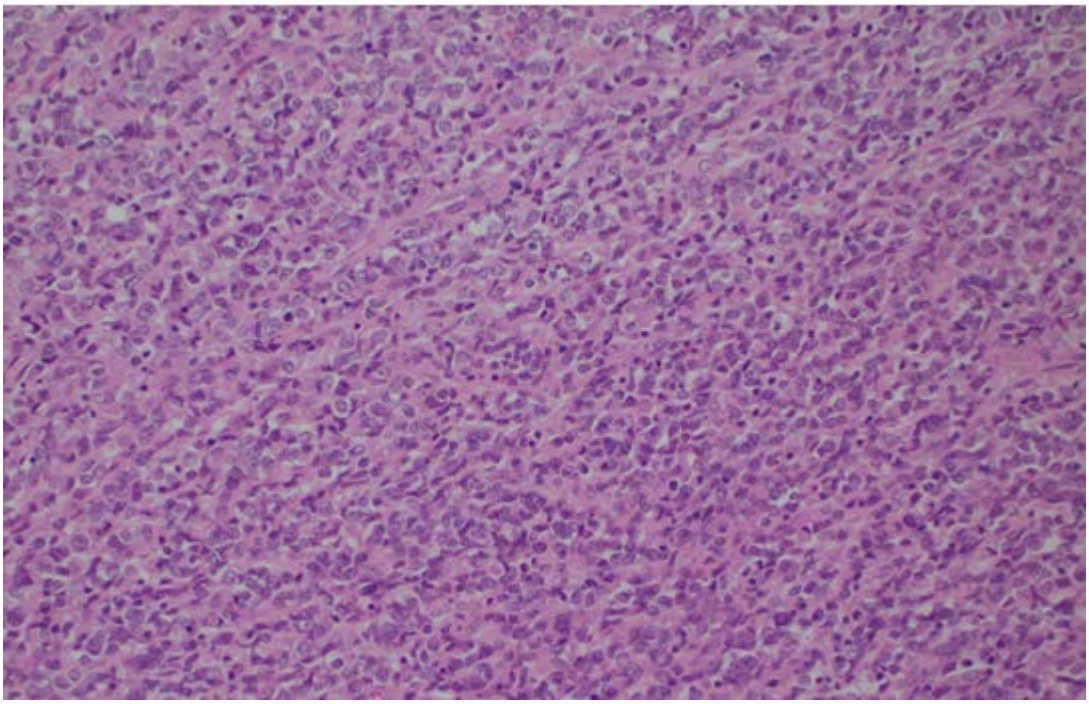

Рисунок 2.5. Недифференцированная аденокарцинома (гематоксилин и эозин, 200 х)

G_1 – высокодифференцированный, G_2 – умеренодифференцированный, G_3 – низкодифференцированный (Рисунок 2.6 – 2.8) [173].

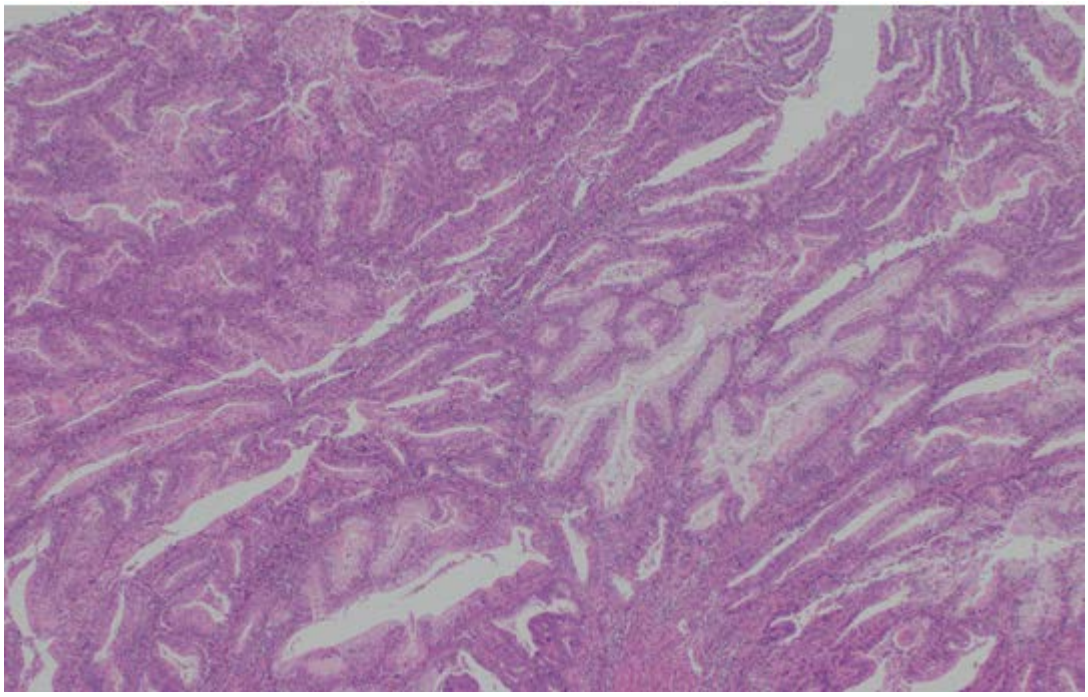

Рисунок 2.6. Высокодифференцированная (G1) эндометриоидная аденокарцинома (гематоксилин и эозин, 40 Х)

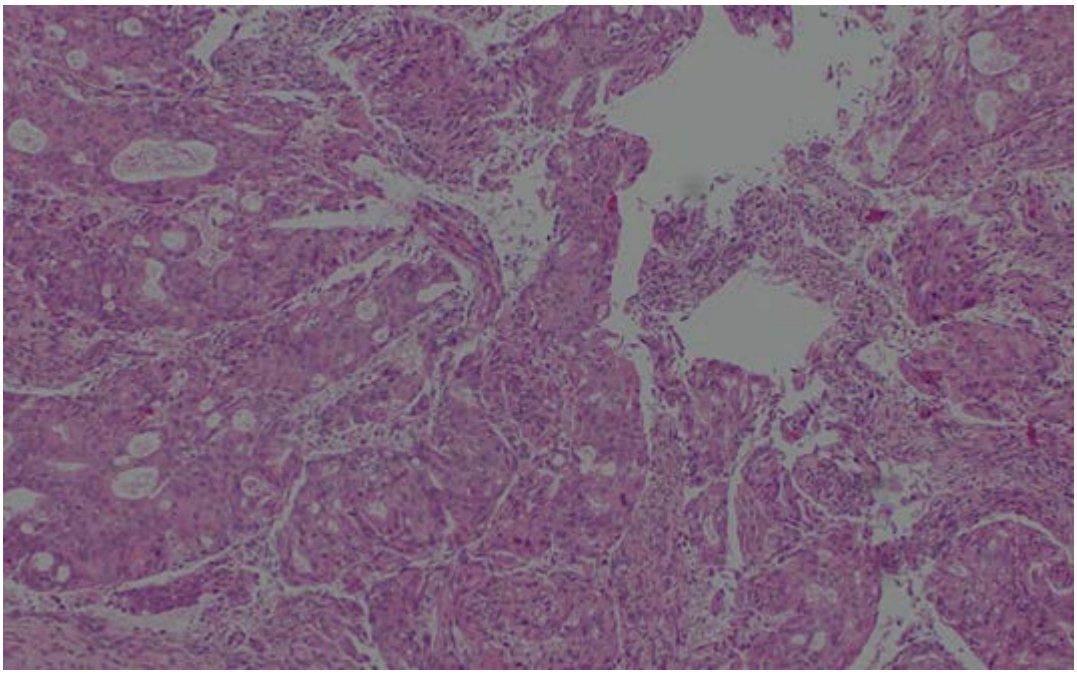

Рисунок 2.7. Умеренно дифференцированная (G2) эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (гематоксилин и эозин, 100 Х)

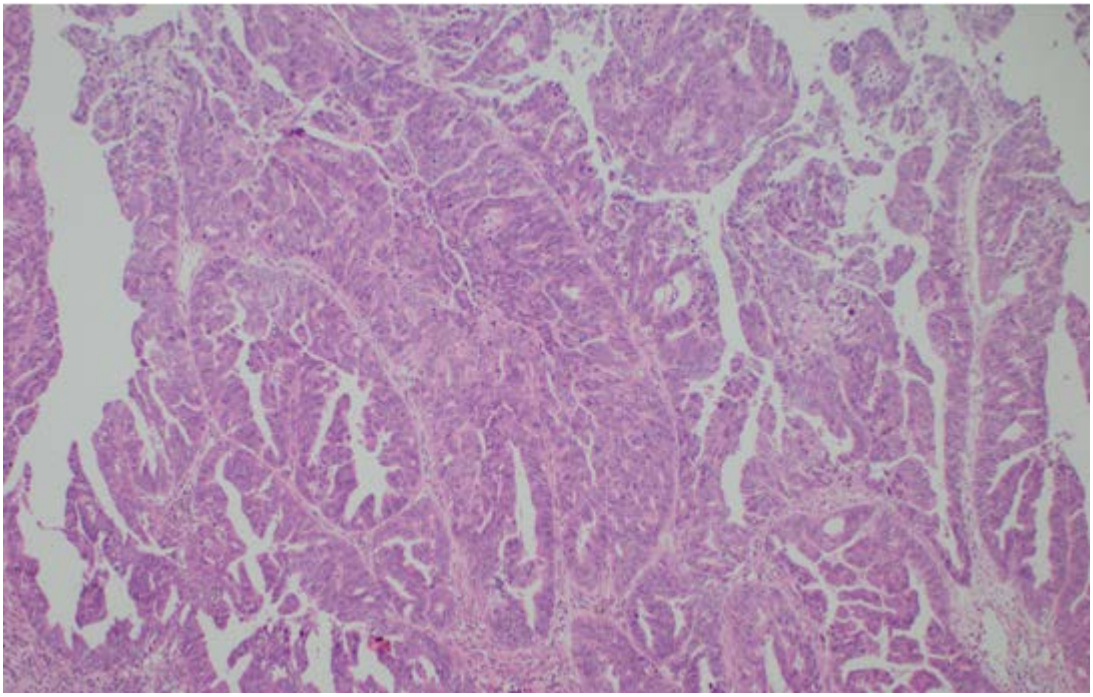

Рисунок 2.8. Низкодифференцированная (G3) эндометриоидная аденокарцинома (гематоксилин и эозин, 100 Х)

2.6. Иммуногистохимические исследования

Экспрессию белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu определяли в опухолевом материале иммуногистохимическими методами с использованием тест-систем фирмы DAKO (Дания) [148]. Срезы для исследования изготавливали из представительных участков опухоли, подтвержденных с помощью окрашивания гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования экспрессии гена PTEN использовали реактив фирмы DAKO (моноклональные мышиные, клон 6H2.1, в титрах 1:200 и 1:300). Срезы толщиной 4-5 мм помещали в водяную баню комнатной температуры, затем в водяную баню 48° С и на стекла SuperFrost Plus. Стекла выдерживали в термостате при 37°С в течение 12 ч, затем в термостате при 60°С в течение 2 часов. Промаркированные стекла помещали в пластиковый вертикальный штатив, где проводили

депарафинизацию и регидратацию образцов с использованием ксилена и этанола.

Для восстановления антигенной активности стекла помещали в цитратный буфер (pH 6.4), а затем обрабатывали в микроволновой печи в течение 30 минут, не открывая дверцу и не меняя буфер. Далее стекла охлаждали в водяной бане 15 мин и помещали в дистиллированную воду на 5 минут, затем в 1 x PBS на 5 мин. Устранение эндогенных пероксидов проводилось раствором H_2O_2 на метаноле.

Срезы покрывались 3-4 каплями протеинового блока DAKO, стекла инкубировали не менее 10 минут во влажной среде при комнатной температуре.

При первичной инкубации с антителами удалялись излишки жидкости со стекла и добавлялось 250 мкл антител (контроль с 250 мкл 1 x PBS pH 7.4), оставляли на ночь при 4° C. Отмывка от первичных антител проводилась путем 6-кратного помещения в 50мл-вую емкость 1 x PBS pH 7.4 (использовались отдельные емкости для каждой из групп). Все стекла с антителами помещали в раздельные 250мл-вые емкости с 1 x PBS. Удаляли излишки буфера, протирали обратную сторону каждого стекла.

Добавляли 250 мкл разведенных биотинилированных IgG вторичных антител (Vector Laboratories cat. PK6102): 1 капля концентрата IgG на 10 мл 1 x PBS pH 7.4. Срезы помещались во влажную среду на 60 мин при комнатной температуре, затем на них наносился реагент Vectastain ABC (2 капли реагента A в 5 мл 1 x PBS pH 7.4, незамедлительно перемешивался, затем добавляли 2 капли реагента B), в котором реагент A - авидин, реагент B- биотин; благодаря последнему формируется связующий «мост» между вторичными антителами и ABC - комплексом. Отмывка стекол проводилась в течение 5 мин в 1xPBS буфере, после чего осуществлялось просушивание открытым способом.

Завершающий этап - добавление 250 мкл DAB Substrate Chromogen в целях визуальной окраски срезов. Полуколичественная оценка экспрессии

PTEN проводилась под микроскопом Axiolab E при разрешениях от 5x/0,12 до 40x/0,25 [148].

В иммуногистохимических исследованиях экспрессии онкобелка HER2/neu использовали антитела DAKO (набор для определения суперэкспрессии белка HER2 HercepTest, титр 1 : 600). Фиксированный в парафине биологический материал нарезался толщиной 4-5 мкм. Его помещали в водяную баню комнатной температуры, затем - в водяную баню 48° С и на стекла SuperFrost Plus. Срезы подвергались депарафинизации в ксилоле, дегидратации в абсолютном этиловом спирте. Активность эндогенной пероксидазы блокировали в 3% растворе перекиси водорода на метаноле. Антигенную активность восстанавливали путем кипячения в цитратном буфере (pH=6,0) при повышенном давлении в скороварке. После инкубации с нормальной сывороткой в течение 20 минут при комнатной температуре проводили инкубацию с первичными антителами, разведенными в 1% растворе бычьего сывороточного альбумина в Трис-буфере (18 час при 6°С). Срезы инкубировались в целях выявления искомого продукта с системой En Vision Mouse (30 мин, 37°С), после чего проводили реакцию с диаминобензидином и под контролем микроскопа докрашивали ядра гематоксилином.

При интерпретации результатов распределения продуктов иммуногистохимической реакции учитывали локализацию и интенсивность окрашивания, что оценивали полуколичественным методом по балльному принципу.

Экспрессия PTEN оценивалась как «высокая» (1+), «умеренная» (0,5+) и «отсутствие экспрессии» (0) (Рисунок 2.9. – 2.10.).

Экспрессия онкобелка HER2/neu оценивалась как «сильно положительная» (3+) – при сильном окрашивании всей мембраны более 10 % опухолевых клеток, «умеренно положительная» (2+) – слабое или умеренное окрашивание всей мембраны более 10 % опухолевых клеток, «слабо положительная» (1+) – неполное окрашивание мембран более 10 %

опухолевых клеток и «отрицательная» (0) отсутствие окрашивания или слабое окрашивание мембран менее 10 % опухолевых клеток (Рисунок 2.11.-2.12).

2.7. Статистические методы анализа результатов

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием программы Statistica 8 методами параметрической и непараметрической статистики. На первом этапе данные были проанализированы на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

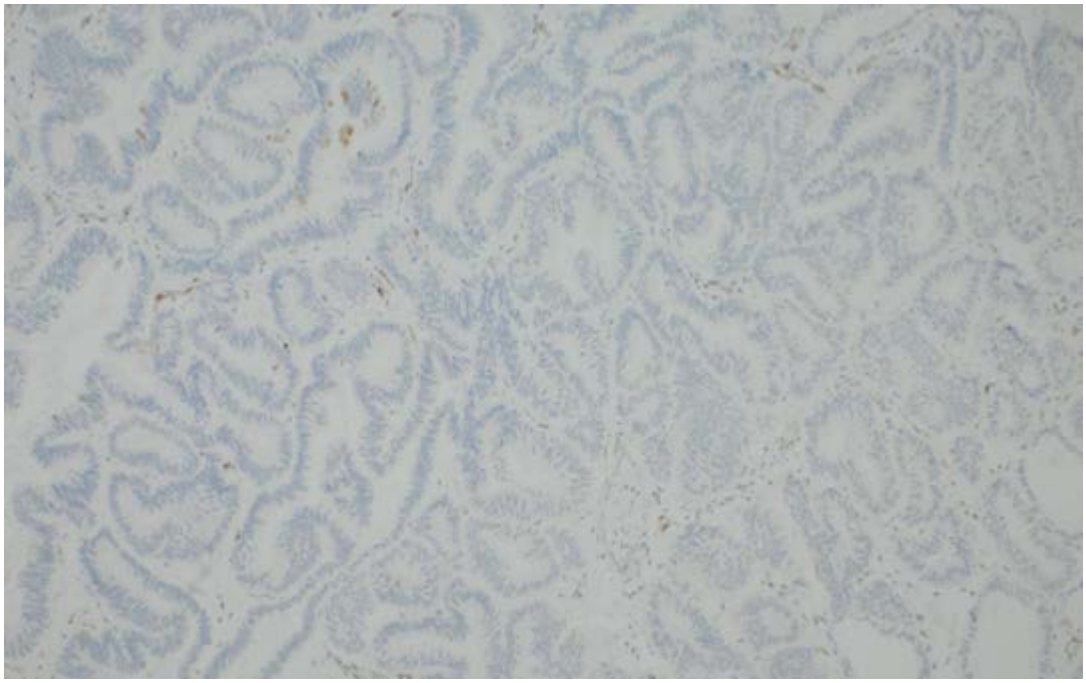

Рисунок 2.9. Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. Отсутствие (0) экспрессии белка-онкосупрессора PTEN (100 X)

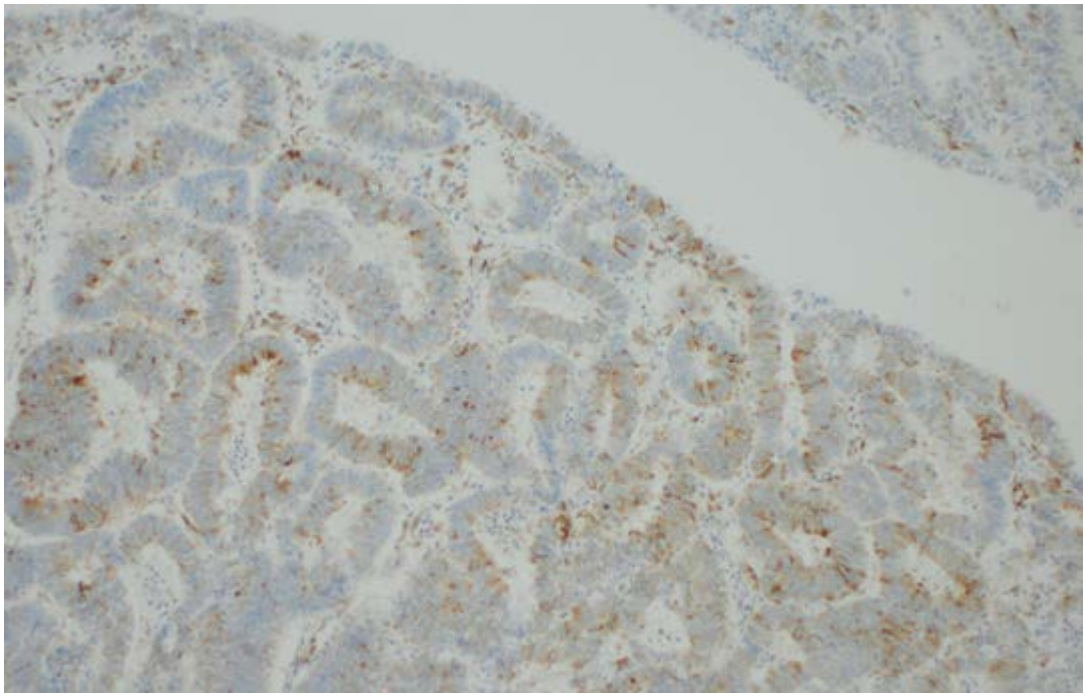

Рисунок 2.10. Высокодифференцированная аденокарцинома. Высокая (1+) экспрессия белка-онкосупрессора PTEN (100 X)

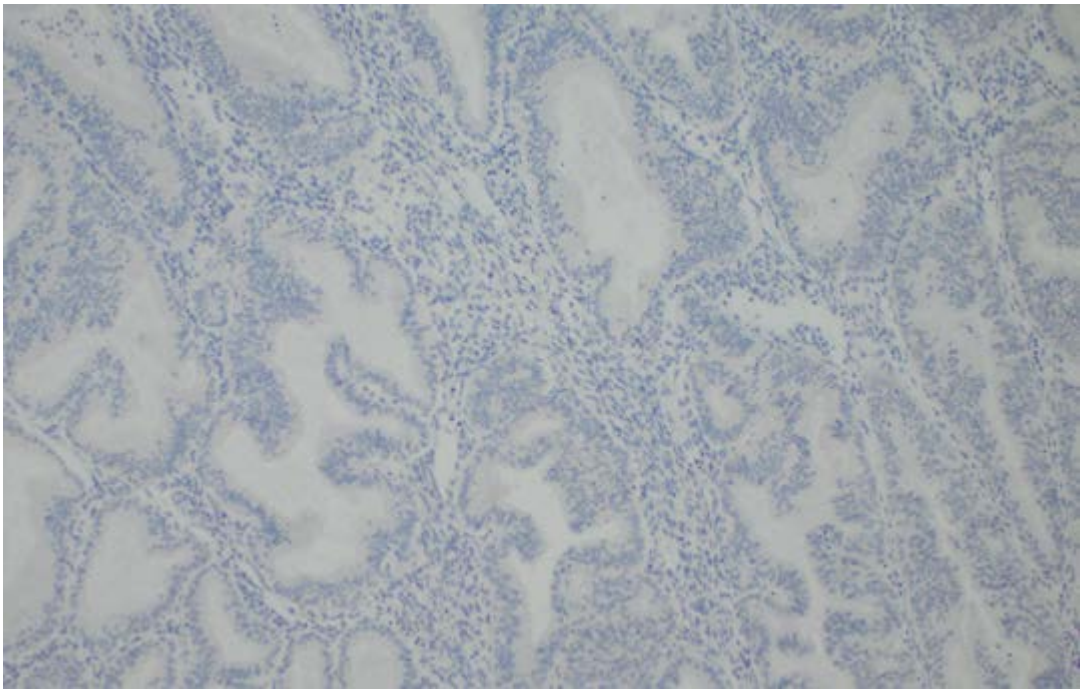

Рисунок 2.11. Высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. Отрицательная (0) HER2/neu (0 %, 100 X)

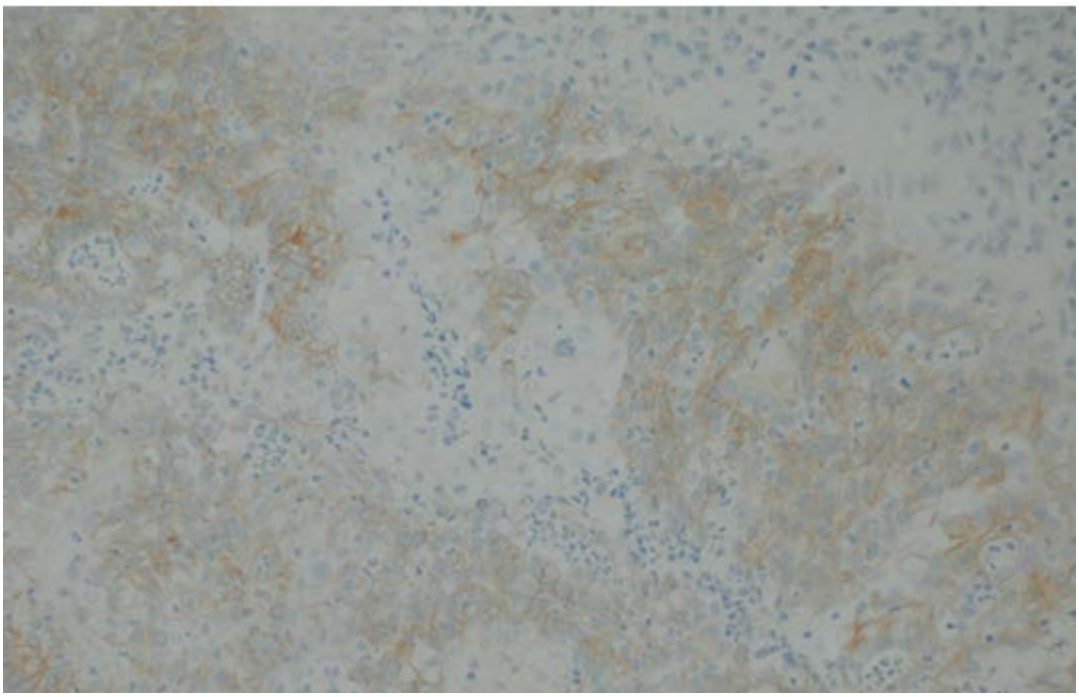

Рисунок 2.12. Низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. Выраженная (3+) экспрессия онкобелка HER2/neu (200 X)

За критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали $p \leq 0,05$ (95%-й уровень значимости). Сравнительный анализ показателей включал оценку межгрупповых и внутригрупповых различий исследуемых признаков. При нормальном виде распределения данных применялись методы параметрической статистики – t-критерий Стьюдента. При ненормальном виде распределения данных использовались методы непараметрической статистики (тест Колмогорова-Смирнова, U-критерий Манна-Уитни, тест Вальд-Волфовица), предназначенные для сравнения двух независимых выборок [3, 44, 64, 73].

Глава 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ (СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛВЕКА)

Для определения тенденций, характеризующих динамику РЭ на протяжении последних 50 лет (с 1965 по 2015 гг.), и понимания вызывающих их причин, было намечено провести сравнительную оценку особенностей пациенток, страдающим этим заболеванием, а также особенностей самого опухолевого процесса, в разные временные промежутки, сгруппированные, как отмечалось, в три периода: 1965-1969 гг. (группа 1), 1995-1999 (группа 2) и 2012-2015 (группа 3). Для ряда изучаемых показателей данные за 1965 – 1969 гг. в работе, о чем уже говорилось, не приведены из-за использования методик их определения, не сопоставимых с современными методами или из-за отсутствия сведений за этот период, поскольку установленный срок хранения историй болезни составляет 25 лет.

3.1. Сравнительная оценка возраста больных и антропометрических показателей

При сравнительном анализе показателей, характеризующих больных РЭ, прежде всего, определяли возраст женщин на момент установления диагноза, их массу, рост, ИМТ, ОТ, ОБ и ОТ/ОБ.

При анализе динамики изменения возраста больных, в котором им впервые был установлен диагноз РЭ, было выявлено (таблица 3.1.), что на протяжении последних 50 лет средний возраст пациенток статистически значимо увеличился на 3,80 и 2,66 года в группе 3 (2012 – 2015 гг.) по сравнению с пациентками, наблюдавшимися, соответственно, в 1965 – 1969 гг. и 1995 – 1999 гг.

Таблица 3.1.

Средний возраст больных РЭ на момент установления диагноза, M ± m, (n)

Возраст	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Средний возраст (лет)	56,87 ± 0,33 (n = 225)	58,01 ± 0,35 (n = 193)	60,67 ± 0,41[1, 2] (n = 146)

Уровни статистической значимости различий:

[1] p < 0,001 –между группами 1 и 3; [2] p < 0,01 – между группами 2 и 3.

Изучение распределения больных по возрастным подгруппам (таблица 3.2.) подтвердило, что РЭ у женщин в возрасте до 30 - 40 лет встречается редко, а заметный подъем заболеваемости начинается после 40 лет.

Таблица 3.2.

Частота представленности больных РЭ в разных возрастных подгруппах

Возрастной период (лет)	Группа 1 (1965-1969)		Группа 2 (1995-1999)		Группа 3 (2012-2015)	
	абс	% (M ± m)	абс	% (M ± m)	абс	%, (M ± m)
20-29	3	1,33 ± 0,76	1	0,52 ± 0,52	0	0
30-39	2	0,89 ± 0,62	4	2,07 ± 1,02	2	1,37 ± 0,96
40-49	34	15,11 ± 2,39	31	16,06 ± 2,64	12	8,22 ± 2,17
50-59	105	46,67 ± 3,32	70	36,27 ± 3,46[1]	53	36,30 ± 3,98[2]
60-69	70	31,11 ± 3,08	65	33,68 ± 3,40	59	40,41 ± 4,06
70 и >	11	4,89 ± 1,44	22	11,40 ± 2,29[1]	20	13,70 ± 2,85[3]

Уровни статистической значимости различий:

[1] p < 0,05 - между группами 1 и 2; [2] p < 0,05 - между группами 1 и 3;

[3] p < 0,01 - между группами 1 и 3.

Наибольшее число больных в группах 1 и 2 (1965-1969 и 1995-1999 годы) на момент установления диагноза имело возраст 50-59 лет, а в группе 3 (2012 – 2015 годы) - 60-69 лет. При этом доля больных в возрасте 50-59 лет в группах 2 и 3 статистически значимо снизилась по сравнению с группой 1, а больных в возрасте 70 и более лет возросла.

В частности, к 2012-2015 годам (группа 3) доля больных в возрасте до 50 лет снизилась на 7,74 % и 9,06 % ($p < 0,05$), а относительное количество больных в возрасте 60 лет и старше возросло на 18,11 % и на 9,03 % ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) по сравнению с группами 1 и 2 соответственно. Доля больных в возрасте 50-59 лет в группах 2 и 3 снизилась по сравнению с группой 1 на 10,40 % и 10,37 % ($p < 0,05$), но оставалась примерно на одном уровне в 1995 -1999 и 2012 – 2015 годах (рисунок 3.1). В целом, речь, скорее, идет об определенном «постарении» с десятилетиями больных РЭ, чем об их «омоложении».

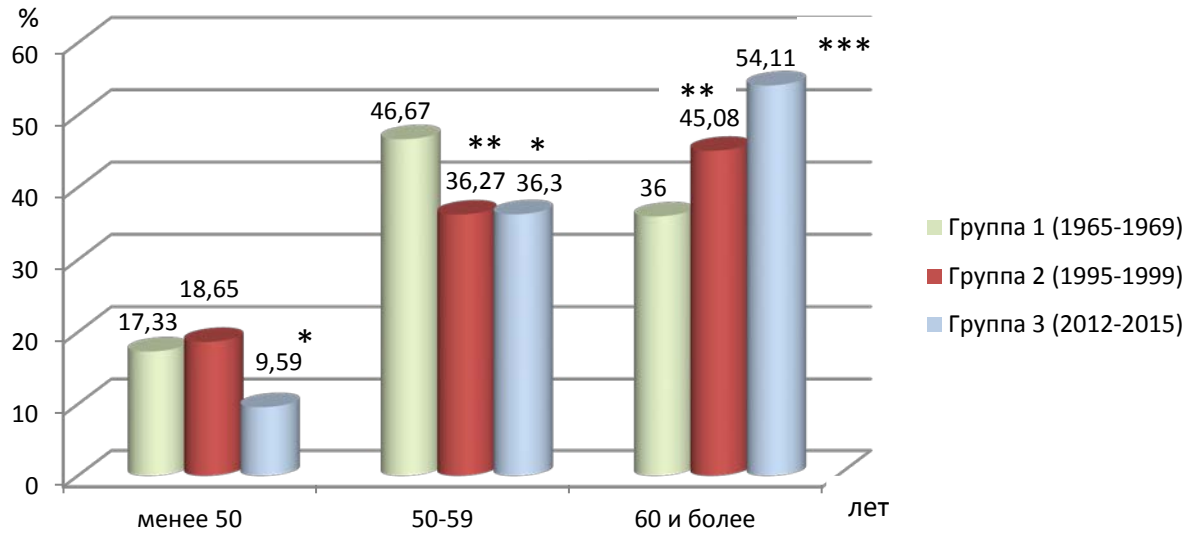

Рисунок 3.1. Распределение больных РЭ по возрастным подгруппам (в %)
(Уровни статистической значимости различий: * $p < 0,05$ - между группами 1 и 3; ** $p < 0,05$ - между группами 1 и 2; *** $p < 0,01$ - между группами 1 и 3)

Отмеченная тенденция может свидетельствовать о том, что, иными словами, РЭ стал выявляться у женщин, в среднем, в более позднем возрасте.

По данным многочисленных исследований [87, 98, 149, 155], одним из факторов риска развития РЭ являются повышенная масса тела и ожирение, поэтому в исследование была включена сравнительная оценка ряда антропометрических показателей заболевших РЭ женщин.

В частности, оценка массы тела больных показала, что если в первые 25-30 лет наблюдения (группы 1 и 2) она оставалась примерно на одном уровне, то за последующие 20 – 25 лет (группа 3) масса тела статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилась по сравнению с предыдущими периодами (1965 – 1969 и 1995 – 1999 гг.) – в среднем на 12,27 кг и 12,38 кг соответственно (таблица 3.3).

Таблица 3.3.

Средние показатели массы, роста и ИМТ больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969) (n = 58)	Группа 2 (1995 – 1999) (n = 189)	Группа 3 (2012 - 2015) (n = 141)
Масса тела (кг)	76,45 ± 1,85	76,34 ± 1,19	88,72 ± 1,75[1, 2]
Рост (см)	156,80 ± 0,76	160,16 ± 0,42[1]	162,52 ± 0,50[1, 2]
ИМТ (кг/м^2):	31,02 ± 0,61	29,75 ± 0,35	33,45 ± 0,40[1, 2]

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,001$- между группой 1 и группами 2 и 3; [2] $p < 0,001$- между группами 2 и 3.

Оценка изменения массы тела больных с учетом возраста показала, что за 50 лет средняя масса тела увеличилась во всех возрастных подгруппах (таблица 3.4), причем в период 2012-2015 гг. у больных в возрасте 50-59,9 лет и ≥60 лет эта прибавка носила статистически значимый характер.

В то же время, увеличение массы тела без учета роста не позволяет объективно судить об ее избыточности, поэтому нами был оценен рост больных и рассчитана величина их ИМТ (таблица 3.3.).

Таблица 3.4.

Изменение массы тела больных РЭ в зависимости от возраста, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Масса тела (кг)	<50	73,18 ± 3,34 (n = 11)	75,50 ± 3,35 (n = 35)	84,73 ± 8,83 (n = 13)
	50-59,9	76,65 ± 2,93 (n = 28)	77,14 ± 1,98 (n = 70)	87,97 ± 2,71[1] (n = 51)
	≥ 60	79,08 ± 3,11 (n = 19)	76,03 ± 1,59 (n = 84)	89,30 ± 2,32[1] (n = 77)

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий между группами 1 и 3.

Определение роста больных показало, что за последние 50 лет произошло его увеличение в среднем на 5,72 ± 0, 26 см. Причем, в 1995 – 1999 годы (группа 2) больные РЭ были значительно выше ($p < 0,001$) больных, наблюдавшихся в 1965 – 1969 годы (группа 1), а в 2012 – 2015 годы (группа 3) – выше, чем больные групп 1 и 2 ($p < 0,001$) (таблица 3.3.).

Очевидно, что за последние полвека увеличение массы тела больных РЭ шло на фоне увеличения их роста. Тем не менее, сравнительный анализ ИМТ показал, что хотя во всех группах были больные с нормальным, повышенным и значительно повышенным ИМТ (рисунок 3.2.), средняя величина ИМТ больных РЭ за последние годы (группа 3) стала выше ($p < 0,001$), чем в 1965 – 1969 и 1995 – 1999 годах (группы 1 и 2), на 7,83% и 12,43% соответственно (таблица 3.3.). Повышенный ИМТ (умеренный и выраженный) имели подавляющее большинство женщин (от 80,44 ± 5,17 % до 88,36 ± 2,65 %) во всех трех группах, причем, доля пациенток с выраженным повышением ИМТ (≥ 30 кг/м^2) превалировала (от 45,50 ± 3,62 % в 1995-1999 гг. до 64,39 ± 3,96 % в 2012 – 2015 гг.) (рисунок 3.2) и была

статистически значимо выше в группе 3 по сравнению с группой 2 (p < 0,001).

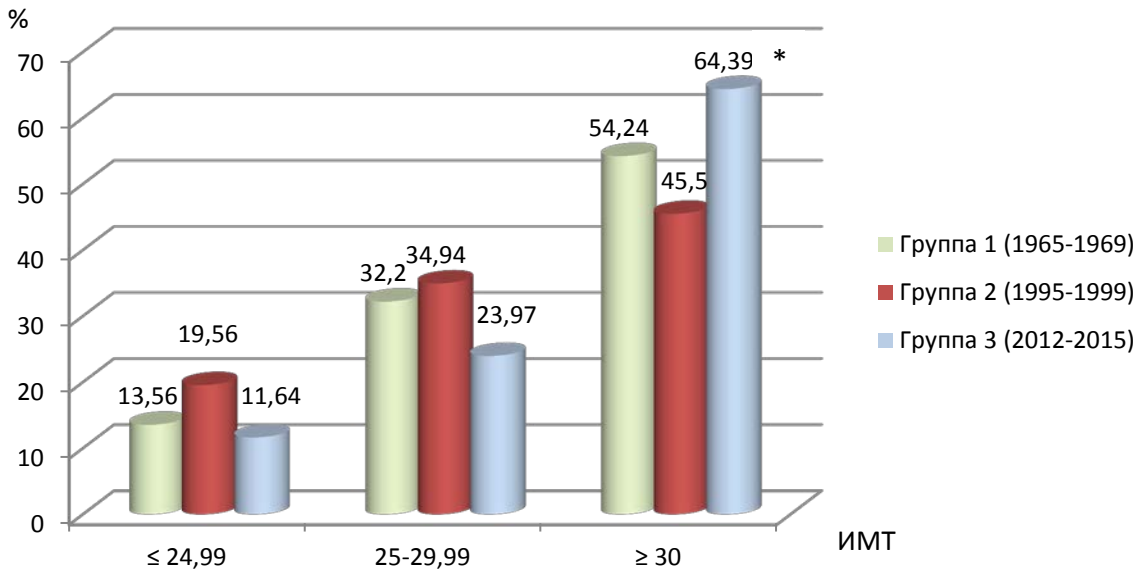

Рисунок 3.2. Распределение ИМТ в группах женщин больных РЭ (в %)

(* p < 0,001 - уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3)

Изучение изменений величины ИМТ в зависимости от возраста показало, что ИМТ увеличивался с возрастом во всех группах (таблица 3.5.), причем, в группе 1 он был статистически значимо выше (p < 0,05) у женщин 60 лет и старше по сравнению с женщинами до 50 лет. Сравнительный динамический анализ выявил нарастание ИМТ в отдельных возрастных подгруппах на протяжении изучаемого периода, причем, особенно заметно в подгруппах 50 лет и старше.

Учитывая, что риск развития РЭ повышается у женщин с признаками метаболического синдрома [20, 150, 155, 174], были проведены измерения ОТ и ОБ и рассчитано отношение ОТ/ОБ, которое относится к числу характеристик этого симптомокомплекса.

Результаты измерений ОТ и ОБ и расчета ОТ/ОБ (таблица 3.6.) у больных РЭ показали, что средние значения ОТ и ОБ в группах 2 и 3 существенно превышали 80 см и 88 см соответственно, причем, за последние

25 лет наблюдалось их статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) на 7,8% и 5,2% соответственно. Это может рассматриваться как свидетельство наличия у больных высокого риска развития метаболического синдрома и тенденции к дальнейшему росту его частоты.

Таблица 3.5.

Изменение величины ИМТ у больных РЭ с учетом их принадлежности к определенной возрастной группе, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ИМТ (кг/м^2)	<50	27,57 ± 0,98 (n = 11)	28,90 ± 1,22 (n = 35)	31,20 ± 2,73 (n = 13)
	50-59,9	31,37 ± 1,18 (n = 28)	29,36 ± 0,73 (n = 70)	32,75 ± 0,99[2] (n = 51)
	≥ 60	32,44 ± 1,32[1] (n = 19)	30,44 ± 0,61 (n = 84)	34,30 ± 0,87[3] (n = 77)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ – в группе 1 между больными с возрастом <50 лет и ≥ 60 лет;
[2] $p < 0,05$ – между группами 2 и 3; [3] $p < 0,001$ – между группами 2 и 3.

Таблица 3.6.

Средние значения окружности талии, бедер и индекса ОТ/ОБ у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатель	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995-1999) (n = 73)	Группа 3 (2012-2015) (n = 140)
ОТ, см	-	92,71 ± 1,75	99,99 ± 1,32[1]
ОБ, см	-	109,07 ± 1,47	114,77 ± 1,29[1]
ОТ/ОБ	-	0,85 ± 0,01	0,87 ± 0,01

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3.

Среднее значение индекса ОТ/ОБ в группе 2 находилось на верхней границе риска развития метаболического синдрома (≥ 0,85 см), а в группе 3 превышало границу риска развития метаболического синдрома (≥ 0,85 см), однако, статистически значимых различий между группами 2 и 3 установлено не было ($p > 0,05$), притом, что величина ОТ и ОБ в группе 3 достоверно возросла (таблица 3.6.).

В 1995 – 1999 и 2012 – 2015 годах (группы 2 и 3) доля больных, имеющих, соответственно, ОТ > 80 см и ОБ > 88 см, составляла подавляющее большинство. При этом, доля больных с индексом ОТ/ОБ ≤ 0,85 с 1995 – 1999 гг. статистически значимо снизилась, а с индексом ОТ/ОБ в интервале >0,85 - ≤ 0,95 возросла ($p < 0,001$) (таблица 3.7), что также свидетельствует о высокой степени распространения метаболического синдрома (даже, если судить только по этому антропометрическому параметру) среди больных РЭ, в особенности, в группе 3.

За последние 25 лет средние значения ОТ и ОБ у больных РЭ возросли в основном за счет женщин старше 50 лет. Так, ОТ в группе 3 статистически значимо возросла ($p < 0,05$) у больных в возрасте 50-59,9 лет и ≥ 60 лет по сравнению с группой 2 на 10,41 % и 6,74 %, а ОБ – на 3,99 % и 7,39 % соответственно. Отношение ОТ/ОБ достоверно возросло только у больных в возрасте 50-59,9 лет (таблица 3.8.).

Изучение значений ОТ, ОБ и индекса ОТ/ОБ показало (чего, в принципе, можно было ожидать), что эти параметры статистически значимо возрастали с увеличением ИМТ, причем, в особенности, при сравнении с группой с ИМТ ≥ 30, за исключением параметра ОТ/ОБ (таблица 3.9).

Таким образом, последние пять десятилетий характеризуются увеличением среднего возраста больных раком эндометрия, преимущественно, за счет больных 60 лет и старше, а также изменением антропометрических параметров за счет увеличения массы и индекса массы тела, роста пациенток и окружности их талии.

Таблица 3.7.

Распределение больных РЭ в зависимости от величины ОТ, ОБ и их соотношения, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Распределение по ОТ (%)			
≤ 80 см	-	19,18 ± 2,86 (n = 14)	13,57 ± 2,83 (n = 19)
> 80 см	-	80,82 ± 2,86 (n = 59)	86,43 ± 2,83 (n = 121)
Распределение по ОБ (%)			
< 88 см	-	1,37 ± 0,84 (n = 1)	0,71 ± 0,69 (n = 1)
> 88 см	-	98,63 ± 0,84 (n = 72)	99,29 ± 0,69 (n = 139)
Распределение по индексу ОТ/ОБ (%)			
≤ 0,85	-	53,43 ± 3,63 (n = 39)	33,57 ± 3,91[1] (n = 47)
> 0,85 - ≤ 0,95	-	41,09 ± 3,56 (n = 30)	60,71 ± 4,04[1] (n = 85)
> 0,95	-	5,48 ± 1,88 (n = 4)	5,72 ± 1,92 (n = 8)

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,001$ - уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3.

Таблица 3.8.

Величина ОТ, ОБ и ОТ/ОБ у больных РЭ в зависимости от возраста, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ОТ (см)	<50	-	94,80 ± 4,38 (n = 15)	94,23 ± 5,96 (n = 13)
	50-59,9	-	88,64 ± 2,87 (n = 28)	97,87 ± 2,27[1] (n = 51)
	≥ 60	-	95,55 ± 2,38 (n = 30)	101,99 ± 1,66[1] (n = 76)
ОБ (см)	<50	-	110,40 ± 3,50 (n = 15)	108,35 ± 6,04 (n = 13)
	50-59,9	-	108,79 ± 2,62 (n = 28)	113,13 ± 1,94 (n = 51)
	≥ 60	-	108,67 ± 2,01 (n = 30)	116,70 ± 1,75[1] (n = 76)
ОТ/ОБ	<50	-	0,85 ± 0,02 (n = 15)	0,86 ± 0,02 (n = 13)
	50-59,9	-	0,82 ± 0,02 (n = 28)	0,86 ± 0,01[1] (n = 51)
	≥ 60	-	0,88 ± 0,01 (n = 30)	0,87 ± 0,01 (n = 76)

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,05$ - уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3.

Таблица 3.9.

Показатели ОТ, ОБ и индекса ОТ/ОБ у больных РЭ в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ОТ (см)	≤ 24,99	-	77,23 ± 2,09 (n = 13)	75,15 ± 1,48 (n = 17)
	25-29,99	-	88,47 ± 1,29[1] (n = 30)	91,96 ± 1,81[6] (n = 35)
	≥ 30	-	104,03 ± 2,74[3,5] (n = 30)	107,63 ± 1,30[8, 9] (n = 88)
ОБ (см)	≤ 24,99	-	96,08 ± 1,78 (n = 13)	94,91 ± 1,59 (n = 17)
	25-29,99	-	103,87 ± 1,00[1] (n = 30)	106,07 ± 1,25[6] (n = 35)
	≥ 30	-	119,90 ± 1,99[3,5] (n = 30)	121,84 ± 1,52[8, 9] (n = 88)
ОТ/ОБ	≤ 24,99	-	0,80 ± 0,02 (n = 13)	0,79 ± 0,02 (n = 17)
	25-29,99	-	0,85 ± 0,01[2] (n = 30)	0,87 ± 0,01[7] (n = 35)
	≥ 30	-	0,87 ± 0,02[4] (n = 30)	0,88 ± 0,01[8] (n = 88)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[2] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[3] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[4] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[5] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[6] $p < 0,001$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[7] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[8] $p < 0,001$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[9] $p < 0,001$ - в группе 3 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30.

3.2. Сравнительная оценка гормонально-метаболических показателей

Повышенная масса тела и превышающие нормальные значения ОТ, ОБ у женщин часто, хотя и не всегда, ассоциированы с нарушениями эндокринно-обменных процессов в организме, которые могут выявляться соответствующими лабораторными тестами. Поэтому для сравнительного анализа показателей, характеризующих гормонально-метаболические нарушения, в настоящей работе была проведено изучение динамики изменений липидного и углеводного обменов, содержания инсулина и эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ на протяжении последнего полувека или последних 25 лет.

3.2.1. Изменения липидного обмена

Изучение состояния липидного обмена показало, что содержание ХС в сыворотке крови во всех наблюдаемых группах в среднем не превышало верхнюю границу нормы и оставалось на протяжении изучаемого периода на одном уровне (таблица 3.10.).

Средняя концентрация ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и триглицеридов в крови у больных РЭ во всех группах была в пределах нормы для здоровых женщин, тем не менее с 1995 – 1999 гг. (группа 2) к 2012 – 2015 гг. (группа 3) средний уровень ХС-ЛПВП в сыворотке крови больных РЭ статистически значимо увеличился, а ХС-ЛПНП - снизился ($p < 0,001$), что далее будет подвергаться обсуждению и составит предмет для комментариев.

При сравнительном анализе статистически значимых ($p > 0,05$) изменений уровня ХС в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от возраста за последние 25 лет выявлено не было (таблица 3.11). Однако при анализе содержания ХС-ЛПВП был отмечен его статистически значимый рост к 2012-2015 гг. во всех возрастных подгруппах. Уровень ХС-ЛПНП в сыворотки крови снижался во всех возрастных подгруппах, и был

статистически значимо ниже в 2012-2015 гг. в подгруппе 50-59,9 лет ($p < 0,05$). Уровень триглицеридов с 1995 -1999 гг. возрос ($p < 0,001$) на 65,96 % у больных в возрасте <50 лет, причем, если в группе 2 он был значимо ниже по сравнению с больными 50-59,9 лет, то к 2012 – 2015 гг. этот показатель стал ($p < 0,05$) выше по сравнению с больными более старшего возраста.

Таблица 3.10.

Средние показатели липидного обмена у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ХС (ммоль/л)	-	5,78 ± 0,14 (n = 98)	5,51 ± 0,09 (n = 139)
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	-	1,12 ± 0,04 (n = 92)	1,40 ± 0,06[1] (n = 139)
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	-	3,82 ± 0,14 (n = 91)	3,28 ± 0,09[1] (n = 137)
Триглицериды (ммоль/л)	-	1,76 ± 0,08 (n = 94)	1,91 ± 0,05 (n = 138)

Уровень статистической значимости различий:

[1] $p < 0,001$ - различия между группами 2 и 3.

При сравнительном анализе изменений липидного обмена в зависимости от увеличения значений ИМТ у больных РЭ с 1995 – 1999 гг. по 2012 – 2015 гг. было установлено (таблица 3.12), что уровни ХС оставались при этом практически на одном уровне во всех подгруппах и не менялись с течением времени. Однако содержание ТГ по мере роста ИМТ во всех группах наблюдения росло, уровень ХС-ЛПВП в 1995 – 1999 гг. внутри группы снижался, а ХС-ЛПНП – рос, что свидетельствует, с одной стороны, о нарастании у больных РЭ изменений липидного обмена по типу

метаболического синдрома с ростом ИМТ, а, с другой стороны, о необходимости при оценке липидного обмена учитывать ИМТ.

Таблица 3.11.

Состояние липидного обмена у больных РЭ в зависимости от возраста

M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ХС (ммоль/л)	<50	-	5,40 ± 0,27 (n = 18)	5,39 ± 0,36 (n = 13)
	50-59,9	-	5,97 ± 0,19 (n = 39)	5,54 ± 0,15 (n = 50)
	≥ 60	-	5,78 ± 0,24 (n = 42)	5,52 ± 0,13 (n = 76)
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	<50	-	1,13 ± 0,04 (n = 16)	1,37 ± 0,21[1] (n = 13)
	50-59,9	-	1,17 ± 0,07 (n = 37)	1,54 ± 0,12[1] (n = 50)
	≥ 60	-	1,06 ± 0,05 (n = 40)	1,32 ± 0,05[2] (n = 76)
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	<50	-	3,67 ± 0,29 (n = 16)	2,92 ± 0,39 (n = 13)
	50-59,9	-	3,87 ± 0,17 (n = 37)	3,25 ± 0,15[1] (n = 48)
	≥ 60	-	3,84 ± 0,26 (n = 38)	3,37 ± 0,12 (n = 76)
Триглицериды (ммоль/л)	<50	-	1,41 ± 0,18 (n = 17)	2,34 ± 0,31[2] (n = 13)
	50-59,9	-	1,93 ± 0,15[3] (n = 38)	1,91 ± 0,08 (n = 49)
	≥ 60	-	1,74 ± 0,09 (n = 40)	1,82 ± 0,05[4] (n = 76)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3;
[2] $p < 0,01$ - между группами 2 и 3;
[3] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными возрастом <50 лет и 50-59,9 лет;
[4] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет.

Таблица 3.12.

Состояние липидного обмена у больных РЭ в зависимости от ИМТ,

M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ХС (ммоль/л)	≤ 24,99	-	5,50 ± 0,25 (n = 19)	5,48 ± 0,28 (n = 17)
	25-29,99	-	5,87 ± 0,24 (n = 37)	5,65 ± 0,18 (n = 34)
	≥ 30	-	5,84 ± 0,21 (n = 42)	5,47 ± 0,12 (n = 88)
ХС-ЛПВП (г/л)	≤ 24,99	-	1,34 ± 0,12 (n = 18)	1,30 ± 0,05 (n = 17)
	25-29,99	-	1,05 ± 0,04[1] (n = 34)	1,45 ± 0,13[5] (n = 34)
	≥ 30	-	1,08 ± 0,05[2] (n = 40)	1,41 ± 0,07[5] (n = 88)
ХС-ЛПНП (г/л)	≤ 24,99	-	3,58 ± 0,22 (n = 21)	3,48 ± 0,38 (n = 10)
	25-29,99	-	3,91 ± 0,24 (n = 30)	3,42 ± 0,22[5] (n = 29)
	≥ 30	-	3,88 ± 0,23 (n = 40)	3,21 ± 0,12[5] (n = 70)
Триглицериды (ммоль/л)	≤ 24,99	-	1,34 ± 0,12 (n = 18)	1,65 ± 0,09[5] (n = 17)
	25-29,99	-	1,82 ± 0,12[1] (n = 36)	1,82 ± 0,12 (n = 34)
	≥ 30	-	1,91 ± 0,13[3] (n = 40)	1,98 ± 0,06[4] (n = 87)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[2] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[3] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[4] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[5] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3.

Таким образом, несмотря на мало ожидавшуюся (а точнее, противоположную ожиданиям) тенденцию в динамике среднего уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП в крови больных РЭ в период от 1995-1999 до 2012-2015

гг. у всей когорты в целом, было установлено, что с увеличением ИМТ больных РЭ изменения липидного обмена (рост уровня триглицеридов и ХС-ЛПНП, снижение уровня ХС-ЛПВП), в частности, в когорте 1995-1999 гг. носят типичный для метаболического синдрома характер. Факт сопряженности при этом увеличения ИМТ с триглицеридемией указывает на потенциальные сдвиги в состоянии липидного обмена, которые могут способствовать нарастанию в последние годы заболеваемости раком тела матки.

3.2.2. Изменения углеводного обмена

Обмен липидов неразрывно связан с обменом углеводов. Существует немало данных, свидетельствующих о том, что у больных РЭ нередко отмечаются нарушения углеводного обмена по типу нарушенной толерантности к глюкозе или явного сахарного диабета [18, 113, 189, 190].

Исследования показали (таблица 3.13.), что содержание Глюкозы 0 (натощак) в сыворотке крови больных РЭ на протяжении 50 лет статистически значимо выросло ($p < 0,001$) и к 2012 – 2015 гг. в среднем превысило 5,6 ммоль/л. Средний уровень Глюкозы 120 (через 120 минут после нагрузки) был выше 7,8 ммоль/л во всех группах, что позволяет предположить наличие у больных РЭ сниженной толерантности к глюкозе. Однако, если в 1995 – 1999 гг. наблюдался умеренный рост этого показателя по средним данным ($p < 0,05$), то к 2012 – 2015 гг. – небольшая тенденция к его снижению, не достигающая уровня статистической значимости.

О возможном нарушении толерантности к глюкозе у больных РЭ также свидетельствует величина ГК (Глюкоза 120/0), отражая относительно большую величину постнагрузочной гликемии в первой из групп (таблица 3.14.).

Таблица 3.13.

Среднее содержание глюкозы в сыворотке крови больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Глюкоза 0 (ммоль/л)	5,37 ± 0,11 (n = 82)	5,54 ± 0,11 (n = 189)	6,59 ± 0,15[1,2] (n = 141)
Глюкоза 120 (ммоль/л)	8,31 ± 0,27 (n = 82)	7,97 ± 0,33 (n = 95)	7,81 ± 0,28 (n = 65)

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,001$ - между группами 1 и 3; [2] $p < 0,001$ - между группами 2 и 3.

Таблица 3.14.

Среднее значение ГК у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатель	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
ГК (Глюкоза 120/ Глюкоза 0)	1,53 ± 0,03 (n = 82)	1,42 ± 0,04[1] (n = 95)	1,42 ± 0,14 (n = 65)

Уровни статистической значимости различий:

[1] $p < 0,05$ – уровень статистической значимости различий между группами 1 и 2.

Учитывая повсеместно отмечаемую эпидемию диабета и более частое повышение индекса инсулинорезистентности [134], была определена доля больных РЭ, страдающих явным диабетом или имеющих нарушенную толерантность к глюкозе. Критериями отнесения больных РЭ к категории страдающих явным диабетом или же имеющих нарушенную толерантность к глюкозе являлись показатели, рекомендованные American Diabetes Association (таблица 3.15) [77]. При этом было установлено, что за 50 лет

произошло статистически значимое (p < 0,001) нарастание частоты встречаемости среди больных РЭ явного сахарного диабета на 19,12 % и 13,90% к 2012–2015 гг. по сравнению, соответственно, с 1965–1969 гг. и 1995-1999 гг. и, возможно, отчасти в силу этого наметилась тенденция к снижению частоты нарушений толерантности к глюкозе.

Таблица 3.15.

Частота встречаемости нарушенной толерантности к глюкозе и явного сахарного диабета у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 – 2015)
Доля больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (%)			
Глюкоза 0 5,6 – 6,9 и/или Глюкоза 120 7,8 – 11,1 (ммоль/л)	42,68 ± 5,46 (n = 35)	32,80 ± 3,41 (n = 62)	35,46 ± 4,03 (n = 50)
Доля больных с явным сахарным диабетом (%)			
Глюкоза 0 ≥ 7,0 и/или Глюкоза 120 ≥ 11,1 (ммоль/л)	8,54 ± 3,09 (n = 7)	13,76 ± 2,51 (n = 26)	27,66 ± 3,77[1, 2] (n = 38)

Уровни статистической значимости различий:

[1] p < 0,001 –между группами 1 и 3; [2] p < 0,001 –между группами 2 и 3.

Анализ гликемии в зависимости от возраста показал, что содержание Глюкозы 0 и Глюкозы 120 в сыворотке крови увеличивалось во всех группах по мере повышения возраста больных (таблица 3.16). На протяжении времени (за последние 50 лет) уровень Глюкозы 0 статистически значимо вырос во всех возрастных подгруппах, в то время как такие параметры, как концентрация Глюкозы 120 и ГК (Глюкоза 120/ Глюкоза 0), имели тенденцию к снижению.

Таблица 3.16.

Содержание глюкозы в сыворотке крови и ГК у больных РЭ в зависимости от их возраста, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 – 2015)
Глюкоза 0 (ммоль/л)	<50	5,19 ± 0,16 (n = 15)	5,17 ± 0,13 (n = 36)	5,99 ± 0,40[5] (n = 13)
	50-59,9	5,47 ± 0,17 (n = 35)	5,47 ± 0,19 (n = 70)	6,35 ± 0,27[2] (n = 51)
	≥ 60	5,36 ± 0,26 (n = 24)	5,81 ± 0,18[1] (n = 87)	6,84 ± 0,21[3, 4] (n = 77)
Глюкоза 120 (ммоль/л)	<50	7,87 ± 0,44 (n = 15)	7,02 ± 0,51 (n = 17)	7,27 ± 0,47 (n = 11)
	50-59,9	8,64 ± 0,41 (n = 35)	7,77 ± 0,57 (n = 37)	7,04 ± 0,33[7] (n = 22)
	≥ 60	8,55 ± 0,63 (n = 24)	8,77 ± 0,56 (n = 43)	8,51 ± 0,47[6] (n = 32)
ГК (Глюкоза 120/ Глюкоза 0)	<50	1,51 ± 0,06 (n = 15)	1,37 ± 0,09 (n = 17)	1,24 ± 0,05[2] (n = 11)
	50-59,9	1,55 ± 0,04 (n = 35)	1,36 ± 0,06[8] (n = 37)	1,20 ± 0,05[3] (n = 22)
	≥ 60	1,58 ± 0,05 (n = 24)	1,49 ± 0,07 (n = 43)	1,62 ± 0,27 (n = 32)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ –в группе 2 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет;
[2] $p < 0,05$ –между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,001$ –между группами 1 и 3;
[4] $p < 0,001$ –между группами 2 и 3;
[5] $p < 0,05$ –между группами 2 и 3;
[6] $p < 0,05$ –в группе 3 между больными возрастом 50-59,9 лет и ≥ 60 лет;
[7] $p < 0,01$ –между группами 1 и 3;
[8] $p < 0,01$ –между группами 1 и 2.

При анализе содержания глюкозы в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от величины ИМТ (таблица 3.17) было установлено, что уровень Глюкозы 0 возрастал внутри всех групп по мере увеличения ИМТ, причем, в группе 2 и 3 (в 1995-1999 гг. и 2012 – 2015 гг.) это увеличение носило статистически значимый характер ($p < 0,05$). В ходе 50-летнего периода наблюдения рост ($p < 0,05$) уровня Глюкозы 0 был в особенности характерен для больных с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 (таблица 3.17).

Уровни глюкозы 120 также имели тенденцию к росту внутри групп в зависимости от увеличения ИМТ, причем, наиболее четко это выявлялось в группах 1 и 2. В то же время, отмечавшаяся выше (таблица 3.13) наклонность концентрации Глюкозы 120 к более низким значениям в 2012-2015 гг. по сравнению с 1965-1969 гг. была в наибольшей степени свойственна группе с ИМТ ≥30 (таблица 3.17), возможно, свидетельствуя о большей выраженности эффекта эндогенного инсулина в ответ на глюкозную нагрузку.

3.2.3. Изменения гормональных показателей

3.2.3.1. Изменения уровня инсулина в сыворотке крови

Между глюкозой и инсулином существует тесная связь, так как первая обладает способностью стимулировать секрецию инсулина в β-клетках поджелудочной железы. Гиперинсулинемия и ИР, как уже отмечалось, ассоциированы с заболеваниями, принадлежащими к факторам риска развития РЭ, в частности, с диабетом 2 типа и ожирением, а также являются важным компонентом механизмов развития метаболического синдрома [15, 88]. Как следствие, во 2-й и 3-й группах больных были изучены уровни инсулина в сыворотке крови натощак и через 120 минут после нагрузки глюкозой (Инсулина 0 и Инсулина 120) в соответствии с имеющимися рекомендациями и критериями [63].

Таблица 3.17.

Содержание глюкозы в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 – 2015)
Глюкоза 0 (ммоль/л)	≤ 24,99	4,82 ± 0,29 (n = 6)	4,97 ± 0,13 (n = 37)	5,91 ± 0,36 (n = 17)
	25-29,99	5,09 ± 0,15 (n = 16)	5,82 ± 0,25[1] (n = 64)	5,95 ± 0,23[2] (n = 35)
	≥ 30	5,84 ± 0,30 (n = 24)	5,56 ± 0,14[3] (n = 88)	6,97 ± 0,21[2, 4, 5] (n = 89)
Глюкоза 120 (ммоль/л)	≤ 24,99	8,00 ± 0,67 (n = 6)	6,35 ±0,53 (n = 17)	7,12 ± 0,60 (n = 12)
	25-29,99	7,60 ± 0,22 (n = 16)	8,38 ± 0,56[1] (n = 40)	7,85 ± 0,57 (n = 18)
	≥ 30	9,62 ± 0,77[6] (n = 24)	8,26 ± 0,51[3] (n = 38)	8,01 ± 0,38[2] (n = 35)
ГК (Глюкоза 120/ Глюкоза 0)	≤ 24,99	1,66 ± 0,11 (n = 6)	1,22 ± 0,10[7] (n = 17)	1,23 ± 0,07[3] (n = 12)
	25-29,99	1,50 ± 0,04 (n = 16)	1,41 ± 0,07[7] (n = 40)	1,33 ± 0,09 (n = 18)
	≥ 30	1,57 ± 0,06 (n = 24)	1,52 ± 0,06[3] (n = 38)	1,52 ± 0,23 (n = 35)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[2] $p < 0,05$ - между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[4] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[5] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[6] $p < 0,05$ - в группе 1 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30
[7] $p < 0,05$ - между группами 1 и 2.

При анализе этих показателей (таблица 3.18.) было установлено, что в 1995 - 1999 гг. и 2012 - 2015 гг. (группы 2 и 3) наблюдались относительно высокие значения тощаковой инсулинемии, что соответствует повышению в этот период массы тела больных (см. раздел 3.1.).

Таблица 3.18.

Содержание инсулина в сыворотке крови больных РЭ и коэффициента реактивной секреции инсулина (КРСИ), M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Инсулин 0 (мкЕд/мл)	-	17,20 ± 2,77 (n = 74)	22,05 ± 1,08[1] (n = 139)
Инсулин 120 (мкЕд/мл)	-	65,63± 5,84 (n = 74)	52,49± 4,98 (n = 60)
КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0)	-	4,82 ± 0,30 (n = 72)	2,76 ± 0,23[2] (n = 60)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3; [2] $p < 0,001$ - между группами 2 и 3.

Уровень Инсулина 120 в период 2012-2015 гг. снизился, по средним данным, на 20 %, однако, это снижение не носило статистически значимого характера из-за разброса индивидуальных результатов ($p > 0,05$). Усредненное значение КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0) в 1995-1999 гг. превышало уровень рекомендуемого критерия (2,9), что можно расценивать как проявление инсулинорезистентности или глюкозоиндуцированного гормонального эффекта [10]. В то же время, значение КРСИ к 2012 - 2015 гг. по сравнению с периодом 1995-1999 гг. достоверно ($p < 0,001$) снизилось, что, возможно, говорит о более слабом «реактивном» ответе инсулина на глюкозу в группе 3 (таблица 3.18) на фоне повышения ИМТ.

Сравнение среднего содержания Инсулина 0 в сыворотке крови больных РЭ разных возрастных подгрупп (таблица 3.19) показало, что для возрастной подгруппы 60 лет и старше нарастание этого показателя от 1995-1999 гг. к 2012-2015 гг. носило статистически значимый характер ($p < 0,01$). Напротив, за период продолжительностью 25 лет уровень Инсулина 120 имел тенденцию к снижению во всех возрастных группах. КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0) также снизился, причем это снижение было статистически значимым для всех возрастных подгрупп (таблица 3.19).

При анализе уровней Инсулина 0 и Инсулина 120 в сыворотке крови больных РЭ (таблица 3.20) было установлено, что в 1995-1999 и 2012- 2015гг. наблюдался их статистически значимый рост внутри групп параллельно увеличению ИМТ. Отношение Инсулин 120/ Инсулин 0 также повышалось по мере роста ИМТ, но не столь заметно.

Расчет индексов HOMA-IR и HOMA-β (таблица 3.21) показал, что больные РЭ групп 2 и 3 имели высокие значения HOMA-IR, и в 2012-2015 гг. этот индекс продолжал расти, хотя статистически значимого различия между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Доля больных РЭ с повышенными индексами инсулинорезистентности HOMA-IR в группах 2 и 3 была превалирующей, и за последние 25 лет эта доля статистически значимо ($p > 0,001$) выросла на 30,2 % (таблица 3.22), что, как видно, свидетельствует о заметном нарастании распространенности инсулинорезистентности среди пациентов.

Доля больных с показателем функциональной (секреторной) способности β-клеток поджелудочной железы HOMA-β > 100 % также преобладала в исследуемых группах (таблица 3.22), однако, существенного нарастания ее распространенности за наблюдаемый период отмечено не было.

Оценка величины индекса HOMA-IR в зависимости от возраста больных РЭ показала (таблица 3.23), что в группе 3 (2012-2015 гг.) она была примерно одинаковой во всех возрастных подгруппах, но по сравнению с

периодом 1995-1999 гг. статистически значимо ($p < 0,01$) возросла у пациентов в возрасте 60 лет и старше.

Таблица 3.19.

Динамика содержания инсулина в сыворотке крови больных РЭ и КРСИ в зависимости от возраста больных, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Инсулин 0 (мкЕд/мл)	<50	-	15,70 ± 1,80 (n = 15)	20,02 ± 2,66 (n = 13)
	50-59,9	-	21,42 ± 6,81 (n = 29)	22,66 ± 1,82 (n = 51)
	≥ 60	-	13,86 ± 1,56 (n = 30)	21,98 ± 1,51[1] (n = 77)
Инсулин 120 (мкЕд/мл)	<50	-	74,56 ± 13,70 (n = 15)	50,00 ± 9,31 (n = 11)
	50-59,9	-	63,91 ± 10,57 (n = 29)	54,10 ± 8,13 (n = 22)
	≥ 60	-	62,84 ± 7,78 (n = 30)	52,19 ± 8,24 (n = 27)
КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0)	<50	-	4,37 ± 0,46 (n = 15)	2,39 ± 0,30[1] (n = 11)
	50-59,9	-	4,62 ± 0,54 (n = 29)	2,63 ± 0,32[1] (n = 22)
	≥ 60	-	5,25 ± 0,46 (n = 30)	3,01 ± 0,41[2] (n = 27)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,01$ - между группами 2 и 3; [2] $p < 0,001$ - между группами 2 и 3.

Таблица 3.20.

Содержание инсулина в сыворотке крови больных РЭ и коэффициента реактивной секреции инсулина (Инсулин 120/0) в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Инсулин 0 (мкЕд/мл)	≤ 24,99	-	8,40 ± 1,33 (n = 13)	10,24 ± 0,87 (n = 17)
	25-29,99	-	18,64 ± 6,41 (n = 30)	20,09 ± 1,57[4] (n = 33)
	≥ 30	-	19,49 ± 2,11[2] (n = 31)	25,03 ± 1,44[6, 8] (n = 89)
Инсулин 120 (мкЕд/мл)	≤ 24,99	-	30,25 ±10,02 (n = 13)	24,79 ± 7,21 (n = 10)
	25-29,99	-	53,52 ±5,75[1] (n = 30)	61,78 ±10,08[5] (n = 18)
	≥ 30	-	92,19 ±10,23[2, 3] (n = 31)	55,92 ±6,54[7, 8] (n = 30)
КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0)	≤ 24,99	-	3,65 ± 0,81 (n = 13)	2,23 ± 0,34[8] (n = 10)
	25-29,99	-	5,11 ± 0,53 (n = 30)	2,94 ± 0,47[8] (n = 18)
	≥ 30	-	5,05 ± 0,32 (n = 31)	2,82 ± 0,32[9] (n = 30)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p < 0,05 - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[2] p < 0,001 - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[3] p < 0,05 - в группе 2 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[4] p < 0,001 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[5] p < 0,05 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[6] p < 0,001 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[7] p < 0,05 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[8] p < 0,05 - между группами 2 и 3; [9] p < 0,001 - между группами 2 и 3.

Таблица 3.21.

Средняя величина показателей индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и функциональной способности β-клеток поджелудочной железы секретировать инсулин (HOMA-β) у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
HOMA-IR	-	5,51 ± 1,87 (n = 74)	6,56 ± 0,38 (n = 139)
HOMA-β (%)	-	179,16 ± ±15,49 (n = 73)	201,31 ± 16,61 (n = 139)

Таблица 3.22

Распределение больных РЭ в зависимости от величины индекса инсулинорезистентности и функциональной способности β-клеток поджелудочной железы, M ± m, в %, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
индекс HOMA-IR			
≤ 2,7	-	43,84 ± 5,81 (n = 32)	14,39 ± 2,98[1] (n = 20)
> 2,7	-	56,16 ± 5,81 (n = 41)	85,61 ± 2,98[1] (n = 119)
индекс HOMA-β			
≤ 100 %	-	35,62 ± 5,60 (n = 26)	30,22 ± 3,89 (n = 42)
> 100 %	-	64,38 ± 5,60 (n = 47)	69,78 ± 3,89 (n = 97)

Уровень статистической значимости различий:

[1] $p < 0,001$ - уровень статистической значимости различий между группами 2 и 3.

Величина HOMA-β на протяжении 25 лет наблюдения была существенно выше 100 % во всех возрастных подгруппах, однако, если в 1995 – 1999 гг. значение HOMA-β статистически значимо снижалось с возрастом, то в 2012 – 2015 гг. этого не отмечалось (таблица 3.23).

Таблица 3.23.

Средние значения индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и функциональной способности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β) у больных РЭ в зависимости от их возраста, M ± m, (n)

Показатель	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
HOMA-IR	<50	-	3,71 ± 0,48 (n = 15)	5,78 ± 1,02 (n = 13)
	50-59,9	-	8,32 ± 4,73 (n = 29)	6,36 ± 0,56 (n = 51)
	≥ 60	-	3,68 ± 0,50 (n = 30)	6,83 ± 0,57[1] (n = 75)
HOMA-β (%)	<50	-	225,98 ± 47,37 (n = 15)	188,96 ± 26,14 (n = 13)
	50-59,9	-	198,70 ± 26,53[2] (n = 28)	238,94 ± 30,60 (n = 51)
	≥ 60	-	137,51 ± 13,65[3] (n = 30)	177,85 ± 21,98 (n = 75)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,01$ - между группами 2 и 3;
[2] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными возрастом <50 лет и 50-59,9 лет;
[3] $p < 0,05$ - в группе 2 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет.

В то же время, при сравнении значений HOMA-IR и HOMA-β в группах 2 и 3 по мере возрастания ИМТ было установлено, что особенно

заметно величина последнего показателя сказывается на различиях HOMA-IR между больными 2012-2015 и 1995-1999 гг. при ИМТ ≥ 30, а по величине HOMA-β – при ИМТ 25-29,99 (таблица 3.24).

Таблица 3.24.

Средние величины индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и функциональной способности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β) у больных РЭ в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
HOMA-IR	≤ 24,99	-	1,87 ± 0,28 (n = 13)	2,75 ± 0,33 (n = 17)
	25-29,99	-	7,77 ± 4,57 (n = 30)	5,24 ± 0,46[2] (n = 33)
	≥ 30	-	4,83 ± 0,06[1] (n = 31)	7,78 ± 0,52[3, 4, 5] (n = 89)
HOMA-β (%)	≤ 24,99	-	117,63 ± 24,80 (n = 13)	110,82 ± 15,72 (n = 17)
	25-29,99	-	140,80 ± 18,80 (n = 30)	245,02 ± 37,60[5, 8] (n = 33)
	≥ 30	-	244,18 ± 27,07[6, 7] (n = 30)	202,37 ± 21,22 (n = 89)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p < 0,05 - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[2] p < 0,001 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99;
[3] p < 0,001 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[4] p < 0,05 - в группе 3 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[5] p < 0,05 - между группами 2 и 3;
[6] p < 0,01 - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[7] p < 0,01 - в группе 2 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[8] p < 0,05 - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и 25-29,99.

Таким образом, у больных РЭ при сравнении данных, накопленных в течение 50 лет, выявилась большая выраженность нарушений углеводного обмена. Это произошло, в частности, за счет увеличения содержания тощаковой глюкозы (Глюкоза 0) в сыворотке крови и доли больных с явным сахарным диабетом, особенно по мере нарастания возраста больных и величины ИМТ. Учащение нарушений углеводного обмена сочеталось у больных РЭ с большей частотой гиперинсулинемии, синдрома инсулинорезистентности или глюкозоиндуцированного гормонального эффекта (повышением концентрации Инсулина 0, высокими значениями КРСИ, HOMA-IR и HOMA-β), причем, нередко на фоне повышения ИМТ.

3.2.3.2. Оценка эстрадиолемии

Принимая во внимание, что в патогенезе немалого числа случаев РЭ значимая роль отводится гиперэстрогенизации [127, 147], был проанализирован уровень эстрадиола в сыворотке крови больных, обследовавшихся в период 1995–1999 и 2012-2015 гг. Поскольку у женщин репродуктивного возраста содержание эстрадиола в крови подвержено ежемесячным циклическим изменениям и во многом зависит от фазы менструального цикла, нами при сравнительном динамическом анализе учитывалось его содержание в сыворотке крови только у женщин, находящихся в менопаузе.

Выяснилось, что средний уровень эстрадиола за период наблюдения повысился, но менее значимо ($p > 0,05$) (таблица 3.25), чем соответствующая динамика уровня инсулина (таблица 3.18.) и ИМТ (таблица 3.3.), которые к 2012–2015 гг. существенно возросли. Не исключено, что это указывает на самостоятельную важность определенных изменений с годами в нестероидной сфере, не обязательно и не во всех случаях связанную с изменениями стероидогенеза.

Тем не менее, минимальные и максимальные уровни эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ колебались в широких пределах (от 20,00 до 748,00 пмоль/л и от 5,14 до 475,4 пмоль/л в группах 2 и 3 соответственно), свидетельствуя о возможной роли каких-то дополнительных переменных.

Таблица 3.25.

Средние уровни эстрадиола в сыворотке крови у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Эстрадиол (пмоль/л)	-	94,00 ± 14,51 (n = 50)	120,11 ± 8,45 (n = 109)

В подтверждение такой точки зрения при оценке уровней эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от величины ИМТ выявилась тенденция к повышению (по средним данным) эстрогенемии на фоне роста ИМТ (таблица 3.26), предполагая все-таки определенную зависимость концентрации эстрадиола и от «нестероидного компонента», что в большей степени было выражено в период 2012-2015 гг.

Таблица 3.26.

Средние уровни эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Эстрадиол (пмоль/л)	≤ 24,99	-	86,37 ± 14,41 (n = 8)	79,36 ± 14,74 (n = 12)
	25-29,99	-	75,42 ± 9,86 (n = 19)	95,65 ± 13,99 (n = 24)
	≥ 30	-	112,00 ± 30,03 (n = 23)	149,25 ± 17,97 (n = 73)

3.2.4. Изменения артериального давления (как одного из критериев метаболического синдрома)

Учитывая, что уровень артериального давления (наличие гипертонии) является одним из показателей, который официально включен в описание признаков метаболического синдрома, нами оценивались изменения САД и ДАД. Сравнительная оценка показала, что средний уровень САД у больных РЭ в группе 3 (2012-2015 гг.) был статистически значимо ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), чем у больных групп 1 и 2 (1965-1969 гг. и 1995-1999 гг.) соответственно (таблица 3.27), причем, это отмечалось на фоне общего снижения доли больных РЭ с повышенным САД (таблица 3.28.). Средние значения ДАД во всех группах не превышали 85 мм рт.ст. и находились примерно на одном уровне во все периоды наблюдения (таблица 3.27).

Таблица 3.27.

Средние уровни артериального давления у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатели (мм рт.ст.)	Группа 1 (1965-1969) (n = 53)	Группа 2 (1995 – 1999) (n = 115)	Группа 3 (2012 - 2015) (n = 141)
САД	146,42 ± 3,97	138,56 ± 2,19	131,39 ± 1,301[1,2]
ДАД	79,62 ± 1,50	82,22 ± 0,89	81,83 ± 0,71

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,001$ - между группами 1 и 3; [2] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3.

Сравнение уровней артериального давления в различных возрастных подгруппах показало, что с увеличением возраста уровень артериального давления (особенно, САД), естественно, растет, причем, возрастное нарастание САД более характерно для периодов 1965-1969 и 1995-1999 гг. (таблица 3.29).

Таблица 3.28

Распределение больных РЭ в зависимости от пограничной величины систолического и динамического артериального давления, M ± m, (n)

Показатели (мм рт.ст.)	Группа 1 (1965-1969) (n = 53)	Группа 2 (1995 – 1999) (n = 115)	Группа 3 (2012 - 2015) (n = 141)
Распределение по САД (%)			
< 140	33,96 ± 6,51	49,57 ± 4,66[1]	65,25 ± 4,01[2, 3]
≥ 140	66,04 ± 6,51	50,43 ± 4,66[1]	34,75 ± 4,01[2, 3]
Распределение по ДАД (%)			
< 85	71,70 ± 6,19	64,35 ± 4,47	66,67 ± 3,97
≥ 85	28,30 ± 6,19	35,65 ± 4,47	33,33 ± 3,97

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 1 и 2;
[2] $p < 0,001$ - между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3.

Оценка средних уровней артериального давления в зависимости от ИМТ показала, что с увеличением ИМТ уровни давления растут, но САД при этом было относительно более высоко в 1965-1969 гг., чем в другие изучавшиеся периоды (таблица 3.30).

Таким образом, за последние 50 лет (с 1965 по 2015 год) наблюдается постепенное динамическое изменение некоторых параметров, характеризующих больных РЭ. Во-первых, как уже отмечалось, это заболевание стало, по средним данным, выявляться у женщин в более позднем возрасте. Так, средний возраст пациенток на момент установления первичного диагноза увеличился с 57,43 ± 0,91 в 1965-1969 гг. до 60,66 ± 0,73 лет в 2012-2015 гг. Произошли статистически значимые изменения антропометрических характеристик больных РЭ; помимо увеличения

Таблица 3.29.

Средние уровни артериального давления у больных РЭ в зависимости от возраста, M ± m, (n)

Показатели (мм рт. ст.)	Возраст (лет)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
САД	< 50	127,22 ± 5,08 (n = 9)	124, 05 ± 4,95 (n = 21)	124,62 ± 4,18 (n = 13)
	50-59	149,42 ± 6,13 (n = 26)	138,17 ± 3,36[2] (n = 41)	127,16 ± 2,13[5] (n = 51)
	≥ 60	151,67 ± 6,53[1] (n = 18)	143,68 ± 3,11[3] (n = 57)	135,34 ± 1,68[4, 5] (n = 77)
ДАД	< 50	74,44 ± 2,42 (n = 9)	76,19 ± 2,01 (n = 21)	80,38 ± 2,00 (n = 13)
	50-59	81,35 ± 2,18 (n = 26)	82,32 ± 1,48[2] (n = 41)	80,59 ± 1,23 (n = 51)
	≥ 60	79,22 ± 2,81 (n = 18)	84,04 ± 1,19[3] (n = 57)	82,90 ± 0,96 (n = 77)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p < 0,05 - в группе 1 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет;
[2] p < 0,05 - в группе 2 между больными возрастом <50 лет и 50-59 лет;
[3] p < 0,05 - в группе 2 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет;
[4] p < 0,05 - в группе 3 между больными возрастом <50 лет и ≥ 60 лет;
[5] p < 0,001 - между группами 1 и 3.

роста, возросли масса тела, ОТ, ОБ, а доля женщин с высоким ИМТ увеличилась на 12,43 %. Состояние липидного и углеводного обмена у больных РЭ с течением времени также подверглось определенным изменениям. В отличие от средних данных, к 2012-2015 гг. по сравнению с предшествующим периодом наблюдается более заметное повышение уровня триглицеридов, глюкозы и инсулина, увеличение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, в том числе, по мере роста ИМТ. Все

это в совокупности, как говорилось выше, может входить в набор маркеров тех механизмов, которые способны опосредовать наблюдаемый в последние годы рост заболеваемости РЭ.

Таблица 3.30.

Средние уровни артериального давления у больных РЭ в зависимости от величины ИМТ, M ± m, (n)

Показатели (мм рт. ст)	ИМТ (кг/м^2)	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
САД	≤ 24,99	129,29 ± 6,40 (n = 7)	128,12 ±4,72 (n = 24)	122,06 ± 4,52 (n = 17)
	25-29,99	152,19 ±9,54 (n = 16)	133,82 ±4,32[1] (n = 34)	126,03 ± 2,05[2] (n = 35)
	≥ 30	147,33 ± 4,44 (n = 30)	145,79 ± 2,72[3, 4] (n = 57)	135,28 ± 1,56[2, 5, 6, 7] (n = 89)
ДАД	≤ 24,99	75,00 ± 3,27 (n = 7)	78,75 ± 1,63 (n = 24)	77,12 ±2,59 (n = 17)
	25-29,99	78,12 ± 2,28 (n = 16)	82,21 ± 1,68 (n = 34)	79,49 ± 1,10 (n = 35)
	≥ 30	81,50 ± 2,21 (n = 30)	83,68 ± 1,30[4] (n = 57)	83,65 ± 0,87[6, 7] (n = 89)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 1 и 2;
[2] $p < 0,001$ - между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[4] $p < 0,001$ - в группе 2 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30;
[5] $p < 0,001$ - между группами 2 и 3;
[6] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ ≤ 24,99 и ≥ 30;
[7] $p < 0,05$ - в группе 3 между больными с ИМТ 25-29,99 и ≥ 30.

3.3. Сравнительная оценка репродуктивного (гинекологического) статуса

В немалом числе работ отмечается, что одним из значимых факторов риска развития РЭ являются особенности гинекологического анамнеза [4, 11, 12, 22, 43, 60, 75]. Раннее первое менструальное кровотечение (менархе) и позднее наступление менопаузы, продолжительность интервала между этими феноменами, бесплодие, отсутствие родов увеличивают, как в течение длительного времени полагают, риск развития заболевания [4, 115, 165]. Целью нашего исследования было изучить особенности менструальной и репродуктивной функций больных РЭ и выявить возможную динамику их характеристик на протяжении последних 50 лет.

Сравнительный анализ результатов, характеризующих перечисленные выше хронологические периоды, показал, в частности, что средний возраст наступления менархе у больных РЭ, как минимум, за последние 25 лет статистически значимо снизился, а доля больных с ранним менархе к 2012 – 2015 гг. (группа 3) по сравнению с 1995 - 1999 гг. (группа 2) заметно возросла (таблица 3.31). При этом соотношение больных с сохраненным менструальным циклом и находящихся в постменопаузе в сравниваемые периоды несколько менялось, но не закономерным образом, а доля больных постменопаузального возраста во всех группах, как и можно было ожидать, существенным образом превалировала (таблица 3.31).

Принимая во внимание, что позднее наступление менопаузы также считается фактором риска развития РЭ [4, 12, 22], было изучено не только состояние менструальной функции у больных РЭ при их поступлении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (таблица 3.31), но и оценен возраст наступления у них менопаузы (таблица 3.32). Под моментом наступления менопаузы понимали возраст, которого достигла больная через 12 месяцев после последней самостоятельной менструации, причем, в исследование включались лишь пациентки с естественно наступившей (без хирургического вмешательства) менопаузой.

Таблица 3.31.

Менструальная функция у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатель	Группа 1 (1965-1969)[1]	Группа 2 (1995- 1999)	Группа 3 (2012 -2015)
Средний возраст при наступлении менархе (лет)	-	13,80 ± 0, 12 (n = 188)	13,35 ± 0,14[2] (n = 137)
Распределение больных по возрасту наступления менархе (%)			
раньше 12 лет	-	4,17 ± 1,44 (n = 8)	11,97 ± 2,72[3] (n = 16)
с 12 до 15 лет	-	72,40 ± 3,21 (n = 136)	68,31 ± 3,90 (n = 94)
после 15 лет	-	23,43 ± 3,06 (n = 44)	19,72 ±3,34 (n = 27)
Менструальная функция (%)			
Сохранена	19,57 ± 4,14	27,66 ± 3,21 (n = 52)	21,90 ± 3,45 (n = 30)
Доля больных, находящихся в менопаузе	80,43 ± 4,14	72,34 ± 3,21 (n = 136)	78,10 ± 3,45 (n = 107)

[1] Архивные данные о возрасте наступления менархе у больных раком эндометрия за 1965-1969 гг. оказалось невозможным собрать в полной мере, в силу чего они здесь не представлены;

Уровни статистической значимости различий:

[2] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3;

[3] $p < 0,01$ - между группами 2 и 3.

Средний возраст больных РЭ при наступлении менопаузы (таблица 3.32.) во всех группах был около 50 лет, однако, за последние 25 лет произошло его небольшое снижение. Доля женщин с менопаузой, наступившей ранее 45 лет во всех группах наблюдения была относительно

невысокой (от 6,85 % до 8,18 %). Для большинства больных было типично наступление менопаузы в возрасте старше 50 лет (от 63,64% до 69,86%).

Таблица 3.32.

Характеристика особенностей наступления менопаузы у больных РЭ, M ± m, (n)

Показатель	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995- 1999)	Группа 3 (2012 -2015)
Средний возраст при наступлении менопаузы (лет)	50,56 ± 0,41 (n = 73)	50,82 ± 0,40 (n = 140)	49,80 ± 0,36 (n = 110)
Распределение по возрасту при наступлении менопаузы (%)			
< 45 лет	6,85 ± 2,96 (n = 5)	7,14 ± 2,18 (n = 10)	8,18 ± 2,61 (n = 9)
≥ 45 - ≤ 50 лет	23,29 ± 4,95 (n = 17)	23,57 ± 3,59 (n = 33)	28,18 ± 4,29 (n = 31)
> 50 лет	69,86 ± 5,37 (n = 51)	69,29 ± 3,90 (n = 97)	63,64 ± 4,59 (n = 70)
Постменопаузальный период (лет)			
Средняя продолжительность интервала между наступлением менопаузы и моментом установления диагноза РЭ	9,58 ± 0,62 (n = 132)	10,99 ± 0,53 (n = 151)	13,65 ± 0,68[1, 2] (n = 110)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p < 0,001 - между группами 1 и 3;
[2] p < 0,05 - между группами 2 и 3.

Средняя продолжительность интервала между наступлением менопаузы и моментом установления диагноза РЭ статистически значимо увеличилась по сравнению с группой 1 на 1,41 года (в группе 1995-1999 гг.) и особенно заметно – на 4,07 года - в группе 3 (2012-2015 гг.) (таблица 3.32).

По-видимому, это связано с тем, что на фоне небольшого снижения среднего возраста при наступлении менопаузы для больных РЭ, обследованных в 2012-2015 гг., был характерен больший возраст в момент выявления заболевания.

Репродуктивная функция больных РЭ исследовалась по продолжительности репродуктивного периода, числу беременностей, родов, абортов. Средняя продолжительность репродуктивного периода у больных РЭ, определявшаяся по разнице между возрастом при наступлении менархе и менопаузы, оказалась в группах 2 и 3 практически одинаковой (таблица 3.33).

Как отмечалось в обзоре литературы, глава 1 [4, 75], имеются сведения, указывающие на то, что бесплодие может влиять на вероятность возникновения РЭ. Поэтому (хотя причины такого феномена могут иметь различное происхождение), в каждой изучаемой группе был определен процент женщин, имевших беременности и роды или не имевших их (таблица 3.33).

По полученным данным, большинство больных РЭ (в особенности, в период 2012-2015 гг.) имели беременности, а доля небеременевших женщин за полувековой период значимо снизилась в 1,36 и 5,22 раз в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1 и в 3,83 раза в группе 3 по сравнению с группой 2. Среднее количество беременностей у больных РЭ, из числа имевших их, значимо увеличилось к 2012-2015 гг. с 3,39 ± 0,46 до 3,83 ± 0,22 в пересчете на одну больную. Доля больных, имевших одну беременность, сократилась, а доля имевших 3 и более беременностей возросла.

Отсутствие родов, как полагают, повышает риск развития РЭ в среднем в 2,8 раза [75]. Однако, по нашим данным, если 50 лет назад не рожали более четверти больных, то постепенно доля нерожавших сократилась (на 12,01 % и 22,54 % в группах 2 и 3 соответственно по сравнению с группой 1). В то же время (что немаловажно для объяснения выявленных сдвигов в целом), хотя нерожавших больных стало заметно меньше, снизилось и среднее количество

Таблица 3.33.

Характеристика репродуктивной функции больных РЭ, M ± m, (n)

Показатель	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995- 1999)	Группа 3 (2012 -2015)
Продолжительность репродуктивного периода (лет)			
Средняя продолжительность	-	36,56 ± 0,41 (n = 143)	36,39 ± 0,38 (n = 108)
Доля больных, имевших и не имевших беременности (%)			
не имели	14,82 ± 4,83 (n = 4)	10,88 ± 3,68 (n = 16)	2,84 ± 1,42[1, 3] (n = 4)
имели	85,18 ± 4,83 (n = 23)	89,12 ± 3,68 (n = 172)	97,16 ± 1,42[1, 3] (n = 137)
Количество беременностей на одну больную, из числа имевших беременности			
Среднее количество беременностей	3,39 ± 0,46 (n = 23)	3,83 ± 0,20 (n = 172)	3,83 ± 0,22[4] (n = 137)
Распределение больных по количеству беременностей (%)			
1	26,09 ± 9,15 (n = 6)	14,53 ± 2,69 (n = 25)	11,68 ± 2,74 (n = 16)
2	21,74 ± 8,60 (n = 5)	24,42 ± 3,28 (n = 42)	21,17 ± 3,49 (n = 29)
3 и более	52,17 ± 10,42 (n = 12)	61,05 ± 3,72 (n = 105)	67,15 ± 4,01 (n = 92)
Доля больных, имевших и не имевших роды (%)			
не рожали	29,63 ± 8,78 (n = 8)	17,62 ± 2,74 (n = 34)	7,09 ± 2,16[1, 5] (n = 10)
рожали	70,37 ± 8,78 (n = 19)	82,38 ± 2,74 (n = 159)	92,91 ± 2,16[1, 5] (n = 137)
Количество родов на одну больную, из числа рожавших			
Среднее количество родов	2,09 ± 0,41 (n = 19)	1,40 ± 0,06[1] (n = 159)	1,49 ± 0,06[2] (n = 137)
Количество абортов на одну больную, из числа имевших беременности			
Среднее количество абортов	1,30 ± 0,38 (n = 12)	2,36 ± 0,18 [1] (n = 140)	2,35 ± 0,19 [2] (n = 143)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 1 и 2;
[2] $p < 0,001$ - между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,05$ - между группами 2 и 3;
[4] $p < 0,045$ и $p < 0,031$ - между группами 1 и 3 по Mann-Whitney U Test и Wald-Wolfowitz Runs Test соответственно;
[5] $p < 0,01$ различия между группами 2 и 3.

родов в пересчете на одну пациентку (на 0,69 и 0,60 в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг., соответственно, по сравнению с 1965-1969 гг.), тогда как среднее число абортов у больных раком эндометрия заметно возросло (таблица 3.33.); эти закономерности в наглядном виде представлены на рисунке 3.4.

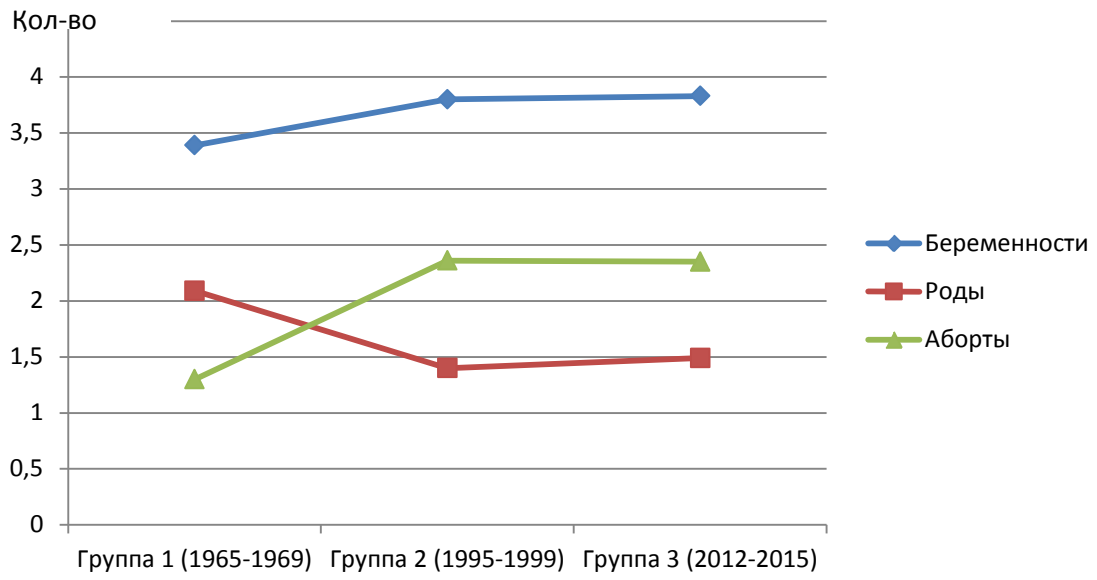

Рисунок 3.4. Динамика среднего количества беременностей, родов и абортов у больных РЭ (в пересчете на одну пациентку) в сравниваемые периоды времени

Таким образом, проведенные исследования показали, что за последние 50 лет (с 1965 по 2015 год) произошло постепенное изменение некоторых показателей, характеризующих менструальную и репродуктивную функции больных РЭ: снизился возраст при приходе первого менструального кровотечения (менархе), увеличились продолжительность периода между установлением диагноза и наступлением менопаузы, доля больных, имевших беременности и роды, однако, снизилось (что, возможно, важнее) число родов в пересчете на одну пациентку на фоне увеличения числа абортов. Выявленные сдвиги, отражая как динамику процессов, происходящих с женской популяцией в целом, так и изменение некоторых характеристик

больных раком тела матки, в то же время, не исключено, представляют собой (так же, как описанные выше некоторые изменения в гормонально-метаболической сфере) один из компонентов условий, способствующих росту частоты этого заболевания.

3.4. Сравнительная оценка стадии опухолевого процесса в момент установления диагноза

Определение стадии заболевания по классификации FIGO показало, что структура распределения РЭ по стадиям при обнаружении опухоли на протяжении 50 лет изменилась незначительно. У большинства больных наблюдалась I стадия, причем, наиболее часто встречалась начальная стадия процесса - Ia. Вторая и третья стадии встречались реже, хотя и оставались примерно на одном уровне. Однако в 1995 – 1999 гг. и, особенно, в 2012-2015 гг. у больных с III стадией несколько чаще отмечались поражения с метастазированием в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, IIIc1 и IIIc2, хотя число таких случаев было невелико (таблица 3.34).

Для изучения динамики изменения опухолевого процесса и оценки его тяжести была рассмотрена степень распространенности опухоли по классификации TNM (таблица 3.35.). При этом было установлено, что во все периоды наблюдения преобладали опухоли, ограниченные телом матки (стадия T1). Доля больных с распространением опухоли на строму шейки матки и ограничением ее маткой (стадия T2) также, практически не менялась, в то время как доля больных со стадией T3 снизилась по средним данным на 6,8 % и 5,18 % в группах 2 и 3 соответственно по сравнению с группой 1.

Изучение распространенности опухолей по системе TNM у больных РЭ в зависимости от возраста показало, в то же время, что за полвека наблюдается статистически значимое смещение опухолей стадий T2 и T3 в

Таблица 3.34.

Распределение больных РЭ по стадии FIGO, в % (M ± m), (n)

FIGO	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012-2015)
I	80,94 ± 4,95 (n = 51)	85,45 ± 3,36 (n = 94)	79,71 ± 3,42 (n = 110)
Ia	57,13 ± 6,23 (36) (n = 36)	61,81 ± 5,20 (n = 68)	60,14 ± 4,16 (n = 83)
Ib	23,81 ± 5,36 (n = 15)	23,64 ± 4,05 (n = 26)	19,57 ± 3,37 (n = 27)
II	7,94 ± 3,40 (n = 5)	8,18 ± 2,61 (n = 9)	8,70 ± 2,39 (n = 12)
III	9,53 ± 3,70 (n = 6)	6,37 ± 2,33 (n = 7)	10,87 ± 2,65 (n = 15)
IIIa	7,94 ± 3,40 (n = 5)	2,73 ± 1,55 (n = 3)	2,17 ± 1,24 (n = 3)
IIIb	-	0,91 ± 0,90 (n = 1)	-
IIIc1	1,59 ± 1,57 (n = 1)	2,73 ± 1,55 (n = 3)	7,25 ± 2,20 (n = 10)
IIIc2	-	-	1,45 ± 1,01 (n = 2)
IV	1,59 ± 1,57 (n = 1)	-	0,72 ± 0,71 (n = 1)
IVa	-	-	-
IVb	1,59 ± 1,57 (n = 1)	-	0,72 ± 0,71 (n = 1)
Всего	100 (n = 63)	100 (n = 110)	100 (n = 138)

Таблица 3.35.

Характеристика распространенности опухоли (T) у больных РЭ по системе TNM, в % (M ± m), (n)

Степень распространенности опухоли	Группа 1 (1965-1967)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012-2015)
T1a	57,14 ± 6,23 (n = 36)	62,72 ± 4,61 (n = 69)	63,04 ± 4,11 (n = 87)
T1b	25,40 ± 5,48 (n = 16)	24,55 ± 4,10 (n = 27)	21,74 ± 3,51 (n = 30)
T2	7,93 ± 3,40 (n = 5)	9,09 ± 2,74 (n = 10)	10,87 ± 2,65 (n = 15)
T3a	9,53 ± 3,69 (n = 6)	2,73 ± 1,55 (n = 3)	4,35 ± 1,73 (n = 6)
T3b	-	0,91 ± 0,90 (n = 1)	-
Всего	100 (n = 63)	100 (n = 110)	100 (n = 138)

сторону обнаружения их у более возрастных больных. Так, в период 2012-2015 гг. у больных РЭ в возрасте 60 лет и старше по сравнению с пациентками младше 50 лет уменьшался процент случаев со стадией T1a, но возрастала доля новообразований в стадии T2 и T3 (таблица 3.36.).

Опухоли с инвазией в миометрий менее 1/2 его толщины или ее отсутствием (стадия T1a) имели тенденцию к увеличению (на 5,58 % и 5,9 % в группах 2 и 3 соответственно по сравнению с группой 1), а частота опухолей с инвазией более 1/2 толщины миометрия (стадия T1b) – незначительно снизилась (на 0,85 % и 3,66 % в группах 2 и 3 соответственно по сравнению с группой 1), однако это изменение не было статистически достоверным ($p > 0,05$) (таблица 3.37).

Таблица 3.36.

Распространенность опухолей (T) по системе TNM у больных РЭ в зависимости от их возраста, в % (M ± m), (n)

T	Группа 1 (1965-1969)			Группа 2 (1995-1999)			Группа 3 (2012-2015)		
	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет
T1	80,00 ± 12,65 (n = 8)	88,89 ± 6,05 (n = 24)	76,92 ± 8,26 (n = 20)	89,48 ± 7,04 (n = 17)	90,57 ± 4,74 (n = 31)	90,56 ± 4,01 (n = 48)	100 ± 0,00 (n = 13)	82,98 ± 5,48 (n = 39)	83,33 ± 4,22 (n = 65)
T1a	40,00 ± 15,49 (n = 4)	70,37 ± 8,79 (n = 19)	50,00 ± 9,80 (n = 13)	78,95 ±9,35[1] (n = 15)	55,26 ± 8,07 (n = 21)	62,26 ± 6,66 (n = 33)	84,62±10,01[1] (n = 11)	70,21 ± 6,67 (33)	55,13 ± 5,63 (n = 43)
T1b	40,00 ± 15,49 (n = 4)	18,52 ± 7,47 (n = 5)	26,92 ± 8,70 (n = 7)	10,53 ± 7,04 (n = 2)	26,31 ± 6,16 (n = 10)	28,30 ± 6,19 (n = 15)	15,38 ±10,01 (n = 2)	12,77 ± 4,87 (n = 6)	28,20 ± 8,83 (n = 22)
T2	10,00 ± 9,48 (n = 1)	7,41 ± 5,04 (n = 2)	7,69 ± 5,22 (n = 2)	5,26 ± 5,12 (n = 1)	13,17 ± 5,48 (n = 5)	12,12 ± 4,48 (n = 4)	-	10,64 ± 4,50 (n = 5)	12,82 ± 3,78 (n = 10)
T3	10,00 ± 9,48 (n = 1)	3,70 ± 3,63 (n = 1)	15,39 ± 7,08 (n = 4)	5,26 ± 5,12 (n = 1)	5,26 ± 3,62 (n = 2)	1,89 ± 1,87 (n = 1)	-	6,38 ± 3,56 (n = 3)	3,85 ± 2,18 (n = 3)
T3a	10,00 ± 9,48 (n = 1)	3,70 ± 3,63 (n = 1)	15,39 ± 7,08 (n = 4)	5,26 ± 5,12 (n = 1)	2,63 ± 2,59 (n = 1)	1,89 ± 1,87 (n = 1)	-	6,38 ± 3,56 (n = 3)	3,85 ± 2,18 (n = 3)
T3b	-	-	-	-	2,63 ± 2,59 (n = 1)		-	-	

Уровни статистической значимости различий: [1] $p < 0,05$ - между группой 1 и группами 2 и 3

Таблица 3.37.

Распределение больных РЭ по глубине инвазии (без Т2,Т3), в % (M ± m), (n)

Степень инвазии	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012-2015)
<1/2 толщины миометрия	69,23 ± 6,42 (n = 36)	71,87 ± 4,59 (n = 69)	75,21 ± 3,99 (n = 88)
>1/2 толщины миометрия	30,77 ± 6,42 (n = 16)	28,13 ± 4,59 (n = 27)	24,79 ± 3,99 (n = 29)

Частота обнаружения региональных и отдаленных метастазов за годы наблюдения практически не изменилась (таблица 3.38).

3.5. Сравнительная оценка морфологических особенностей опухолей

РЭ представляет собой морфологически неоднородную группу опухолей, которые представлены с разной частотой. Из таблицы 3.39. следует, что на протяжении всех 50 лет у больных РЭ чаще всего встречались эндометриоидные опухоли, причем, их доля с 1965-1969 гг. к 2012 – 2015гг. возросла на 18,63%, а неэндометриоидных соответствующим образом снизилась ($p < 0,01$).

Учитывая, что ряд исследователей [17, 41] выявили связь гистологических типов опухолей в момент их выявления и возраста больных, а также то, что, как показали наши наблюдения (раздел 3.1.), за 50 лет (с 1965-1969 гг. до 2012 – 2015 гг.) возраст больных с впервые установленным диагнозом РЭ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, значимо увеличился с 56,87±0,33 до 60,67±0,41 лет ($p < 0,001$), нами был оценен средний возраст больных в момент установления диагноза этих новообразований в зависимости от их

морфологического варианта. Как продемонстрировано в таблице 3.40, средний возраст пациенток с неэндометриоидными опухолями был выше,

Таблица 3.38.

Доля региональных и отдаленных метастазов у больных РЭ при оценке по системе TNM, (M ± m)

Показатели	Группа 1 (1965-1969)		Группа 2 (1995-1999)		Группа 3 (2012-2015)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Поражение региональных лимфатических узлов (N)						
Nx	6	9,52 ± 3,70	2	1,82 ± 1,27	12	8,69 ± 2,39
No	50	79,37 ± 5,10	96	87,27 ± 3,17	113	81,89 ± 3,28
N1	7	11,11 ± 3,95	12	10,91 ± 2,97	13	9,42 ± 2,49
Наличие или отсутствие отдаленных метастазов (M)						
Mx	1	1,59 ± 1,54	3	2,73 ± 1,55	7	5,07 ± 1,86
Mo	61	96,82 ± 2,21	104	94,54 ± 2,16	130	94,20 ± 1,99
M_1	1	1,59 ± 1,57	3	2,73 ± 1,55	1	0,73 ± 0,72

Таблица 3.39.

Распределение основных морфологических вариантов РЭ, в % (M ± m), (n)

Гистологический вариант	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 2 (1995-1999)	Группа 3 (2012 – 2015)
Эндометриоидные опухоли	66,15 ± 5,87 (n = 43)	77,27 ± 4,00 (n = 85)	84,78 ± 3,06[1] (n = 117)
Неэндометриоидные опухоли	33,85 ± 5,87 (n = 22)	22,73 ± 4,00 (n = 25)	15,22 ± 3,06[1] (n = 21)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,01$ - между группой 1 и 3.

чем у больных эндометриоидными опухолями на 2,65, 4,32 и 3,71 год в группах 1, 2 и 3 соответственно, т.е. эта разница сохранялась на протяжении всех прошедших 50 лет, соответствуя и увеличению к 2012-2015 гг. среднего возраста всей группы больных в целом.

Таблица 3.40.

Средний возраст больных РЭ в зависимости от морфологического варианта опухолей, лет (M ± m), (n)

Морфологический вариант	Группа 1 (1965-1969)	Группа 2 (1995 – 1999)	Группа 3 (2012 - 2015)
Эндометриоидные опухоли	56,40 ± 1,21 (n = 43)	58,26 ± 1,04 (n = 86)	60,10 ± 0,81[1] (n = 117)
Неэндометриоидные опухоли	59,05 ± 1,72 (n = 22)	62,58 ± 1,83 (n = 24)	63,81 ± 1,98 (n = 21)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ - между группами 1 и 3.

Существенно, с другой стороны, что в возрастной подгруппе ≥60 лет по отношению к подгруппе младше 50 лет доля неэндометриоидных опухолей в период 2012-2015 гг. возросла, в то время как доля эндометриоидных новообразований, в особенности в сравнении с 1965-1969 гг., относительно снизилась (таблица 3.41.).

Гистологическая структура эндометриоидных опухолей за период наблюдения изменилась незначительно (рисунок 3.5). В ней превалировали эндометриоидные аденокарциномы и эндометриоидные аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой, которые в сумме в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. составили, соответственно, 87,67% и 87,43% всех случаев, а доля секреторных эндометриоидных аденокарцином и муцинозных аденокарцином в отмеченные периоды тоже оставалась стабильной.

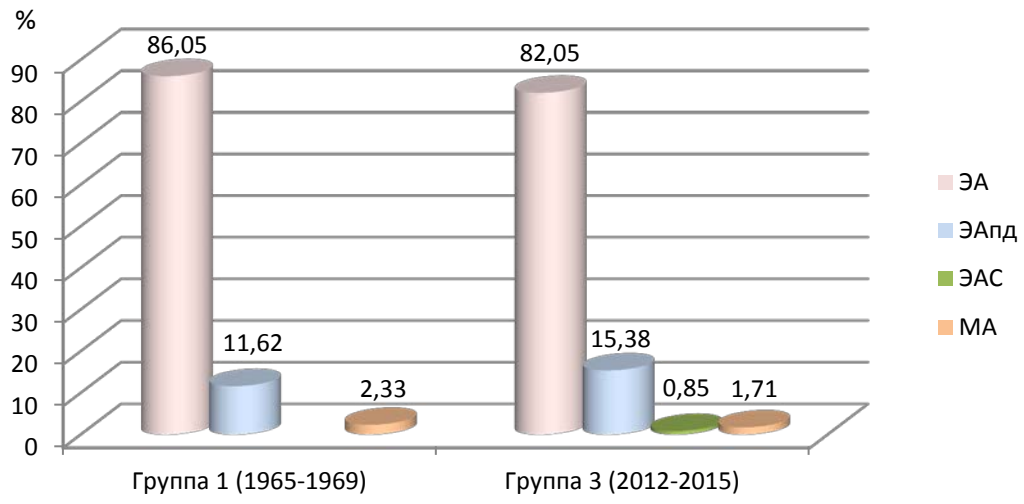

Рисунок 3.5. Особенности распределения (%) вариантов эндометриоидных опухолей у больных РЭ в течение последних 50 лет

(ЭА - эндометриоидные аденокарциномы, ЭАпд - эндометриоидные аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой, ЭАС - эндометриоидная аденокарцинома секреторная, МА - муцинозная аденокарцинома)

В то же время, на фоне снижения за 50 лет (с 1965-1969 гг. до 2012-2015 гг.) суммарной частоты неэндометриоидных опухолей среди последних наблюдалось увеличение доли отличающихся неблагоприятным течением серозных аденокарцином ($p < 0,05$) в сочетании с тенденцией к снижению частоты недифференцированных новообразований (рисунок 3.6).

Среди эндометриоидных опухолей на протяжении полувека встречались высоко-, умеренно- и низкодифференцированные (G1, G2 и G3 соответственно), причем, их доля в общей структуре опухолей была на протяжении 50 лет практически одинаковой с заметным, однако, превалированием в течение всего этого времени высокодифференцированных новообразований, G1 (рисунок 3.7). Существенно при этом, что с увеличением возраста больных (в частности, при сопоставлении пациенток ≥ 60 лет и < 50 лет соотношение

Таблица 3.41.

Доля эндометриоидных и неэндометриоидных новообразований у больных РЭ в различных возрастных подгруппах, в % (M ± m), (n)

Гистологический тип	Группа 1 (1965-1969)			Группа 2 (1995-1999)			Группа 3 (2012-2015)		
	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет	<50 лет	50-59 лет	>60 лет
Эндометриоидные опухоли	63,64 ± 14,50 (n = 7)	74,07 ± 8,43 (n = 20)	59,26 ± 9,45 (n = 16)	94,12 ± 5,70 (n = 16)	71,05 ± 7,35 (n = 27)	76,36 ± 5,73 (n = 42)	91,67 ± 7,97 (n = 11)	88,00 ± 4,59[1] (n = 44)	81,58 ± 4,45[2] (n = 62)
Неэндометриоидные опухоли	36,36 ± 14,50 (n = 4)	25,93 ± 8,43 (n = 7)	40,74 ± 9,45 (n = 11)	5,88 ± 5,70 (n = 1)	28,95[3] ± 7,35 (n = 11)	23,64[4] ± 5,73 (n = 13)	8,33 ± 7,97 (n = 1)	12,00 ± 4,59 (n = 6)	18,42 ± 4,45[2] (n = 14)
Всего	100 (n = 11)	100 (n = 27)	100 (n = 27)	100 (n = 17)	100 (n = 38)	100 (n = 55)	100 (n = 12)	100 (n = 50)	100 (n = 76)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,05$ –между группами 2 и 3;
[2] $p < 0,05$ –между группами 1 и 3;
[3] $p < 0,05$ - в группе 2 между подгруппами <50 лет и 50-59 лет;
[4] $p < 0,05$ – в группе 2 между подгруппами 50-59 лет и >60 лет.

эндометриоидных опухолей различной дифференцировки в сравниваемых группах (от 1965-1969 гг. до 2012-2015 гг.) изменялось, причем, весьма заметно – в сторону более агрессивных низкодифференцированных (G3) новообразований (таблица 3.42).

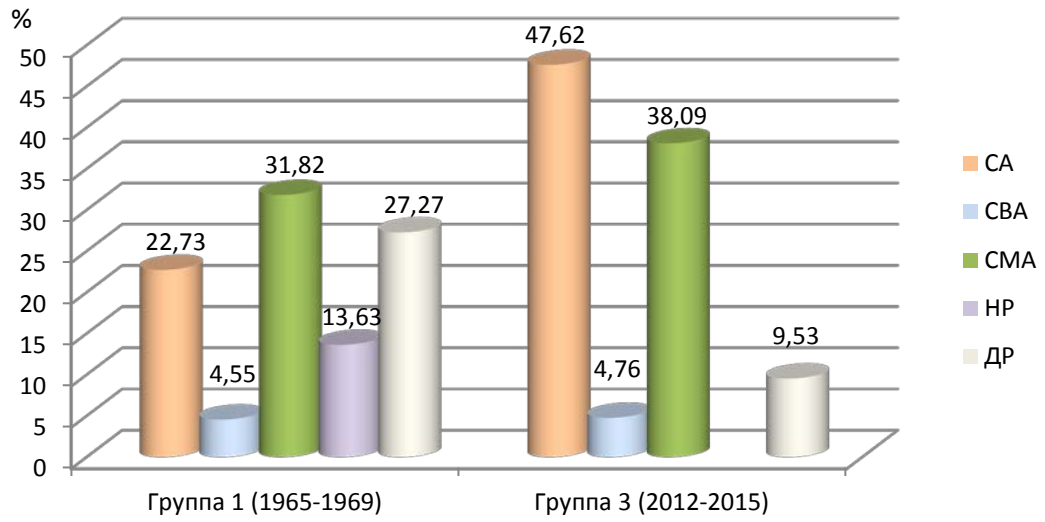

Рисунок 3.6. Представленность (%) отдельных вариантов неэндометриоидного РЭ в период 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. (СА - серозные аденокарциномы, СВА - светлоклеточные аденокарциномы, СМА – смешанные аденокарциномы, НР – недифференцированный, ДР – дедифференцированный рак)

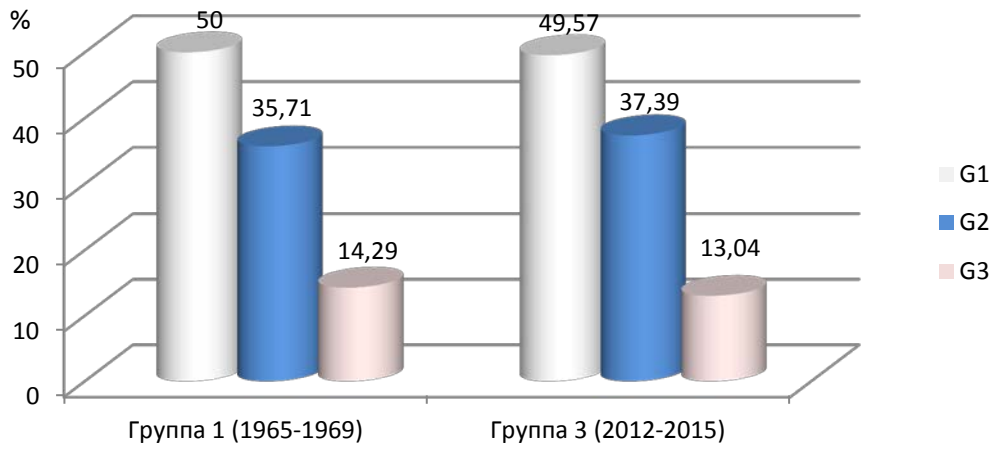

Рисунок 3.7. Распределение эндометриоидных опухолей по степени дифференцировки (G)

Таблица 3.42

Распределение эндометриоидных опухолей по степени дифференцировки в различных возрастных подгруппах, в % (M ± m), (n)

Степень дифф-ки	Группа 1 (1965-1969)			Группа 2 (1995-1999)			Группа 3 (2012-2015)		
	<50 лет	50-59 лет	≥60 лет	<50 лет	50-59 лет	≥60 лет	<50 лет	50-59 лет	≥60 лет
G1	19,05 ± 8,60 (n = 4)	42,86±10,80 (n = 9)	38,09±10,60 (n = 8)	28,58 ± 8,54 (n = 8)	35,71 ± 9,05 (n = 10)	35,71 ± 9,05 (n = 10)	8,77 ± 3,75 (n = 5)	36,84[1]± 6,39 (n = 21)	54,38[2]± 6,60 (n = 31)
G2	20,00±10,32 (n = 3)	46,67 ± 12,88 (7)	33,33 ± 12,17 (n = 5)	17,95 ± 6,14 (n = 7)	33,33 ± 7,55 (n = 13)	48,72[3,4] ± 8,00 (n = 19)	9,30 ± 4,43 (n = 4)	44,19[1] ±7,57 (n = 19)	46,51[2] ±7,61 (n = 20)
G3	-	100,00 ± 0,00 (n = 6)	-	22,22 ± 9,54 (n = 4)	33,33±10,81 (n = 6)	44,44±11,40 (n = 8)	13,33 ± 8,78 (n = 2)	20,00±10,33 (n = 3)	66,67[2,5]±12,17 (n = 10)
Всего	100 (n = 7)	100 (n = 21)	100 (n = 13)	100 (n = 19)	100 (n = 29)	100 (n = 37)	100 (n = 11)	100 (n = 43)	100 (n = 61)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p < 0,001 – -в группе 3 между подгруппами <50 лет и 50-59 лет;
[2] p < 0,001 – - в группе 3 между подгруппами <50 лет и >60 лет;
[3] p < 0,01 – - в группе 2 между подгруппами <50 лет и >60 лет;
[4] p < 0,001 – - в группе 2 между подгруппами 50-59 лет и >60 лет;
[5] p < 0,01 – - в группе 3 между подгруппами <50 лет и >60 лет.

3.6. Сравнительная оценка данных иммуногистохимического исследования опухолевой ткани

РЭ различается не только клиническими проявлениями и гистологическими вариантами, но и особенностями генетического ландшафта опухолей, что привлекает внимание, особенно в последнее время, в связи с описанием новых молекулярно-биологических подтипов заболевания [86, 129, 147]. Оценивая с учетом этого обстоятельства, меняется ли с десятилетиями экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в опухолевом материале (таблица 3.43.), удалось установить, что к периоду 2012-2015 гг. усиливалась как экспрессия PTEN, так и в особенности (если оценивать выраженность иммуногистохимической реакции) HER2/neu.

Принимая во внимание, что отсутствие (снижение) экспрессии PTEN в большей степени характерно для эндометриоидных новообразований [148], рост с десятилетиями доли опухолей с умеренной и выраженной экспрессией PTEN, как видно, заслуживает внимания. При этом, экспрессия как онкосупрессора PTEN (с баллом 1), так и рецепторного онкобелка HER-2/neu (с баллами 2-3) в возрастной группе старше 60 лет становилась в период 2012-2015 гг. в процентном выражении более частой по отношению к 1965-1969 гг. примерно в равной степени (таблицы 3.44 и 3.45).

С другой стороны, количественная оценка экспрессии этих белков (не по частоте случаев в процентах, как в таблице 3.45, а по средней величине балльного показателя) выявила, что к периоду 2012-2015 гг. экспрессия HER-2/neu (рассматриваемая как маркер наклонности к менее благоприятному течению заболевания) усиливалась во всей группе новообразований более заметно (по сравнению с экспрессией PTEN) и росла как в эндометриоидных, так и в неэндометриоидных карциномах, тогда как в отношении экспрессии PTEN статистически значимое повышение по отношению к 1965-1969 гг.

было характерно только для неэндометриоидных новообразований (таблица 3.46.).

Таблица 3.43.

Экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в ткани карцином эндометрия, в % (M ± m), (n)

Возраст / Баллы	PTEN		HER-2/neu	
	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 3 (2012 – 2015)	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 3 (2012 – 2015)
0	49,15 ± 6,51 (n = 29)	33,78 ± 5,69 (n = 24)	91,52 ± 3,63 (n = 48)	31,88 ± 5,61[2] (n = 22)
0,5	35,60 ± 6,71 (n = 21)	11,59 ± 3,85[1] (n = 8)	-	-
1	15,25 ± 4,68 (n = 9)	53,63 ± 6,00[2] (n = 37)	6,79 ± 3,27 (n = 10)	44,93 ± 5,99[2] (n = 31)
2	-	-	-	21,74 ± 4,96 (n = 15)
3	-	-	1,69 ± 1,67 (n = 1)	1,45 ± 1,43 (n = 1)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p <0,01- между группами 1 и 3; [2] p <0,001 –между группами 1 и 3.

В итоге, сравнительная оценка динамических изменений при одном из ведущих онкогинекологических новообразований показала, что за прошедшие 50 лет видоизменились как некоторые особенности больных РЭ, так и определенные характеристики самого заболевания, которые могут оказывать влияние на его течение. Увеличился возраст больных при выявлении новообразования, изменились их антропометрические характеристики – возросли величина ИМТ на фоне одновременного увеличения массы тела и роста больных, доля женщин с высоким индексом массы тела, а также ОТ и ОБ, особенно у женщин в возрасте 60 лет и

более. Усилились проявления нарушений липидного и углеводного обмена, включая уровень триглицеридов, гликемии и инсулинемии натощак.

Таблица 3.44.

Экспрессия белка-онкосупрессора PTEN в ткани карцином эндометрия в зависимости от возраста больных РЭ, в % (M ± m), (n)

Возраст / Баллы	Группа 1 (1965-1969)			Группа 3 (2012 - 2015)		
	< 50 лет	50-59 лет	≥ 60 лет	< 50 лет	50-59 лет	≥ 60 лет
0	50,00 ± 17,68 (n = 4)	48,00 ± 9,99 (n = 12)	50,00 ± 9,80 (n = 13)	60,00 ± 21,91 (n = 3)	32,14 ± 5,29 (n = 9)	33,33 ± 7,86 (n = 12)
0,5	37,50 ± 17,11 (n = 3)	32,00 ± 9,33 (n = 8)	38,46 ± 9,54 (n = 10)	20,00 ± 17,89 (n = 1)	10,72 ± 5,85 (n = 3)	11,11 ± 5,24[1] (n = 4)
1	12,50 ± 11,69 (n = 1)	20,00 ± 8,00 (n = 5)	11,54 ± 6,27 (n = 3)	20,00 ± 17,89 (n = 1)	57,14 ± 9,35[2] (n = 16)	55,55 ± 8,28[3] (n = 20)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p <0,05- между группами 1 и 3;
[2] p <0,01- между группами 1 и 3;
[3] p <0,001- между группами 1 и 3.

Таблица 3.45.

Экспрессия онкобелка HER2/neu в ткани карцином эндометрия в зависимости от возраста больных РЭ, в % (M ± m), (n)

Возраст / Баллы	Группа 1 (1965-1969)			Группа 3 (2012 - 2015)		
	< 50 лет	50-59 лет	≥ 60 лет	< 50 лет	50-59 лет	≥ 60 лет
0	87,50 ± 11,69 (n = 7)	88,00 ± 8,8 (n = 22)	76,92 ± 8,26 (n = 20)	50,00 ± 25,0 (n = 2)	41,38 ± 9,15[1] (n = 12)	22,22 ± 6,93[1] (n = 8)
1	12,50 ± 11,96 (n = 1)	12,00 ± 6,50 (n = 3)	19,23 ± 7,73 (n = 5)	25,00 ± 21,65 (n = 1)	48,21 ± 9,28[2] (n = 14)	44,44 ± 8,28[3] (n = 16)
2	-	-	-	25,00 ± 21,65 (n = 1)	10,34 ± 5,65 (n = 3)	30,56 ± 7,68 (n = 11)
3	-	-	3,85 ± 3,77 (n = 1)	-	-	2,78 ± 2,74 (n = 1)

Уровни статистической значимости различий:
[1] p <0,001- между группами 1 и 3;
[2] p <0,01- между группами 1 и 3;
[3] p <0,05- между группами 1 и 3.

Таблица 3.46.

Полуколичественные показатели экспрессии белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu (в баллах) в ткани РЭ у больных, обследовавшихся в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг., (M ± m), (n)

Показатели[3]	Группа 1 (1965 – 1969)	Группа 3 (2012 – 2015)
PTEN		
PTEN	0,34 ±0,047 (n = 59)	0,59 ± 0,056[1] (n = 69)
PTEN ЭК	0,39 ± 0,060 (n=40)	0,55 ± 0,062 (n=56)
PTEN НЭК	0,23 ± 0,080 (n=19)	0,77 ± 0,121[2] (n=13)
2HER-neu		
2HER-neu	0,12 ± 0,060 (n = 59)	0,94 ± 0,092[1] (n = 69)
2 HER/neu ЭК	0,10 ± 0,048 (n=40)	0,93 ± 0,104[1] (n=56)
2HER/neu НЭК	0,16 ± 0,016 (n=19)	1,00 ± 0,196[1] (n=13)

Уровни статистической значимости различий:
[1] $p < 0,001$ –между группой 1 и 3;
[2] $p < 0,05$ –между группой 1 и 3;
[3] - ЭК – эндометриоидные аденокарциномы; НЭК - неэндометриоидные аденокарциномы.

Произошло постепенное изменение некоторых показателей, характеризующих менструальную и репродуктивную функции больных РЭ - снизился возраст при приходе менархе, увеличились продолжительность периода между наступлением менопаузы и установлением диагноза, а также доля больных, имевших беременности и роды, однако, снизилось число родов в пересчете на одну пациентку на фоне увеличения числа абортов. За 50 лет, на фоне увеличения возраста больных при установлении диагноза рака эндометрия, эндометриоидные опухоли в целом стали наблюдаться чаще, а неэндометриодные реже. Однако в возрасте 60 лет и старше последние выявлялись чаще, чем в 1965-1969 гг., причем, в особенности это затрагивало увеличение доли отличающихся неблагоприятным течением серозных аденокарцином.

С увеличением возраста также возрастало число и более агрессивных низкодифференцированных (G3) опухолей. К периоду 2012-2015 гг. усиливалась как экспрессия PTEN, так и, в особенности, HER2/neu (причем, в последнем случае как в эндометриоидных, так и неэндометриоидных карциномах и преимущественно за счет больных в возрасте ≥60 лет).

Выявленные сдвиги, отражая как динамику процессов, происходящих с женской популяции в целом, так и изменение некоторых характеристик больных раком тела матки, представляют собой важное отражение той ситуации, которая ассоциирована и, по-видимому, способствует росту частоты рака эндометрия, регистрируемому, в особенности, с начала 21-го столетия.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительное внимание, уделяемое изучению факторов риска, патогенеза, течения РЭ, разработке мер по профилактике и лечению, в последние годы во многих странах наблюдается рост заболеваемости этим опухолевым процессом [1, 39, 45, 56, 60, 87, 92, 93, 169, 170]. Это обстоятельство вызывает много вопросов о причинах такого явления и, несомненно, требует поиска ответов на них. В связи с вышесказанным, нами было сформулировано предположение, что наблюдаемое в течение ряда десятилетий увеличение распространенности РЭ может быть, наряду с другими факторами, связано с постепенным эволюционированием особенностей самого заболевания, а также с изменением ряда параметров, характеризующих больных, что нуждалось в анализе.

Проведенные исследования показали, что за последние полвека средний возраст женщин, в котором у них был установлен диагноз РЭ, вырос на 3,8 года и стал статистически значимо ($p < 0,001$) более высоким к 2012-2015 гг. по сравнению с 60-ми годами прошлого века (изменившись от 56,87±0,33 лет до 60,67±0,41 лет). В 1965-1969 гг. эта опухоль наиболее часто выявлялась у женщин в возрасте 50-59 лет (46,67 ± 3,32 %). Начиная с 90-х годов прошлого века, РЭ стал чаще диагностироваться в возрасте 60 лет и старше, и доля таких женщин постепенно росла (с 36,00 ± 3,2 % в 1965-1969 гг. до 45,08 ± 3,58 % и 54,11 ± 4,12 % в 1995-1999 гг. и 2012-2015 гг. соответственно). В то же время, доля больных младше 50 лет снизилась (с 17,33 ± 2,52 % в 1965-1969 гг. и 18,65 ± 2,80 % в 1995-1999 гг. до 9,59 ± 2,44 % в 2012-2015 гг.). При этом за наблюдаемый период РЭ встречался в возрасте до 40 лет только у 1,4-2,5 % женщин, что в совокупности указывает, таким образом, скорее, на «постарение», чем на омоложение контингента больных. Соответственно, возрастной фактор, имеющий описанную

направленность, очевидно, может рассматриваться как один из стимулов к большей заболеваемости РЭ, что характерно и для ряда других злокачественных новообразований.

Аналогичные тенденции в заболеваемости РЭ и возрасте больных наблюдаются и в некоторых других странах [85, 98, 106]. Так, в Португалии исследователи установили, что средний возраст пациенток при первичном установлении диагноза в 1963 – 1968 гг. был равен 60 годам, в 1991 – 1993 гг. – 63 года, в 2000 – 2010 гг. - 66,8 года. Причем, в 2000 – 2010 гг. на возраст старше 60 лет приходилось 69,7 % больных, а моложе 50 лет было 6,4 % (и лишь 1,6 % были моложе 40 лет). В период с 1963-1968 гг., к 2000-2010 гг. доля пожилых больных увеличилась с 55,0 % до 70,2 % [85].

В России, по данным А.Т. Волковой, средний возраст больных РЭ в конце 60х-начале 70х годов прошлого века составлял 56,0 лет [15]. Я.В. Бохман указывал, что в 80-х годах пик заболеваемости РЭ приходился на возраст 50-60 лет [11, 12]. Согласно данным отечественной статистики за 20-летний период (с 1993 по 2013 гг.), возраст выявления РЭ в России увеличился с 61,5 до 62,2 лет [45], что соответствует результатам наших наблюдений.

В соответствии с изложенным, некоторые исследователи связывают рост заболеваемости РЭ со старением населения [106]. Действительно, по данным ВОЗ, доля лиц старше 60 лет постепенно растет во всех странах, а особенно в развивающихся. К 2020 году предполагается, что в последних будет проживать до 70 % от общего мирового количества лиц старше 60 лет [186]. В связи с чем, соглашаясь с такой концепцией, можно ожидать дальнейшего увеличения заболеваемости РЭ. Однако такой подход поддерживается не всеми, поскольку в ряде публикаций отмечается рост числа заболевших РЭ и среди женщин в возрасте до 45 лет [102]. Так, Е.Е. Вишневская отмечала, что с 1991-1995 гг. до 1996 – 2000 гг. частота встречаемости РЭ у женщин до 45 лет выросла почти на 30% [14], хотя

нашими наблюдениями (правда, в отношении группы младше 40 лет) это не подтверждается.

Возраст и постарение населения, как видно, являются не единственными «стимуляторами» в обсуждаемом отношении. В многочисленных работах при исследовании факторов риска развития РЭ было показано, что на вероятность его возникновения влияют избыточная масса тела и ожирение, другие гормонально-метаболические нарушения, в частности – заболевание сахарным диабетом, особенности развития репродуктивной системы (раннее менархе до 12 лет) и позднее наступление менопаузы), отсутствие или малое число родов и пр. [4, 102, 170]. Однако, практически все такие исследования касались изучения лишь определенного хронологического периода и практически не затрагивали вопросов, связанных с оценкой ***динамических изменений*** подобных факторов и характеристик самого заболевания на протяжении времени. Между тем, можно предположить, что выявление и оценка таких изменений могут оказаться полезными при определении дальнейших тенденций в распространенности РЭ и в попытках предложить дополнительные меры его профилактики.

По данным ряда исследований, существенного внимания заслуживают, в первую очередь, антропометрические показатели - повышенные масса тела, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ [9, 122]. В этом отношении существенно, что, как отмечает ВОЗ, в настоящее время во многих странах увеличивается процент населения с избыточной массой тела, и это постепенно приобретает размах эпидемии [44, 169]. Так, по данным многочисленных исследований в Европейском регионе, 27,8 - 77,8 % взрослых женщин весят больше нормы [50], хотя отмечаются и определенные исключения: например, в прибалтийских странах - Латвии, Литве и Эстонии ожирением страдают от 14,9 % до 19,5 % и еще от 23,9 %до 29,3 % характеризуются избыточной массой тела, что

подчеркивает и несомненную роль этнических факторов и пищевых привычек [50].

Меньшее внимание среди антропометрических показателей – потенциальных факторов повышенного риска РЭ до сих пор уделяется росту женщин. Между тем, по нашим наблюдениям, при оценке изменений роста больных РЭ за пять десятилетий было установлено, что к 2012-2015 гг. их средний рост вырос на 2,36±0,08 см и 5,72±0, 26 см за 20 и 50 лет соответственно. Однако, выявленная тенденция за указанный период наблюдения, возможно, не является какой-либо специфической характеристикой заболевающих РЭ женщин, а связана, в том числе, с общим увеличением роста населения России в среднем на 5 сантиметров за последние 50 лет [40, 53]. Так, по данным Б. Миронова в 1960-1970 годах средний рост женщин в Советском Союзе составлял 157 см, а к началу 90-х годов - 164 см [40]. Тем не менее, T. Bjorge et al. также наблюдали увеличение роста норвежских женщин больных РЭ с 1963 по 2001 год и считают, что относительный риск рака тела матки вырастает на 9% при увеличении роста женщин на 10 см [87]. С другой стороны, по имеющимся данным, рост жительниц России и Санкт-Петербурга в возрасте 55–65 лет в 2010 – 2012 гг. составлял 158,7–161,2 см и 158,5–161,3 см соответственно [40, 53], при том, что по нашим наблюдениям, средний рост больных РЭ, обследовавшихся в 2012-2015 гг., был выше этих значений и равнялся 162,5± 0,5 см (таблица 3.3.); это может указывать на особенности, специфическим образом характеризующие именно больных раком тела матки.

Проведенная нами сравнительная оценка массы тела больных показала, что если у женщин, заболевших РЭ, в первые 25-30 лет наблюдения (с 1965-1669 гг. до 1995-1999 гг.) средняя масса практически оставалась на одном уровне (76,34±1,19 кг - 76,45±1,85 кг), то за последующие 20 – 25 лет (к 2012-2015 гг.) она достоверно ($p < 0,001$) увеличилась до 88,72±1,75 кг. Причем,

средняя масса тела возросла во всех возрастных подгруппах, особенно у больных старше 50 лет.

Поскольку, таким образом, в особенности в последнее десятилетие увеличение массы тела у больных РЭ шло на фоне увеличения их роста, для оценки антропометрического статуса был использован метод определения ИМТ, который позволил нивелировать массо-ростовые различия и более корректно оценить избыточность или недостаточность массы тела.

При оценке ИМТ было установлено, что его среднее значение у больных РЭ за 50 лет увеличилось к 2012-2015 гг. на 7,83% и 12,43% по сравнению с 1965 – 1969 и 1995 – 1999 годами соответственно и составило 33,45 ± 0,40 кг/м^2, преимущественно за счет роста доли пациенток с выраженным повышением ИМТ (≥ 30 кг/м^2). ИМТ увеличивался, как и следовало ожидать, с возрастом: за последние 20-25 лет он достоверно вырос во всех возрастных подгруппах, но, в особенности, у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Следует отметить, что повышенную величину ИМТ у больных РЭ отмечали многие исследователи [72, 95]. Так, R. Ciortea et al. [95] указывали, что, по данным 2015-2016 гг., у больных РЭ ИМТ в среднем находится на уровне 31,89 кг/м^2. При сравнении ИМТ больных РЭ с ИМТ здоровых женщин и женщин, страдающих гиперплазией эндометрия, Т.И. Иванова и соавт. определили, что он был на 16,76 % и 15,37 % выше и составлял при близком среднем возрасте, соответственно, 33,03 ± 7,00 кг/м^2 (РЭ); 28,63 ± 6,03 кг/м^2 (здоровые) и 28,29 ± 5,13 кг/м^2 (гиперплазия) [23]. Шаншашвили Е.В. [72] установила, что у больных РЭ с метаболическим синдромом ИМТ в среднем оказался равен 37,2±1,86 кг/м^2, что оказалось даже выше тех значений, которые представлены нами в ранее опубликованной работе [7].

Учитывая, что ожирение, хотя и косвенно, можно, по рекомендации ВОЗ, диагностировать при значении ИМТ более 30 кг/м^2 [186], нами было

установлено, что в 1965-1969 гг. им страдали 54,24 % больных РЭ, в 1995-1999 гг. – 45,50 %, а в 2012-2015 гг. – заметно больше, 64,39 %.

Оценивая полученные данные, следует отметить, что в конце 60х - начале 70х годов прошлого века, как отмечала А.Т. Волкова, РЭ сопутствовало ожирение в 53,7±2,9 % случаев, что соответствовало представленным выше данным для того же периода, причем, частота выявляемости ожирения среди больных РЭ была существенно выше, чем в тех же возрастных группах у практически здоровых женщин [15].

Распространенность повышенного ИМТ, начиная примерно с 80-х годов прошлого столетия, повысилась среди населения многих стран, в том числе Ирландии, Великобритании, Дании, Франции, Швейцарии и др. [50, 75, 142, 118, 121], что, несомненно, можно рассматривать как фактор, способствовавший росту РЭ [87, 98, 149, 155, 183]. Это подтверждается и данными проведенного A.G. Renehan et al. мета-анализа, в котором указывается на тесную ассоциацию между увеличением ИМТ на каждые 5 кг/м^2 с возрастанием у женщин риска развития РЭ [161].

Для сравнения, в 2010-2012 гг. у жительниц России и Санкт-Петербурга в возрасте 55–65 лет ИМТ был умерено повышен, но оказался заметно более низким, чем у больных РЭ, составляя 28,1–29,8 кг/м^2 и 28,43–29,31 кг/м^2, соответственно [53].

Обращает на себя внимание и тот факт, что в настоящее время рост ожирения наблюдается не только у взрослых, но и у детей. Многие исследователи отмечают, что детское ожирение является важным прогностическим фактором ожирения у взрослых, и метаболические факторы риска, проявившись в детском возрасте, сохраняются во взрослой жизни [139]. Так, по данным Т.М. Чиркина и соавт., у девушек-подростков с ожирением, обследованных в 1985-1987 гг., через 15 лет ожирение сохранялось в 83 % и прогрессировало в 61 % случаев [70]. Очевидно, что данная проблема появилась не сегодня, а постепенно «развивается» как в

отношении объема вовлекаемых контингентов, так и значимости. По-видимому, определенная часть женщин, заболевших РЭ, в детстве, а затем и в юности страдала избыточной массой тела, что частично спровоцировало развитие данного заболевания и требует дополнительного дальнейшего изучения [100], в том числе, и в отношении времени начала превентивных мероприятий.

В работах Л.М. Берштейна и соавт., C.A. Aguilar-Salinas et al. и др. авторов отмечалось, что ожирение у людей не всегда сопровождается признаками метаболических нарушений [9, 74]. У некоторых оно может развиваться без подобных нарушений, и об его наличии, наряду с лабораторными показателями, нередко помогают судить такие параметры как ОТ и ее отношение к ОБ (ОТ/ОБ) [89]. Риск развития метаболических осложнений по типу метаболического синдрома у женщин повышен, если ОТ > 80 см, ОБ >88 см и существенно повышен, если индекс ОТ/ОБ ≥ 0,85 [159].

По данным ВОЗ, ОТ, ОБ и индекс ОТ/ОБ вместе с показателями липидного и углеводного обмена, а также в немалой степени, хотя и неофициально, с массой тела [65], являются индикаторами метаболического синдрома, который, в свою очередь, может рассматриваться как фактор риска РЭ [67, 104, 182].

Как показали проведенные нами исследования, ОТ и ОБ у больных РЭ в среднем были существенно больше 80 см и 88 см соответственно во всех группах наблюдения. За последние 20 - 25 лет средние значения ОТ статистически значимо ($p < 0,05$) увеличились с 92,71 ± 1,75 см до 99,99 ± 1,32 см, а ОБ - с 109,07 ± 1,47 см до 114,77 ± 1,29 см. Индекс ОТ/ОБ при этом вырос с 0,85 ± 0,01 до 0,87 ± 0,01, отражая тот факт, что в процентном отношении величина ОТ выросла несколько больше, дополнительно способствуя, как видно, и прогрессированию метаболических нарушений.

Нарушениям гормонально-метаболического статуса у больных РЭ посвящено много работ, и на протяжении многолетнего периода

исследования данного заболевания немалым числом авторов обнаружены сдвиги липидного и углеводного обмена, проявления ИР и, по крайней мере, относительной гиперэстрогенизации [8, 12, 18, 22, 75, 98, 134]. Причем, установлено, что частота встречаемости этих нарушений нередко нарастает с увеличением ИМТ, характерным для значительной части больных РЭ [22].

Так, в работах J.C. Melvin et al., D. Seth et al. и других авторов [146, 168] показано, что увеличение массы тела сопровождается увеличением уровня ТГ и ХС-ЛПНП в сыворотке крови, тогда как нормальные и, в особенности, несколько повышенные концентрации ХС-ЛПВП рассматриваются как, в определенном смысле, маркер протективного (защитного) воздействия. В то же время, есть сведения, что изменения уровней ХС и его фракций в крови у больных РЭ могут быть разнонаправлены, и их величины могут зависеть от функционального состояния печени [22].

Проведенный нами анализ динамики изменения липидного обмена у больных РЭ показал, что среднее содержание ХС в сыворотке крови во всех наблюдаемых группах не превышало верхнюю границу нормы и оставалось примерно на одном уровне на протяжении последних 25 лет. Оно практически не менялось в зависимости от увеличения возраста больных (хотя это не всегда подтверждается в работах других авторов, если речь не идет о больных РЭ) и, как и можно было ожидать, от величины ИМТ.

Среднее содержание ХС-ЛПВП в сыворотке крови в 1995 – 1999 гг. было ниже 1,2 ммоль/л, а ХС-ЛПНП и ТГ в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг. - выше 3,0 ммоль/л и 1,7 ммоль/л соответственно, что на фоне ОТ > 80 см, свидетельствовало о наличии у большинства больных РЭ метаболического синдрома. В то же время, за период наблюдения среднее содержание ХС-ЛПНП больных РЭ достоверно снизилось ($p < 0,001$), а уровень ХС-ЛПВП достоверно возрос к 2012 – 2015 гг. Концентрация ТГ имела к этому хронологическому периоду тенденцию к повышению, хотя это и не носило

значимого характера. Тренд к нарастанию был выявлен в содержании ХС-ЛПВП (что оказалось неожиданным), ТГ и ХС-ЛПНП в зависимости от увеличения возраста, однако повышение ТГ при этом носило более выраженный характер.

Возможно, кажущееся неожиданным повышение ХС-ЛПВП является следствием не нарастания у больных РЭ выраженности метаболического синдрома, а достаточно хорошо известным следствием определенного повышения уровня эстрадиола в циркуляции, отмеченного в 2012-2015 гг. (таблица 3.25) [26]. В то же время, есть данные, что нормальные концентрации ХС-ЛПВП могут в определенной ситуации рассматриваться как показатель позитивных (а, может быть, и своего рода компенсаторных) процессов [168], в силу чего динамические изменения липидного обмена у больных РЭ на протяжении времени требуют дальнейшего изучения.

Анализ изменения содержания отдельных липидных фракций в крови показал, что концентрация ТГ росла по мере роста ИМТ во всех группах наблюдения, при том, что уровень ХС-ЛПВП в 1995 – 1999 гг. внутри группы снижался с увеличением ИМТ, а ХС-ЛПНП – возрос.

Такое изменение липидного обмена (прежде всего, ТГ и ХС-ЛПНП) на протяжении последних двух десятков лет при росте ИМТ, ОТ, ОБ и ОТ/ОБ свидетельствует, что среди больных РЭ имеются признаки нарастания частоты метаболического синдрома. Однако следует отметить, что выявленное нами изменение среднего уровня ХС-ЛПВП, без учета ИМТ, носило не типичный, а противоположный проявлениям метаболического синдрома характер, что свидетельствует о необходимости при оценке липидного обмена у больных РЭ обязательно принимать во внимание величину ИМТ.

Как отмечается в многочисленных исследованиях [113, 126, 189, 190] и говорилось в предыдущих главах, обмен липидов неразрывно связан с углеводным обменом, а у больных РЭ нередко отмечаются изменения

углеводного обмена по типу нарушения толерантности к глюкозе или явного сахарного диабета [18, 28, 83, 104].

Проведенные нами исследования показали, что на протяжении 50 лет средний уровень Глюкозы 0 в сыворотке крови у больных РЭ вырос и к 2012 – 2015 гг. превысил 5,6 ммоль/л (6,59 ± 0,15 ммоль/л), уровень Глюкозы 120, наоборот, снизился, но был выше 7,8 ммоль/л во всех группах наблюдения (от 7,81 ± 0,28 ммоль/л до 8,71 ± 0,44 ммоль/л); величина ГК (Глюкоза 120 / Глюкоза 0) была в период 1995-1999 гг. и 2012-2015 гг. на уровне 1,42 ± 0,04 и 1,56 ± 0,04.

Содержание Глюкозы 0 и Глюкозы 120 в сыворотке крови внутри групп повышалось по мере увеличения возраста больных и ИМТ. В то же время, на протяжении последних пяти десятилетий уровень Глюкозы 0 статистически значимо увеличился во всех возрастных подгруппах и подгруппах с одинаковым ИМТ, в то время как концентрация Глюкозы 120 и величина ГК, напротив, имели тенденцию к снижению.

Доля больных с нарушением толерантности к глюкозе за 50 лет несколько снизилась на фоне роста примерно в 3 раза доли больных, страдающих явным сахарным диабетом, а суммарная доля больных РЭ с нарушением толерантности к глюкозе и явным диабетом к 2012 -2015 гг. заметно выросла.

Выявленные изменения углеводного обмена (прежде всего, нарастание частоты явного сахарного диабета), характерны не только для больных РЭ, но и для популяции в целом. Однако эти сдвиги у больных раком тела матки оказались более выраженными, что, по-видимому, можно рассматривать в качестве одной из причин формирования условий для отмечаемого в последние годы роста заболеваемости РЭ [28, 113, 134].

В развитии сахарного диабета 2 типа, ожирения и РЭ существенное внимание уделяется ИР [9, 18, 27, 60, 66]. Считают, что на начальных этапах инсулинорезистентность в течение длительного времени сопровождается

компенсаторной гиперинсулинемией, которая возникает в ответ на повышение уровня глюкозы в крови. ГИ, в свою очередь, приводит к дисфункции β-клеток [144]. Это является ключевым звеном в развитии возрастных нарушений толерантности к углеводам и гиперлипидемии, а сдвиги уровня инсулинемии и гликемии способствуют либо изменениям в системе иммунологической защиты, либо стимуляции опухолевого процесса [22, 113].

При сравнительной динамической оценке изменения уровня инсулина крови у больных РЭ было установлено, что на протяжении четверти века у них наблюдалось повышение содержания тощаковой инсулинемии, соответствующее росту в этот период ИМТ больных, и снижение уровня Инсулина 120. Аналогичные изменения инсулина наблюдались и при увеличении возраста больных, особенно Инсулина 0 в старшей возрастной подгруппе (≥ 60 лет). В то же время, значение КРСИ (Инсулин 120/ Инсулин 0) к 2012 - 2015 гг. по сравнению с периодом 1995-1999 гг. достоверно снизилось, что, по-видимому, говорит о более слабом «реактивном» ответе инсулина на глюкозу в этот период времени на фоне повышения ИМТ. Расчет индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и показателя функциональной (секреторной) способности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-β) показал, что их средние значения были высокими во всех группах наблюдения. Доля больных с уровнем HOMA-IR > 2,7 к 2012 – 2015 гг. достоверно возросла, особенно в возрастной подгруппе 60 лет и старше, а также при ИМТ ≥ 30 кг/м^2.

Все выявленные изменения такого рода происходили в ходе динамического наблюдения на фоне зарегистрированного нами роста ИМТ и доли больных РЭ, страдающих ожирением, нарушением толерантности к глюкозе и явным сахарным диабетом, а также нарастания абдоминального ожирения (судя по величине ОТ), что является значимым проявлением

метаболического синдрома и одним из ключевых моментов в дальнейшем прогрессировании ИР [27, 66].

Наряду с заслуженным вниманием, которое в патогенезе РЭ уделяется состоянию только что обсуждавшихся проявлений нарушений в нестероидной сфере (типа избыточной массы тела/ожирения, инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе и т.д.), многочисленные исследования показали, что в развитии этого заболевания немаловажное место занимают эстрогены, в частности, эстрадиол, т.к. ткани матки (включая эндометрий) являются для них признанными мишенями [127, 147]. Содержание в крови эстрадиола может сильно варьировать в связи с физиологической цикличностью деятельности половых желез женщины и их инволюцией по мере старения. К моменту наступления менопаузы у женщин заметно снижается биосинтез эстрогенов в яичниках и возрастает их образование жировой тканью, что может способствовать усилению клеточной пролиферации в эндометрии, и созданию дополнительных условий для развития РЭ [7, 8, 102]. В ряде исследований проспективных факторов риска развития РЭ было обнаружено, тем не менее, что содержание эстрогенов может находиться в области верхней границы нормы, что имеет самостоятельное значение и не всегда нивелируется поправкой на массу тела [9].

Проведенные нами исследования показали, что уровень эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ, находящихся в менопаузе, за период наблюдения возрос, но менее значительно, чем соответствующие сдвиги к 2012-2015 гг. в уровне инсулина и величине ИМТ (таблица 3.3.). Возможно, это указывает на самостоятельную важность определенных изменений с годами в нестероидной сфере, не обязательно и не во всех случаях связанную с изменениями стероидогенеза. Тем не менее, поскольку при оценке уровня эстрадиола в сыворотке крови больных РЭ по мере нарастания ИМТ выявилась тенденция к повышению (по средним данным) уровня

эстрогенемии, подобное наблюдение, как видно, предполагает все-таки определенную зависимость концентрации эстрадиола и от «нестероидного компонента», что в наибольшей степени было выражено именно в период 2012-2015 гг.

Избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе, ИР часто сопровождаются артериальной гипертензией, которая, как отмечалось ранее, относится к числу критериев метаболического синдрома [65, 104, 188].

Во многих работах указывается, что у молодых больных РЭ гипертензия нередко развивается не только на фоне эндокринно-обменных нарушений, но и на фоне вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу [34]. По данным N.D. Fleming et al. [110], РЭ в сочетании с артериальной гипертензией у больных в возрасте до 70 лет встречается в 52 %, а у больных старше 70 лет - в 68 % случаев.

В то же время, полученные нами данные свидетельствуют о том, что к 2012 – 2015 гг. уровень САД и доля больных РЭ с повышенным САД достоверно снизились по сравнению с показателями 1965-1969 гг. и 1995-1999 гг., несмотря на заметный рост ИМТ. В поисках объяснения этого неожиданного феномена, нельзя исключить, среди прочего, что это может быть связано с использованием больными более эффективной, чем ранее, антигипертензивной терапии, хотя, несомненно, очерченная проблема сохраняет свое значение и для последующих исследований.

Из накопленных в течение многих лет сведений известно, что одним из значимых факторов риска развития РЭ являются особенности гинекологического анамнеза и репродуктивной функции [22, 56, 75]. Раннее менархе (до 12 лет) и позднее наступление менопаузы, продолжительность интервала между этими феноменами, бесплодие, отсутствие родов, как полагают, увеличивают риск развития заболевания [114, 165].

Однако сравнительных динамических исследований среди больных РЭ в этом направлении практически не проводилось. В работе Е.В. Бахидзе, хотя она охватывает значительную часть изучаемого нами временного промежутка (с 1968 по 1995 гг.), больные не были разделены на отдельные группы по хронологическому принципу, а изучались методом сплошной выборки, что не позволяет сравнивать выявленные нами тенденции [4].

Сравнительный анализ результатов, характеризующих динамические изменения за последние 50 лет, показал, что средний возраст наступления менархе у больных РЭ, как минимум, за последние 20 лет достоверно снизился. Учитывая, что группы исследования сформировали пациентки, родившиеся в разные годы, для выявления возрастных особенностей при наступлении менархе у больных РЭ был проведен сравнительный анализ среднего возраста в момент наступления первой менструации у больных РЭ и у женщин средней полосы России, родившихся примерно в те же годы. Так, по данным В.Р. Кучмы и соавт. [32], в течение 20-го века происходило постепенное снижение возраста прихода менархе у женщин средней полосы России. В этой работе, у женщин, родившихся в 1905 – 1915 гг., 1935-1945 гг. и 1955 – 1965 гг. (примерно соответствующих времени рождения больных РЭ, вошедших в группы 1, 2 и 3), первая менструация наступала в среднем в возрасте 16,0, 15,4 и 14,4 лет соответственно.

Соответственно, по нашим данным, при сравнении возраста в момент наступления менархе было установлено, что при сохранении общей тенденции к снижению возраста наступления менархе, у больных РЭ первая менструация наступала в более ранние сроки, чем у девушек средней полосы России (рисунок 4.1.), свидетельствуя о том, что, помимо значения известного феномена акселерации развития, очевидна и самостоятельная роль раннего наступления менархе как фактора риска рака тела матки.

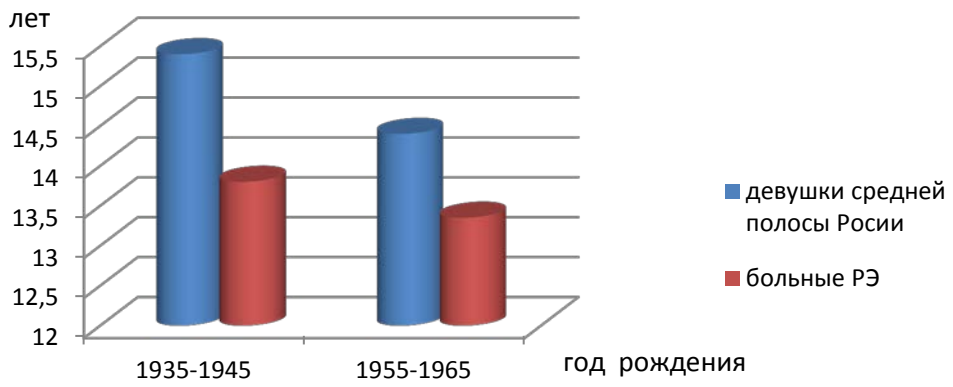

Рисунок 4.1. Средний возраст при наступлении менархе у девушек средней полосы [32] и у включенных в настоящее исследование больных РЭ, родившихся в те же годы

Доля больных с ранним менархе (до 12 лет) в 1995 - 1999 гг. составляла 4,17 %, а в 2012 – 2015 гг. возросла до 11,97 %; при этом, доля позднего (старше 15 лет) менархе несколько снизилась (с 23,43 % до 19,72 % соответственно).

Учитывая, что и по данным отечественной и зарубежной литературы [12, 75], ранняя (до 12 лет) первая менструация входит в набор факторов, предрасполагающих к развитию рака тела матки, увеличение доли женщин с ранним менархе за последние 20 лет может свидетельствовать о возможном стимуле к учащению случаев возникновения РЭ как в настоящее время, так, очевидно, и в будущем.

Наступление менопаузы позже, чем это характерно для конкретной популяции, также считается фактором риска развития РЭ [12, 75]. Исследования показали, что большинство больных РЭ во всех группах наблюдения (чего можно было ожидать) находились в менопаузе, но доля больных с сохраненной менструальной функцией (в особенности, в 1995-1999 гг.) оказалась более высокой, чем в 1965-1969 гг.

Средний возраст больных при наступлении менопаузы был около 50 лет, однако, как установлено, за последние 20 лет произошло некоторое

снижение величины этого параметра у больных РЭ, для чего пока нелегко найти трактовку. Следует отметить, что, хотя наступление менопаузы в возрасте старше 50 лет было типично для большинства больных РЭ (от 63,64 % до 69,86 %), за период наблюдений, т.е. к 2012-2015 гг., выявилась небольшая тенденция к снижению доли пациенток с менопаузой после 50 лет и к умеренному повышению доли больных с менопаузой до 50 лет. В то же время, у здоровых женщин России, по данным В.И. Кулакова и соавт., Г.В. Дерягина и соавт. [21, 31] к началу XXI века (т.е., к концу 90-х годов) имеется некоторое повышение возраста при наступлении менопаузы и тенденция к накоплению контингента с более поздним ее приходом. Одно из возможных объяснений выявившихся различий, не исключено, состоит в том, что явный диабет, частота которого в период оценивавшихся нами десятилетий у больных РЭ заметно выросла, может быть чаще сопряжен с наступлением менопаузы как после 55 лет, так и до 45 лет [130], что представляет интерес для дальнейшего анализа.

Заслуживает внимания и требует дополнительного обдумывания и тот факт, что средняя продолжительность постменопаузального периода (числа лет от наступления менопаузы до момента обнаружения РЭ) статистически значимо возросла на 1,41 и 4,07 лет в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг., соответственно, по сравнению с 1965 – 1969 гг. По-видимому, это, в частности, связано с тем, что на фоне небольшого снижения среднего возраста при наступлении менопаузы для больных РЭ, обследованных в 2012-2015 гг., был характерен больший возраст в момент выявления заболевания; последнее наблюдение подтверждается и рядом данных, имеющихся в литературе [85, 106]. Средняя продолжительность репродуктивного периода, определявшаяся по разнице между возрастом при приходе менархе и наступлении менопаузы, в наблюдаемых группах была практически одинаковой.

В литературе [12, 75] есть сведения, что бесплодие может влиять на вероятность возникновения РЭ. Отсутствие родов, как полагают, может повышать риск развития РЭ в среднем в 2-2,5 раза [75]. Однако, по нашим данным, если 50 лет назад не рожали более четверти больных, то постепенно доля нерожавших сократилась на 12,01 % и 22,54 % в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг., соответственно по сравнению, с 1965 – 1969 гг.

Продолжительность репродуктивного периода, число беременностей, родов, абортов могут влиять развитие РЭ [4, 12, 75]. Проведенные исследования показали, что большинство больных РЭ имели беременности, а доля небеременевших женщин за полувековой период времени заметно снизилась к 1995 – 1999 гг. и, в особенности, к 2012 – 2015 гг. по сравнению с 1965 – 1969 гг. Доля больных, имевших одну беременность, сократилась с 26,09 ± 9,15 % до 11,68 ± 2,74 %, а доля имевших 3 и более беременностей возросла с 52,17 ± 10,42 % до 67,15 ± 4,01 % в 1965 – 1969 гг. и 2012 – 2015 гг. соответственно.

При этом, хотя небеременевших и нерожавших больных стало заметно меньше, снизилось и среднее количество родов в пересчете на одну пациентку по сравнению с 1965-1969 гг., тогда как среднее число абортов у больных РЭ заметно возросло. Увеличение числа беременностей, заканчивающихся абортами, также является фактором риска развития РЭ, т.к. во время беременности в организме женщины происходит глобальная перестройка. Все органы и системы готовятся к длительному вынашиванию плода. Когда этот процесс внезапно прерывается, возникает гормональный стресс, нарушающий работу репродуктивной системы, и ведущий к повреждению эндометрия. Избыток эстрогенов стимулирует неконтролируемо-повышенный рост клеток, который, в конечном итоге, через несколько лет, а то и десятилетий, может создать условия для развития РЭ [16, 75].

Таким образом, по полученным нами данным, за последние 50 лет (с 1965 по 2015 год) произошло постепенное изменение некоторых показателей, характеризующих менструальную и репродуктивную функции больных РЭ: снизился возраст при приходе первого менструального кровотечения (менархе), увеличились продолжительность периода между наступлением менопаузы и установлением диагноза, а также доля больных, имевших беременности и роды, однако, снизилось (что, возможно, важнее с позиции онкологического риска) число родов в пересчете на одну пациентку на фоне увеличения числа абортов. Выявленные сдвиги, отражая как динамику процессов, происходящих с женской популяцией в целом, так и изменение некоторых характеристик больных раком тела матки, в то же время, не исключено, представляют собой один из компонентов условий, способствующих модификации частоты этого заболевания на фоне событий, происходящих как в стероидной, так и нестероидной (см. данные антропометрии и ассоциированные сдвиги) сфере. Не менее важным представляется анализ того, происходят ли с годами изменения в характеристиках самих карцином эндометрия.

Многочисленные исследования показывают, что при сходной гистологической структуре РЭ и возраста больных скорость развития опухолевого процесса, степень его распространения, характер регионального и отдаленного метастазирования могут значительно различаться между собой [41, 66, 170].

Проведенные нами сравнительные исследования по определению стадии заболевания на момент установления гистологически подтвержденного диагноза показали, что структура распределения РЭ по стадиям по классификации FIGO на протяжении 50 лет среди больных изменилась незначительно. У большинства больных наблюдалась I стадия (80,94 ± 4,95 %; 85,45 ± 3,36 % и 79,71 ± 3,42 % в 1965 – 1969 гг., 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг. соответственно), причем, наиболее часто заболевание

выявлялось в начальной стадии процесса - Ia. Вторая и третья стадии встречались реже, оставаясь по своей частоте примерно на одном уровне. Тем не менее, в 1995 – 1999 гг. и, особенно, в 2012-2015 гг. у больных с III стадией несколько чаще отмечались поражения с метастазированием в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, IIIc1 и IIIc2. Четвертая стадия заболевания встречалась в единичных случаях во все периоды наблюдения.

Аналогичные данные были получены Ю.О. Квачевской [27], которая в своих исследованиях, выполненных в конце 90-х годов прошлого века, наблюдала I стадию заболевания в 79 %, II – в 13%, III – в 7 %, а IV – в 1 % случаев. Е.В. Шаншашвили в работе, опубликованной в 2015 г., отмечала, что у больных I стадия заболевания наблюдалась в 80 %, II – в 13 % случаев [70]. Т.И. Моисеенко и соавт., проводившие исследования в период с 1990 по 2010 гг., показали, что у больных старше 46 лет РЭ чаще выявляется в стадии Ib и II, чем у пациентов до 45 лет, отмечая, тем самым, относительный «отход» при этом от I стадии [41].

При изучении динамики изменения опухолевого процесса и оценки степени его тяжести по классификации TNM было установлено, что во все периоды наблюдения преобладали опухоли, ограниченные телом матки (стадия T1), частота встречаемости опухоли с распространением на строму шейки матки и ограничением ее маткой (стадия T2) практически не менялась, в то время как доля больных со стадией T3 снизилась в группах 2 и 3 по сравнению с группой 1. В то же время, было определено, что за полвека наблюдается достоверное смещение опухолей стадий T2 и T3 в сторону их выявления у более возрастных больных.

Глубина инвазии в миометрий < 1/2 его толщины или отсутствие инвазии (без T2, T3) наблюдались в 69 - 75% случаев и имели в 2012-2015 гг. тенденцию к учащению, а опухоли с инвазией более 1/2 толщины миометрия – к более редкому выявлению по сравнению с группой 1. Частота

обнаружения региональных и отдаленных метастазов за 50 лет практически не изменилась. Для сравнения, в исследованиях Т.И. Моисеенко и соавт. от 2012 года инвазия < 1/2 или отсутствие таковой наблюдались более чем у половины больных РЭ [41].

С морфологической точки зрения РЭ представляет собой гетерогенное заболевание. Наиболее часто среди всех морфологических вариантов, по имеющимся сообщениям, встречаются эндометриоидные опухоли (от 73% до 90 %). Частота встречаемости неэндометриоидных опухолей существенно меньше (как правило, не превышая 29-30%), что позволило некоторым исследователям обозначать их как «редкие» опухоли [41, 170].

Наши исследования подтвердили, что эндометриоидные опухоли встречаются у больных РЭ наиболее часто, причем, за последние 50 лет их частота достоверно ($p < 0,01$) выросла с 66,15 ± 5,87 % в 1965-1969 гг. до 84,78 ± 3,06 % в 2012 – 2015 гг. (что по своей направленности соответствует результатам недавнего британского исследования [106]). Частота выявления неэндометриоидных опухолей пропорционально этому уменьшилась. Средний возраст больных на момент установления диагноза при эндометриоидных опухолях за 50 лет наблюдения, по нашим данным, достоверно ($p < 0,05$) увеличился с 56,40 ± 1,21 лет в 1965-1969 гг. до 60,10 ± 0,81 и 2012–2015 гг. соответственно. Средний возраст больных с неэндометриоидными опухолями также имел тенденцию к повышению.

Внутри групп наблюдения средний возраст больных на момент установления диагноза при эндометриоидных опухолях был ниже по сравнению неэндометриоидными опухолями (на 2,65, 4,32 и 3,71 год в группах 1, 2 и 3 соответственно), т.е. эта разница между больными с эндометриоидными и неэндометриоидными карциномами эндометрия сохранялась на протяжении всех прошедших 50 лет.

Н.В. Данилова и соавт., как и целый ряд других исследователей, также указывали, что возраст больных при выявлении серозной аденокарциномы

был больше на 4-10 лет, чем при эндометриоидном раке [17, 59, 62, 170], но в отличие от нашей работы они не изучали динамику этих особенностей с течением десятилетий.

Структура отдельных вариантов эндометриоидных опухолей за период наблюдения менялась незначительно. В ней превалировали эндометриоидные аденокарциномы и эндометриоидные аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой (87,67% и 87,43% всех случаев в 1965-1969 гг. и 2012-2015 гг. соответственно). В то же время, при общем снижении за 50 лет частоты неэндометриоидных опухолей среди них наблюдалось увеличение доли отличающихся неблагоприятным течением серозных аденокарцином (с 22,73 % в 1965-1969 гг. до 47,62 % в 2012 – 2015 гг.) на фоне тенденции к снижению частоты недифференцированных новообразований.

Учитывая, что серозно-папиллярный РЭ имеет агрессивное течение [41, 59, 62, 170], подобное раку яичников, увеличение частоты его встречаемости вызывает особую тревогу.

Наши исследования показали, что по степени дифференцировки доля высоко-, умеренно- и низкодифференцированные эндометриоидных опухолей на протяжении полувека оставалась практически одинаковой с заметным, однако, превалированием в течение всего этого времени высокодифференцированных (G1) новообразований. С увеличением возраста больных доля эндометриоидных опухолей различной дифференцировки в сравниваемых периодах росла, однако, наиболее заметно увеличивалась при этом доля более агрессивных низкодифференцированных карцином (G3). В исследованиях других авторов указывается, что среди больных РЭ во всех возрастных группах наиболее часто встречаются высоко- (G1) и умереннодиффернцированные (G2) опухоли, хотя доля низкодифференцированных опухолей с возрастом нарастает [41].

В современных публикациях все большее внимание уделяется выявлению встречающихся в опухолях генетических нарушений, что обусловлено описанием новых молекулярно-биологических подтипов заболевания. Это позволяет лучше понять многие процессы, происходящие при развитии опухоли, попытаться разработать новые методы ранней диагностики, а в ряде случаев и лечения больных РЭ [129, 142, 148].

Оценивая, в частности с учетом этого обстоятельства, меняется ли с десятилетиями экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu в опухолевом материале, удалось установить, что к периоду 2012-2015 гг. в образцах ткани РЭ усиливалась как экспрессия PTEN, так и в особенности HER2/neu.

Учитывая, что отсутствие (ослабление) экспрессии PTEN в большей степени характерно для эндометриоидных опухолей [88, 140] и в меньшей - для неэндометриоидных, рост доли опухолей с умеренной и выраженной экспрессией PTEN за последние 50 лет в популяции больных РЭ, несомненно, заслуживает внимания и сопоставлялся параллельно с особенностями динамики экспрессии HER2/neu.

Оказалось, что доля опухолей с отсутствием экспрессии HER2/neu за последние 50 лет достоверно уменьшилась ($p < 0,001$) с 91,52 ± 3,63% в 1995-1999 гг. до 31,88 ± 5,61 % в 2012-2015 гг., а доля опухолей с экспрессией этого онкобелка к тому же хронологическому периоду достоверно возросла ($p < 0,001$) и стала преобладать над опухолями без экспрессии, что может служить признаком тенденции к сдвигу в сторону более неблагоприятного течения опухолевого процесса.

Хотя ради справедливости следует отметить, что взгляды исследователей на прогностическую значимость экспрессии HER2/neu (в отличие от рака молочной железы) и PTEN при раке тела матки пока остаются противоречивыми, большинство авторов склоняется к мнению, что

отсутствие повышенной экспрессии HER2/neu является более благоприятной характеристикой ткани РЭ [17, 162, 191].

Обращает на себя внимание и тот факт, что в настоящее время наблюдается увеличение экспрессии онкобелка HER2/neu с повышением возраста больных, у которых при этом отмечается и рост доли неэндометриоидных опухолей.

В среднем, экспрессия белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu за 50 лет достоверно возросла ($p < 0,001$). При этом количественная оценка экспрессии этих белков (не по частоте случаев в процентах, а по средней величине балльного показателя) выявила, что к периоду 2012-2015 гг. в отношении экспрессии PTEN достоверное повышение по отношению к 1965-1969 гг. было характерно только для неэндометриоидных новообразований, в то время как экспрессия HER-2/neu (рассматриваемая как маркер наклонности к менее благоприятному течению заболевания), во-первых, усиливалась во всей группе новообразований более заметно (по сравнению с экспрессией PTEN) и, во-вторых, росла как в эндометриоидных, так и в неэндометриоидных карциномах.

Таким образом, проведенное исследование показало, что за полвека рост частоты выявления РЭ проходил на фоне увеличения возраста впервые заболевших женщин, которые, в дополнение, обременены заболеваниями (ожирение, явный сахарный диабет), способствующими развитию новообразования. В структуре опухолевого процесса увеличилась доля эндометриоидных аденокарцином и снизилась доля более агрессивных неэндометриоидных при росте, в то же время, относительной частоты малоблагоприятных светлоклеточных аденокарцином. С увеличением возраста частота встречаемости неэндометриоидных опухолей росла. Наиболее часто они наблюдались у женщин старше 60 лет. С другой стороны, по некоторым признакам (FIGO, экспрессия HER-2/neu, роль возраста), можно, скорее, говорить о том, что и эндометриоидные

новообразования тела матки к 2012-2015 гг. постепенно сдвигаются в сторону менее благоприятного набора характеристических особенностей.

В целом, полученные результаты демонстрируют, что за полвека отмечаемый рост частоты РЭ происходит не только на фоне увеличения возраста впервые заболевших женщин, но и сочетается с рядом динамически изменяющихся особенностей опухолевого процесса. Наряду с ранее описанными и присущими больным РЭ сдвигами гормонально-метаболического статуса и состояния репродуктивной функции за тот же период времени, это можно рассматривать как важное свидетельство определенной перестройки в природе рака тела матки, способной отражаться на его клинических проявлениях и, не исключено, ответах на лечение, что заслуживает специального анализа. Тот факт, что исследование проводилось на базе одного и того же высокоспециализированного учреждения имеет несомненные плюсы в плане возможностей сбора материала (в том числе, архивного характера), что не исключает сопоставления в дальнейшем накопленных данных со сведениями, имеющимися в распоряжении ряда других гинекологических и онкогинекологических клиник.

ВЫВОДЫ

1. Рак эндометрия в последние десятилетия стал развиваться у женщин в более позднем возрасте. Средний возраст пациенток на момент установления первичного диагноза увеличился, по полученным данным, с 57,43 ± 0,91 (период 1965-1969 гг.) до 60,66 ± 0,73 лет (второе десятилетие текущего столетия).

2. Динамика изменений антропометрических характеристик больных раком эндометрия направлена в сторону повышения средних значений ИМТ на фоне одновременного увеличения веса и роста больных, увеличения доли женщин с высоким ИМТ, а также с повышением окружностей талии и бедер, особенно среди больных в возрасте старше 60 лет. Доля женщин с высоким ИМТ (≥30,0) увеличилась за 50 лет на 12,4 %.

3. У больных РЭ за последние полвека участились нарушения липидного и углеводного обмена, включая уровень триглицеридов, гликемии и инсулинемии натощак. Среди больных РЭ доля больных с явным сахарным диабетом увеличилась за исследуемый период с 8,54 % до 27,66%.

4. У больных РЭ за изучавшийся период снизился возраст при приходе менархе (на 0,45 года), увеличились продолжительность периода между наступлением менопаузы и выявлением опухоли (на 4,07 года), а также доля больных, имевших беременности и роды (на 11,98 % и 22,54 % соответственно).

5. На протяжении полувека сохраняется тренд к выявлению РЭ в большинстве случаев в I-й стадии с умеренными изменениями в глубине инвазии и частоте обнаружения метастазов. Доля эндометриоидных опухолей с 1965 – 1969 гг. к 2012 – 2015 гг. возросла на 18,63%, а неэндометриодных соответствующим образом снизилась ($p < 0,01$). Эта тенденция не распространяется на серозные аденокарциномы, отличающиеся неблагоприятным течением, частота встречаемости которых возросла с 1965

– 1969 по 2012 – 2015 гг. с 22,73 % до 47,62 %, особенно у женщин в возрасте 60 лет и старше.

6. За исследуемый период экспрессия PTEN и в особенности HER2/neu в опухолевой ткани усилилась, прежде всего, в возрастной группе старше 60 лет. При этом, частота экспрессии HER-2/neu, в отличие от экспрессии PTEN, выросла как в эндометриоидных, так и в неэндометриоидных карциномах с 0,10 ± 0,048 до 0,93 ± 0,104 и с 0,16 ± 0,016 до 1,00 ± 0,196 условных баллов соответственно с 1965 – 1969 по 2012 – 2015 гг.

7. Выявленные сдвиги, отражающие динамику процессов, происходящих в женской популяции в целом и изменения некоторых характеристик больных раком тела матки, позволяют сформулировать рекомендации по совершенствованию подходов к предупреждению и раннему выявлению заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании полученных результатов, характеризующих динамику возраста больных раком эндометрия (РЭ), антропометрические и гормонально-метаболические показатели и особенности опухолевого процесса за полувековой период, в практическом смысле существенное внимание с превентивной целью в настоящее время, не забывая об ограничении эстрогенной стимуляции (устранение дефицита прогестинового компонента и т.д.), следует уделять изменениям в нестероидной сфере.

2. В первую очередь, речь должна идти о предупреждении нарастания массы тела, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена (сахарного диабета), чему следует уделять внимание не только в структурах онкологического и эндокринологического

профиля, но и, несомненно, в учреждениях, работающих в акушерско-гинекологическом сегменте системы здравоохранения.

3. При наличии возможностей для формирования групп повышенного риска развития РЭ, включать в них женщин детородного возраста с относительной гиперэстрогенией (хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла), проводя при этом коррекцию за счет препаратов, содержащих прогестиновый компонент (включая контрацептивы).

4. В рамках диспансерного наблюдения (Приказ № 36ан от 03.02.2015 «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения») рекомендовать женщинам с 50 лет выполнять УЗИ органов малого таза 1 раз в 3 года при посещении акушера-гинеколога.

5. У женщин, находящихся в постменопаузе, в случае выявления при УЗИ малого таза толщины эндометрия > 4 мм, рекомендовать аспирационное цитологическое или гистологическое исследование эндометрия.

6. Необходимо проводить организационно-просветительскую работу по формированию мотивации женщин к здоровому образу жизни (для предупреждения нарастания массы тела, нарушений углеводного и липидного обмена), а также к регулярному посещению акушера-гинеколога с целью раннего выявления предшественников рака эндометрия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002. – С. 85 – 106.

2. Аскольская, С.И. Частота выявления эндометриоидной аденокарциномы у пациенток перименопаузального периода с предоперационным диагнозом атипической гиперплазии эндометрия (Клинико-морфологическое и имуногистохимическое исследование) / С.И. Аскольская, Е.А. Коган, Р.Р. Сагиндыкова // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 9. – С. 59 – 62.

3. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком / А. Банержи // Пер с англ. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2014. – 287 с.

4. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак / Е.В. Бахидзе // – СПб.: Издательство «ДИЛЯ», 2004. – 288 с.

5. Берлев, И.В. Результаты лапароскопической хирургии рака эндометрия: опыт ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» / Берлев И.В., Некрасова Е.А., Урманчеева А.Ф. и др. // ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ. – 2015. – Т. 61 (3). - С. 362-368.

6. Берлев, И.В. Сравнительный анализ хирургического лечения рака эндометрия лапароскопическим и традиционным лапаротомным доступами / И.В. Берлев, А.Ф. Урманчеева, С.Я. Максимов, Е.А. Некрасова // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 6 (54). - С. 32-36.

7. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн.– СПб.: Наука, 2004. – 343с.

8. Берштейн, Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: дис. … канд. мед. наук: / Берштейн Лев Михайлович. - Л., 1967. – 260 с.

9. Берштейн, Л.М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется / Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2014. - Т. 60. - № 3. – С. 254 – 262.

10. Берштейн, Л.М. Эндокринные и генотоксические функции глюкозы: потенциальная связь с двумя типами возрастной патологии человека / Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Т.Е. Порошина и др. // Медицинский академический журнал. - 2006. - Т.6 (4). - С. 80-88.

11. Бохман, Я.В. Рак тела матки / Я.В. Бохман. – Кишенев: Штиинца, 1972. – 220 с.

12. Бохман, Я.А. Руководство по онкогинекологии / Я.А. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.

13. Бунак, В. В. Антропометрия / В. В. Бунак. — М.: Учпедгиз, 1941. - 367 с.

14. Вишневская, Е.Е. Результаты лечения рака эндометрия у больных репродуктивного возраста / Е.Е. Вишневская // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52.- № 4. – С. 451 – 454.

15. Волкова, А.Т. Клинико-морфологические критерии прогноза рака тела матки и их комплексная оценка: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / Волкова Алина Терентьевна. - Л., 1975.-25 с.

16. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.

17. Данилова, Н.В. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / Н.В. Данилова, Ю.Ю. Андреева, Л.Э. Завалишина и др. // Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М.: Практическая медицина, 2015. – 304 с.

18. Данова, Л.А. О некоторых функциях печени и особенностях углеводного обмена у больных раком тела матки: дис. … канд. мед. наук: / Данова Лидия Алексеевна. - Л., 1968. – 216 с.

19. Дедов, И.И. Морбидное ожирение. / И.И. Дедов – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – 608 с.

20. Дедов, И.И. Сахарный диабет (руководство для врачей) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова – М.: Медицинское информационное агенство, 2011. – 808 с.

21. Дерягин, Г.Б. Особенности полового созревания женщин европеоидов и уральских монголоидов на Севере России / Г. Б. Дерягин, П. И. Сидоров, А.Г. Соловьёв // Сексология и сексопатология. - 2005. - № 4. - С. 37-41.

22. Дильман, В.М. Четыре модели медицины / В.М. Дильман. - Л.: Медицина, 1987. - 287с.

23. Иванова, Т.И. Полиморфизм гена HFE – фактор риска возникновения рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Т.И. Иванова, Л.И. Крикунова, В.А. Хорохорина и др. // Радиация и риск. – 2012. – Том 21. - № 2. – С. 54 – 60.

24. Иванцов, А.О. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей / А.О. Иванцов, Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – 2011. – Т12. - № 4. – С. 185 – 193.

25. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Под ред. Т.С. Виноградовой. – М.: Медицина, 1986. – 416 с.

26. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.

27. Квачевская, Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / Квачевская Юлия Орионовна. - СПб., 2000. – 23 с.

28. Коваленко, И.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной сферы. / И.М. Коваленко, Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. - 2014; Т. 60 (1): 25 - 31.

29. Коваленко, И.Г. Холестеринемия и рак: современные представления / И.Г. Коваленко, Л.М. Берштейн // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. - № 11. – С. 13 – 15.

30. Коломиец Л.А. Рак эндометрия и метаболический синдром / Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, А.Л. Чернышова - Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010.- 228 с.

31. Кулаков, В.И. Современные тенденции в репродуктивном поведении женщин в странах Восточной Европы / В. И. Кулаков, Е. М. Вихляева, Е. И. Николаева и др. // Акушерство и гинекология. - 2001. - № 4. - С. 11-15.

32. Кучма, В.Р. Сравнительный анализ физического и биологического развития школьников г. Москвы в 1960-е, 1980-е, 2000-е г.г. (по материалам лонгитудинальных исследований) / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина, О.Ю. Милушкина, Н.А. Бокарева // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2012. - № 2. – С. 38 – 46.

33. Лактионов, К.П. Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы) / К.П. Лактионов, Л.О. Николаенко, А.И. Беришвили // Опухоли женской репродуктивной системы – 2014. – № 2. – С. 56 – 58.

34. Ликвидация детского ожирения. Доклад ВОЗ. // Geneva: World Health Organization (WHO), 2016. – 68 с.

35. Лоскутова, Г.П. Значение гистеросальпингографии для диагностики и лечения злокачественных опухолей матки: дис. … канд. мед. наук: / Лоскутова, Галина Петровна. - Л., 1963. – 168 с.

36. Максимов, С.Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы / С.Я. Максимов // Практическая онкология. - 2009. - Т. 10. - № 2 (38). - С. 117-123.

37. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011-2012 годы). Популяционный раковый

регистр (IACS № 221, том 18. // Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. - СПб.: КОСТА, 2013. – 368 с.

38. Мерабишвили, В.М. Рак тела матки: динамика заболеваемости, смертности и выживаемости больных / В.М. Мерабишвили, Э.И. Лалианци, О.Ф. Чепик, О.Ю. Субботина // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. - № 3. – С. 339 – 345.

39. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) // Ред. рус. перев.: проф. С. А. Тюляндин, к.м.н. Д. А. Носов; проф. Н. И. Переводчикова, — М.: Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— 436 с.

40. Миронов, Б.Н. Историческая антропометрия: задачи, теория и методология / Б.Н. Миронов // Благосостояние населения и революции в имперской России: XVIII - начало XX века - М.: Новый хронограф, 2010. – С. 75 - 98.

41. Моисеенко, Т.И. Морфологические особенности рака эндометрия у больных разного возраста / Т.И. Моисеенко, Е.М. Непомнящая, О.Г. Шишкина, М.А. Вовкочина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. - 2012. - № 10 (129). - Выпуск 18. – С. 36 – 39.

42. Нечушкина, В.М. Эволюция лечения рака тела матки / В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4. - Спецвыпуск 1. - С. 92-98.

43. Новикова, О.В. Самостоятельная гормонотерапия как альтернатива хирургическому лечению предрака и начального рака эндометрия у пациенток репродуктивного возраста / О.В. Новикова, Ю.Ю. Андреева, Е.Г. Новикова, А.Н. Востров и др. // Вопросы онкологии. - 2015. - Т. 61. - № 3. - С. 25-33.

44. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин // Перев. с англ. и ред. В.П. Леонова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

45. Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993 - 2013 годы // Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский / Под общей редакцией чл.-корр. РАН, проф.А.Д. Каприна, проф.В.В. Старинского - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 511 с.

46. Пожарисский, К.М. Иммуногистохимический профиль эндометриоидной аденокарциномы тела матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение / К.М. Пожарисский, Е.А. Самсонова, В.П. Тен и др. // Архив патологии – 2005. – Вып. 2. – С. 13 – 17.

47. Пожарисский, К.М. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / К.М. Пожарисский, В.Л. Винокуров, Г.М. Жаринов и др. // Вопросы онкологии – 2008. – Том 54. - № 4. – С. 463 – 470.

48. Поляков, С.М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995 – 2004 гг. / С.М. Поляков, Л.Ф. Левин, Н.Г. Шебеко // Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2005. – 179 с.

49. Практическая онкология: Руководство для врачей // Под. ред. Гранова А.М., Винокурова В.Л. – СПб: «Издательство Фолиант», 2012.-320с.

50. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения / Под редакцией: F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. - Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2009. – 408 с.

51. Радзинский, В.Е. Роль гена PTEN при гиперпластических процессах эндометрия на фоне метаболического синдрома / В.Е. Радзинский, Е.А. Панова, Г.Ф. Тотчиев и др. // Доктор.Ру. – 2012. - № 1 (69). – С. 87 – 89.

52. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. – 42 с.

53. Руднев, С.Г. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С.Г. Руднев, Н.П. Соболева, С.А. Стерликов и др. - М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с.

54. Самсонова Е.А. Клиническое значение иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов, HER2/neu и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14; 14.00.15 / Самсонова Елена Александровна. - СПб.; 2004. – 26 с.

55. Семиглазов, В.Ф. Современное органо- и функционально сохраняющее хирургическое лечение в онкологии / В.Ф. Семиглазов, С.Я. Максимов, В.В. Семиглазов, А.Г. Косников // Вестник Российской академии наук. - 2013. - № 1. - С. 34.

56. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.

57. Столярова, И.В. Современные технологии диагностики и лечения рака эндометрия / Столярова И.В., Титова В.А., Крейнина Ю.М. / Под ред. Гранова А.М. // М. – СПб: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – 224 с.

58. Табакман, Ю.Ю. Рак эндометрия / Ю.Ю. Табакман – М.: Практическая медицина, 2009. – 172 с.

59. Ульрих, Е.А. Редкие опухоли тела матки / Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт // Практическая онкология. – 2004. – Т 5. - № 1. – С. 68 - 76.

60. Урманчеева, А.Ф. Рак эндометрия / А.Ф. Урманчеева, Е.В. Бахидзе, И.В. Берлев, Л.М. Берштейн // СПб: Эко-Вектор, 2017. – 264 с.

61. Урманчеева, А.Ф. Современная гормонотерапия рака эндометрия. / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, Г.И. Михайлюк // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Приложение. – С. 89 – 93.

62. Урманчеева, А.Ф. Серозно-паппилярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности) / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт и др. // Вопросы онкологии – 2002. – Т. 48. - № 6. – С. 679 -683.

63. Франк, Г.А. Результаты «эпидемиологической программы скрининга HER2- статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации / Г.А. Франк, И.В. Поддубная, Р.И. Ягудина, Д.А. Борисов // Современная онкология. - 2013. - Т. 15. - № 3. - С. 41-48.

64. Халафян, А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. Халафян. - М.: Ленард, 2014. – 320 с.

65. Чернавский, С.В. Метаболический синдром. От полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний / С.В. Чернавский, Н.П. Потехин, А.Н. Фурсов. – М.: Медпрактика-М, 2013. – 78 с.

66. Чернышова, А.Л. Особенности гормонального и энергетического баланса у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. - № 1. – С. 65 – 71.

67. Чернышова, А.Л. Рак и пролиферативные процессы эндометрия. Гормонально-метаболические особенности / А.Л. Чернышова, А.Б. Виллерт, Л.А. Коломиец и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение № 2. – С. 48 – 53.

68. Чернышова, А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, Н.Г. Крицкая // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - № 1 (37). – С. 79 - 84.

69. Чернуха, Г.Е. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская, О.В. Бурменская и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 1. – С. 63 – 69.

70. Чиркин, Т.М. Распространенность ожирения среди детей и подростков Санкт-Петербурга // Т.М. Чиркин, Б.И. Асланов, Т.А. Душенкова, С.В. Рищук / Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. - № 4 (61). – С. 11-16.

71. Чулкова, О.В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста: Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.00.14 / Чулкова, Ольга Владимировна – М., 2003. – 34 с.

72. Шаншашвили Е.В. Метаболический синдром при раке эндометрия: связь с инвазией, ассоциированными с клеточной подвижностью белками и прогнозом: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.12 / Шаншашвили Екатерина Валерьевна. - Томск – 2015. -22 с.

73. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2011. – 320 с.

74. Aguilar-Salinas, C.A. High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. / C.A. Aguilar-Salinas, E.G. Garcia, L. Robles et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. - 93 (10) – P. 4075—4079.

75. Ali A.T. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer / Ali A.T. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 384-393.

76. Altaras, M.M. Papillary serous carcinoma of the peritoneum coexisting with or after endometrial carcinoma / M.M. Altaras, J. Bernheim, T. Zehavi et al. // Gynecol. Oncol. – 2002. – Vol. 84. – P. 540.

77. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. // The journal of clinical and applied research and education. Diabetes Care. – 2016. – 39 (supplement 1). – S. 1 - 106.

78. Arab, M. Comparison of crude and age-specific incidence rates of breast, ovary, endometrium and cervix cancers in Iran, 2005 / M. Arab, G. Noghabaei, S.N. Kazemi // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 2461-2464.

79. Arem, H. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. / H. Arem, M.L. Irwin - J. Obes (Lond). – 2013. - Vol. 37 (5) – P. 634 -639.

80. Arnold, M. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population base study / M. Arnold, N. Pandeya, G. Bymes et al. // Lancet Oncol. – 2014. – P. 1470-2045.

81. Attias-Geva, Z. Insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-IR) targeting with monocloral antibody cixutumumab (IMC-A12) inhibits IGF-1 action in endometrial cancer cells / Z. Attias-Geva, I. Benton, D.L. Ludwig et al. // Eur. J. Cancer. – 2011. - Vol. 47 (11). - P. 1717 – 1726.

82. Baber, R.J. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton, IMS Writing Group // Climacteric. – 2016. – Vol. 19. – P. 109-150.

83. Bae, H.S. Should endometrial clear cell carcinoma be classified as Type II endometrial carcinoma? / H.S. Bae, H. Kim, S. Young Kwon et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2015. - 34(1). – P. 74 - 84.

84. Bang, Y.J. Advances in the management of HER-2positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer / Y.J. Bang // J. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Sep - 46(8) – P. 637 – 648.

85. Bartosch, C. Endometrial carcinoma in Portugal: demographic, diagnostic and treatment changes in the last 5 decades. / C. Bartosch, B. Gomes, C. Jerónimo, J.M Lopes. // International journal of gynecological pathology. - March 2015. – Vol. 34. - № 2. – P. 159-168.

86. Berstein, L.M. Renovated (non-dual) approach to endometrial cancer typing; endocrine and inflammatory issues / L.M. Berstein // Future Oncology. – 2017. – Vol. 13(2). – P. 109-112.

87. Bjorge, T. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women / Bjorge T., Engeland A., Tretli S., Weiderpass E. // Int. J. Cancer. - 2007. - Vol. 120. – P. 378–383.

88. Boll, D. Incidence and survival trends of uncommon corpus uteri malignancies in the Netherlands, 1989 – 2008 / Boll D., Verhoeven R.H., van der Aa M.A. et al. // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22. (4) – P. 599 - 606.

89. Bouguerra, R. Waist circumference cut off points for identification of abdominal obesity among the Tunisian adult population. / R. Bouguerra, H. Alberti, H. Smida et al. // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2007. - 9(6). – P. 859 – 868.

90. Brack, S. A bispecific HER2-targeting FynomAb with superior antitumor activity and novel mode of action. / S. Brack, I. Attinger-Toller, B. Schade et al. // Mol. Cancer Ther. – 2014. – Vol. 13 (8) – P. 2030 – 2039.

91. Brola, W. Metabolic syndrome in Polish ischemic stroke patients / W. Brola, P. Sobolewsky, A. Fudala et al. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2015. – Vol. 24. – P. 2167 - 2172.

92. Canadian Cancer Society. Statiatics Canada. Public Health Agency of Canada. (http:// www.cancer.ca. Обращение 02.8.2016.)

93. Cancer Incidence in Five Continents / Eds. M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin et al. - Vol. 9. – Lyon: IARS Scient. Publ. 160. – 2009. – 905 p.

94. Carlson, M.J. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / Carlson M.J., Theil K., Yang S. and Leslie K.K. // Discov. Med. – 2012. – Vol. 14 (76). – P. 215-222.

95. Ciortea, R. Intraperitoneal fat through GRP78: A Risk Factor for Endometrial Cancer / R. Ciortea, C. Berceanu, A.M. Msluuan et al. // Hindawi publishing corporation. Analytical cellular pathology. - Volume 2016, P. 1 - 5. - Article ID 3496538, (http://dx.doi.org/10.1155/2016/3496538. Обращение 10.03.2017).

96. Coleman, M.P. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995 – 2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. Lancet / M.P. Coleman, D. Forman, H. Bryant et al. – Lancet. - 2011. - 377(9760). - P. 127–138.

97. Dallal, C.M. Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: a nested case-control study within the B~FIT cohort / C.M. Dallal, L.A. Brinton, D.C. Bauer et al. // B~FIT Research Group. Endocr. Relat. Cancer. – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 151-160.

98. Davoodi, S.H. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer / S.H. Davoodi, T. Malek-Shahabi, A. Malekshahi-Moghadam et al. // Iran. J. Cancer Prev. – 2013. – Vol. 6 (4). – P. 186-194.

99. Duong, L.M. Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999 – 2006 / L.M. Duong, R.J. Wilson, U.A. Ajani et al.. // J. Women's Health (Larchmt). – 2011. – Vol. 20 (8). – P. 1157-1163.

100. Elizondo-Montemayor, L. Gynecologic and Obstetric Consequences of Obesity in Adolescent Girls / L. Elizondo-Montemayor, C. Hernández-Escobar, E. Lara-Torre et al. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2017. - 30(2). – P. 156-168.

101. Emons, G. Endometrial cancer – suggestions the update of the guidelines / G. Emons // Zentralbl Gynecol. – 2006. – Vol. 128, № 1. – P. 18 – 22.

102. Endometrial Cancer 2013 Report. Project «Keeping the Science Current» American Institute for Cancer Research / World Cancer Research Fund USA. – 2013. - 32 p.

103. Erhan, Y. The profile of p53, c-erbB-2, Ki-67, estrogen and progesterone receptor expression of the endometrial carcinoma / Y. Erhan, O. Zekioglu, D. Nart et al. // Endometrial Cancer. – 2000. – Vol. 10. – P. 70 – 71.

104. Esposito, K. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. Endocrine. / K. Esposito, P. Chiodini, A. Capuano et al. – 2014. – 45 (1) – P. 28–36.

105. Estradiol ELISA. User′s manual. - DRG Instruments GMBH. - Марбург, 2010. – 35 p.

106. Evans, T. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 / T. Evans,

O. Sany, P. Pearmain et al.// British Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 104, № 9. – P. 1505 – 1510.

107. Felix, A.S. Factors associated with type I and type II endometrial cancer / A.S. Felix, J.L. Weissfeld, R.A. Stone et al. // Cancer Causes Control. – 2010. – Vol. 21 (11). – P. 1851-1856.

108. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 00 (00-00). – P. 1-28.

109. Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H-R. Shin, F. Bray et al. // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127 (12). – P. 2893-2917.

110. Fleming, N.D. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? // N.D. Fleming, S.E. Lentz, I. Cass et al. / Gynecol. Oncol. – 2011. - 120(2). - P. 189-192.

111. Gao, Y. Body Mass Index Is Positively Associated with Endometrial Cancer in Chinese Women, Especially Prior to Menopause // Y. Gao, X. Dai, L. Chen et al. - Journal of Cancer. – 2016. - Vol. 7(9). - P. 1169-1173.

112. Gierisch, J.M. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. // J.M. Gierisch, R.R. Coeytaux, U.R. Peragallo et al.- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev – 2013.- 22(11). – P. 1931–1943.

113. Giovannucci, E. Diabetes and cancer: a consensus report / E. Giovannucci, D.M. Harlan, M.C. Archer et al. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33 (7). – P. 1674 – 1685.

114. Gong, T.T. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. // Gong T.T., Wang Y.L., Ma X.X. – Sci. Rep. – 2015. - Sep. 11. – 5. – P. 140 - 151.

115. Gong, T.T. Age at menarche and endometrial cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. / T.T. Gong, Y.L. Wang, X.X. Ma // Sci Rep. – 2015. - Sep. 11 (5). – P. 14051.

116. Gonzalez-Rodilla, I. The E-Cadherin expression vs. tumor cell proliferation paradox in endometrial cancer. / I. Gonzalez-Rodilla, L. Aller, J. Llorca et al. // Anticancer Res. - 2013. - 33(11). – P. 5091–5095.

117. Hale, G.E. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones / G.E. Hale, C.L. Hughes, J.M. Cline // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002. – Vol.87. – P. 3–15.

118. Hanson, M.A. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. / M.A. Hanson, A. Bardsley, L.M. De-Regil et al. // Int J Gynecol Obstet. – 2015. – 131. – S. 213–253.

119. Heffner, H.M. Prognostic significance of p53, PCNA and c-erbB-2 in endometrial carcinoma / H.M. Heffner, A.N. Freedman, J.E. Asirwatham et al. // Eur. J. Oncol. – 1999. – Vol. 20. – P. 8 – 12.

120. Inoue-Choi, M. Sugar-sweetened beverage intake and the risk of type I and type II endometrial cancer among postmenopausal women / M. Inoue-Choi, K. Robien, A. Mariani et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2013. – Vol. 22 (12). – P. 2384-2394.

121. Insulin ELISA. User′s manual. - DRG Instruments GMBH. - Марбург, 2011. – 23 p.

122. Iskander, K. Ожирение и рак: новые биохимические феномены / K. Iskander, R. Farhour, M. Ficek, A. Ray // Здоров´я України. - Тематичний номер. Лютий. – 2014. –С. 40-42.

123. Joshi A. Adenovirus mediated homozygous endometrial PTEN deletion results in aggressive endometrial cancer endometrial carcinoma / A. Joshi, L.H. Ellenson // Exp. Cell Rex. – 2011. – Vol. 317, № 11. – P. 1580 – 1589.

124. Jurczyk M.U. Effect of demographic factors on brachytherapy treatment results in patients with endometrial cancer 1995-2010 / M.U. Jurczyk, K. Chmaj-Wierzchowska, J. Klofik et al. // Ann. Agric. Environ. Med. – 2013. – Vol. 20 (4). – P. 849-853.

125. Kelly, T. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly, W. Yang, C.S.Chen et al.. // Int. J. Obes. (Lond.). – 2008. – Vol. 32 (9). – P. 431-1437.

126. Ko, E.M. The complex triad of obesity, diabetes and race in type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance / E.M. Ko, P. Walter, L. Clark et al. // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 133 (1). – P. 28-32.

127. Kurosawa, H. Hysteroscopic inspection and total curettage are insufficient for discrimination endometrial cancer from atypical endometrial hyperplasia / Kurosawa H., Ito K., Nikura H. et al. // Tohoku J. Exp. Med. -2012. – 228(4). – P. 365 – 370.

128. Lacey, J.V.Jr. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan / J.V.Jr. Lacey, V.M. Chia, B.B. Rush et al. // Int. J. Cancer. – 2012. – Vol. 131 (8). – P. 1921-1929.

129. Lax, S.F. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. / S.F. Lax // Virch. Arch. – 2004. – Vol. 444 (3). – P. 213 – 223.

130. LeBlanc, E.S. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. / E.S. LeBlanc, K. Kapphahn, H. Hedlin et al. // Menopause. – 2017. - Jan;24(1). – P. 64-72.

131. Le Gallo, M. Exome sequencing of serous endometrial tumors identifies recurrent somatic mutations in chromatin-remodeling and ubiquitin ligase complex genes. / M. Le Gallo, A.J. O'Hara, M.L. Rudd et al. // Nature Genetics. - 2012. - 44(12). – P. 1310–1315.

132. Lewin, S.N. Comparative performance of the 2009 international federation of gynecology and obstetrics staging system for uterinr corpus cancer / S.N. Lewin, T.J. Herzog, N.I. Barrena Medel et al. // Obstet Gynecol. – 2010 – 116 (5). – P. 1141 - 1149.

133. Liang, H. Whole-exome sequencing combined with functional genomics reveals novel candidate driver cancer genes in endometrial cancer. / H. Liang, L.W. Cheung, J. Li et al. // Genome Research. – 2012. - 22(11). – P. 2120–2129.

134. 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 et al. / Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 135 (1). – P. 163-171.

135. Lim, M.C. Incidence of cervical, endometrial, and ovarian cancer in Korea, 1999 – 2010 / M.C. Lim, E.K. Moon, A. Shin et al. // J. Gynecol. Oncol. – 2013. – Vol. 24 (4). – P. 298-302.

136. Lindemann, K. Endometrial cancer incidence trends in Norway during 1953–2007 and predictions for 2008– 2027. / K. Lindemann, A. Eskild, L.J. Vatten, F. Bray // Int J Cancer. – 2010. -127(11). – P. 2661–2668.

137. Liu, L. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study / L. Liu, L. Zhan, Y. Wang et al. // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14, № 1. – P. 76.

138. Llewellyn, A. Childhood obesity as a predictor of morbidity in aduithood: a systematic review and meta-analysis / A. Llewellyn, M. Simmonds, G.G. Owen, N. Woolacott // Obesity Reviews. – 2015. – Vol. 17. - P. 56-67.

139. Lobstein, T. et al. For the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein et al. // Obesity Reviews. – 2004. - 5 (Suppl. 1). - P. 4–104.

140. Lukanova, A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women / A. Lukanova, E. Lundin, A. Micheli et al. // Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 108. – P. 425 – 432.

141. Luo, J. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer / J. Luo, S. Beresford, C. Chen et al. // Br. J. Cancer. – 2014. – Vol. 111 (7). – P. 1432-1439.

142. Matias-Guiu, X. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma / Matias-Guiu X. et al. // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32 (6). – P. 569 – 577.

143. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // Diabetologia. – 1985. - 28 (7). – P. 412-419.

144. McAuley, K.A. Diagnosing insulin resistance in the general population. / K.A. McAuley, S.M. Williams, J.I. Mann et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 460—464.

145. McTigue, K.M. The natural history of the development of obesity in a cohort of young U.S. adults between 1981 and 1998. / K.M. McTigue, J.M. Garrett, B.M. Popkin // Ann Intern Med. – 2002. – Vol. 136. – P. 857 – 864.

146. Melvin, J.C. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses / J.C. Melvin, L. Holmberg, S. Rohrmann et al.. // J. Cancer Epidemiol. – 2013. – ID 823849. – 12 P.

147. Murali, R. Classification of endometrial carcinoma: more than two types / R. Murali, R.A. Soslow, B. Weigelt // Lancet. Oncol. – 2014. – Vol. 15(7). – P. 268-278.

148. Mutter, G.L. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers / G.L. Mutter, M.C. Lin, J.T. Fizgerald et al.. // J. Nat. Cancer. Inst. – 2008. – № 92. – P. 924–930.

149. Nevadunsky, N.S. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer / N.S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H.D. Strickler, et al. // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 124 (2 Pt. 1). – P. 300-306.

150. Ni, J. Metabolic syndrome is an independent prognostic factor for endometrial adenocarcinoma / J. Ni, T. Zhu, L. Zhao et al. // Clin Transl Oncol. – 2015. - 17(10). – P. 835-839.

151. Ng, M. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and aduits during 1980-2013: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson et al. // Lancet. – 2014. – Vol. 384 (9945) – P. 766 – 781.

152. Okosun, I.S. Abdominal obesity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. / I.S. Okosun, K.M. Chandra, A. Boev *et al.* // Prev. Med. – 2004. - Jul; 39(1). - P. 197-206.

153. Oza, A.M. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer, a trial of the NCIC Clinical Trials Group / A.M. Oza, L. Elit, M.S. Tsao et al. // J. Clin. Oncol. – 2011. – 29 (24). – 3278 – 3285.

154. Palloni, A. Adult obesity, disease and longevity in Mexico. / A. Palloni, H. Beltran-Sanchez, B. Novak et al. // Salud publica de mexico. – 2015. – Vol. 57. - № 1. – P. 22-30.

155. Papatla, K. The obese endometrial cancer patient: how do we effectively improve morbidity and mortality in this patient population? / K. Papatla, M. Huang, B. Slomovitz // Ann Oncol. - 2016 - № 8. – 1988 - 1994.

156. Park, S. Population-attributable causes o cancer in Korea: obesity and physical inactivity / S. Park, Y. Kim, H.R. Shin et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. 90871.

157. Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium / S. Pecorelli // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2009. – Vol. 105 (2). – P. 103 – 104.

158. Pediatr ResMiller, A.L. Obesity-associated biomarkers and executive function in children. / A.L. Pediatr ResMiller, H.J. Lee, J.C. Lumeng // Pediatr Res. - 2015. – 77. - 143–147.

159. Qiao, Q. The optimal cutoff values and their performance of waist circumference and waist to hip ratio for diagnosing type II diabetes. / Q. Qiao, R. Nyamdorj // European Journal of Clinical Nutrition. - 2010b. - 64(1). –P. 23 - 29.
160. Reinartz, I.J. Expression of p53 transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma: correlation with survival and known predictors of survival / I.J. Reinartz, E. George, B.R. Lindgren, G.A. Niehans // Hum. Pathol. – 1994. – Vol. 25. – P. 1075-1083.
161. Renehan, A.G. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A.G. Renehan, M. Tyson, M. Egger et al. // Lancet. – 2008. - Feb 16 - 371(9612). - P. 569-578.
162. Risinger, J.I. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics / J.I. Risinger, K. Hayes, G.L. Maxwell et al. // Clin. Cancer Res. – 1998. - 4(12). – 3005 – 3010.
163. Rolitsky, C.D. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma / C.D. Rolitsky, K.S. Theil, V.R. McGoughy et al. // Gynecol. Pathol. – 1999. – Vol. 12. – P. 9-13.
164. Saxena, R. ErbB family receptor inhibitors as therapeutic agents in breast cancer: current status and future clinical perspective. / R. Saxena, A. Dwivedi // Med Res Rev. – 2012. -32(1). – P. 166–215.
165. Schonfeld, S.J. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. / S.J. Schonfeld, P. Hartge, R.M. Pfeiffer et al. // Jr. Cancer. - 2013 - Apr 1. - 119(7) – P. 1393-1401.
166. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. (http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/corp.html Обращение 02.08.2016).
167. Setiawan, V.W. Type I and II endometrial cancer: have they different risk factors? / V.W. Setiawan, H.P. Yang, M.C. Pike et al. // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31 (20). – P. 2607-2018.

168. Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study / D. Seth, H. Garmo, A. Wigertz et al. // Int. J. Mol. Epidemiol. Genet. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 122-133.

169. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J. Clin. – 2016. - 66(1) – P. 7-30.

170. Sienko, A.E. Advances in surgical pathology. Endometrial cancer. // Walters Kluiver / Lippincoit Williams & Wilkins. – Philadelphia, 2012. - 232 p.

171. Shukla, S. Evaluation of HER2/neu oncoprotein in serum & tissue samples of women with breast cancer / S. Shukla, B.K. Singh, O.P. Pathania, M. Jain // Indian J. Med. Res. – 2016. – May, 143 (Supplement). – S. 52 - 58.

172. Smith I.N., Briggs J.M. Structural mutation analysis of PTEN and its genotype-phenotype correlations in endometriosis andcancer / I.N. Smith, J.M. Briggs // Proteins. – 2016. - Aug 2. - doi: 10.1002/prot.25105. [Epub ahead of print]

173. Sobin, L.H. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind (edt). - New York: Wiley-Blackwell; 2009. - 238 p.

174. Soliman, P.T. Limited public knowledge of obesity and endometrial cancer risk / P.T. Soliman, R.L. Bassett, E.B. Wilson et al. // Obstetrics and gynecology. – 2008. – Vol. 112, № 4. – P. 835 – 842.

175. Stevens, V.L. Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones / V.L. Stevens, E.J. Jacobs, A.V. Patel et al. // Cancer Causes Control. – 2014. – Vol. 25 (3). – 321-328.

176. Tangjitgamol S. Medical morbidities in endometrial cancer patients / S. Tangjitgamol, J. Khunnarong, S. Srijaipracharoen // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2014. – Vol. 24 (9). – P. 1623-1627.

177. Tashiro H. et al. Mutation in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. // Cancer Res. – 1997. – 57 (18). – 3935 - -3940.

178. Trentham-Dietz, A. Weight change and risk of endometrial cancer. / A. Trentham-Dietz, H.B. Nichols, J.M. Hampton, P.A. Newcomb // J. Epidemiol. – 2006. – Feb.; 35(1). – P. 151-158.

179. Uzunlulu, M. Association between Metabolic Syndrome and Cancer/ M. Uzunlulu, O. Telci Caklili, A. Oguz // Ann Nutr Metab. – 2016. -68(3) – P. 173-179.

180. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. – Geneva, World Health Organization 2011. - 47 p.

181. Wallace, T.M. Use and abuse of HOMA modeling. / T.M. Wallace, J.C. Levy, D.R. Matthews // Diabetes Care. – 2004. - Jun;27(6) – P. 1487-1495.

182. Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. – Geneva, World Health Organization 2011. - 47 p.

183. Weidpass, E. Trends in corpus uteri cancer mortality in member states of the European Union / E. Weidpass, J. Antonie, F.I. Bray et al. // Eur. J. Cancer. – 2014. – Vol. 50 (9). – P. 1675-1684.

184. WHO. Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. / Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds.) - 4th ed. – World health organization classification of tumours. - Lyon: IARC Press, 2014. - 107 p.

185. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. - Geneva, World Health Organization (WHO), 1999. – 73 p.

186. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995. – 49 p.

187. Yang, H.P. Endometrial cancer risk factors by 2 main histologic subtypes: the NIH-AARP Diet and Health Study / H.P. Yang // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 177 (2). – P. 142-151.
188. Yin, X.H. Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension / X.H. Yin, H.Y. Jia, X.R. Xue et al. // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 736-743.
189. Zanders M.M. Effect of diabetes on endometrial cancer recurrence and survial // M.M. Zanders, D. Boll, L.N. van Steenbergen et al. // Maturitas. – 2013. – Vol. 74 (1). – P. 37 – 43.
190. Zhang, Z.H. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies / Z.H. Zhang, P.Y. Su, J.H. Hao, Y.H. Sun // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 294-303.
191. Zhang, Y. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, D. Zhao, C. Gong et al. // World J. of surgical oncology – 2015. – 13: 208. – P. 1 – 12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ГИ – гиперинсулинемия;

ГК - гликемический коэффициент;

Глюкоза 0 – уровень глюкозы натощак;

Глюкоза 120 – уровень глюкозы через 120 минут (2 часа) после нагрузки глюкозой;

ДАД - диастолическое артериальное давление;

ИМТ – индекс массы тела;

Инсулин 0 – уровень инсулина натощак;

Инсулин 120 – уровень инсулина через 120 минут (2 часа) после нагрузки глюкозой;

ИР – инсулинорезистентность;

ИФР - инсулиноподобные факторы роста;

КРСИ – коэффициент реактивной секреции инсулина;

МАИР (IARC) – Международное агентство по изучению рака;

ОБ – окружность бедер;

ОТ – окружность талии;

ОТ/ОБ - индекс отношения окружности талии к окружности бедер;

РЭ – рак эндометрия;

САД - систолическое артериальное давление;

ТГ – триглицериды;

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ - Федеральное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

ХС – общий холестерин;

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности;

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;

ХС-ЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности;

ESMO - Европейское Общество Медицинской Онкологии;

GLOBOCAN – проект Международного Агентства по Исследованию Рака (International Agency for Research on Cancer), разработан для оценки распространённости злокачественных опухолей в мире;

FIGO – Международная Федерация акушеров-гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics);

HER-2/neu - онкоген HER-2/neu;

HOMA-β - показатель функциональной способности β-клеток

поджелудочной железы;

HOMA-IR - индекс инсулинорезистентности;

PTEN – ген-супрессор опухолевого роста;

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) Программа Национального Института Рака США, содержащая сведения по онкологической статистике в этой стране.