# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРЕМЕНОПАУЗЕ

Курбаниязова А.З.
Зарипова Д. Я.
*Бухарский государственный медицинский институт*
kurbaniyazova.aziza@mail.ru

***Аннотация.*** *Цель — оценить диагностическую информативность комбинированного цитоморфологического и иммуногистохимического исследования эндометриального соскоба при гиперплазии эндометрия в пременопаузе, в том числе протекающей на фоне хронического эндометрита. Обследованы 172 женщины 45–50 лет: контроль без аномального маточного кровотечения (n=52), гиперплазия эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом (n=72) и изолированная гиперплазия эндометрия (n=48). Комбинированное исследование включало цитоморфологию соскоба, иммуногистохимическую панель (CD-138, Ki-67, ER, PR, BCL-2, VEGF) с оценкой по шкале Allred, трансвагинальную эхографию, а также гормональный и цитокиновый профиль. Хронический эндометрит верифицировали по CD-138 при наличии не менее 5 плазматических клеток. Толщина М-эхо в группах с гиперплазией превышала контроль в 1,66–1,85 раза, концентрация эстрадиола — в 2,2–2,3 раза, IL-1β и TNF-α — многократно, при снижении IL-4 и прогестерона. Экспрессия Ki-67 коррелировала с эстрадиолом (r=+0,8) и CD-138 (r=+0,75), VEGF — с эстрадиолом (r=+0,72) и CD-138 (r=+0,65), а Ki-67 и BCL-2 были связаны обратно (r=−0,75). Комбинированное исследование повышало информативность диагностики за счёт выявления скрытого хронического эндометрита, объективной характеристики пролиферативной, апоптотической и ангиогенной активности и контроля эффективности лечения.*

***Ключевые слова:*** *гиперплазия эндометрия, пременопауза, хронический эндометрит, цитоморфологическое исследование, иммуногистохимия, CD-138, Ki-67, диагностическая информативность.*

## Введение

Рак тела матки занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости женщин; в 2022 году в мире зарегистрировано около 420 тысяч новых случаев [1]. Значительная часть эндометриоидных карцином развивается на фоне предшествующей гиперплазии эндометрия, а риск прогрессирования атипической гиперплазии в карциному достигает 8–29% [5]. Классификация ВОЗ 2014 года, подтверждённая редакцией 2020 года, разделяет гиперплазию на доброкачественную без атипии и атипическую, приравненную к эндометриоидной интраэпителиальной неоплазии [5, 2]. Точность градации поражения по материалу соскоба ограничена: метаанализ 45 исследований показал лишь умеренное совпадение с окончательным диагнозом (κ=0,45) с занижением степени в 25% и завышением в 21% наблюдений [7].

В пременопаузе гиперплазия эндометрия нередко развивается на фоне хронического эндометрита, клинические проявления которого неспецифичны, а рутинная цитоморфология соскоба не всегда распознаёт воспалительный компонент. Иммуногистохимическое окрашивание на CD-138 (синдекан-1) служит наиболее надёжным маркёром плазмоцитарной инфильтрации и верификации хронического эндометрита [11, 3]. Дополнение цитоморфологии соскоба иммуногистохимической панелью, характеризующей рецепторный статус, пролиферацию, апоптоз и ангиогенез, расширяет диагностические возможности малоинвазивного материала.

## Цель исследования

Оценить диагностическую информативность комбинированного цитоморфологического и иммуногистохимического исследования эндометриального соскоба при гиперплазии эндометрия в пременопаузе, в том числе протекающей на фоне хронического эндометрита.

## Материал и методы

Обследованы 172 женщины 45–50 лет в пременопаузе, наблюдавшиеся в Бухарском филиале РСНПМЦ и клинике Бухарского государственного медицинского института в 2024–2026 годах. Средний возраст составил 48,93±0,24 года. Сформированы три группы: 1-я (контроль) — 52 женщины без аномального маточного кровотечения; 2-я — 72 женщины с морфологически подтверждённой гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом; 3-я — 48 женщин с гиперплазией эндометрия без хронического эндометрита. Критериями исключения служили

подтверждённая атипическая гиперплазия или рак эндометрия, острый эндометрит, органическая патология матки, антибактериальная терапия в предшествующие 4 недели и недостаточный для морфологического исследования объём биоптата.

Комбинированное исследование эндометриального соскоба объединяло цитоморфологическую оценку и иммуногистохимическую панель — ER, PR, Ki-67, BCL-2, CD-138 и VEGF. Экспрессию оценивали по шкале Allred: интенсивность окрашивания ядра от 0 до 3 баллов и долю окрашенных клеток от 0 до 5 баллов, суммарно от 0 до 6. Хронический эндометрит верифицировали при выявлении не менее 5 CD-138-позитивных плазматических клеток [3]. Дополнительно выполняли трансвагинальную эхографию (М-эхо в лютеиновую фазу, норма 7–16 мм), определяли сывороточные эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин и 25-гидроксивитамин D3 методом иммуноферментного анализа, а также цитокины IL-1β, TNF-α и IL-4. Статистическую обработку проводили с расчётом M±m, доверительных интервалов и t-критерия Стьюдента; различия принимали достоверными при $p<0,05$.

## Результаты

Хронический эндометрит, верифицированный по CD-138, установлен у 72 из 172 обследованных (41,8%), что определило их отнесение во 2-ю группу. Толщина М-эхо в контроле составила 10±0,24 мм, во 2-й группе — 18,5±0,48 мм, в 3-й — 16,6±0,49 мм, превышая контроль в 1,85 и 1,66 раза соответственно.

Гормональный профиль подтвердил относительную гиперэстрогению: эстрадиол в контроле составил 172,9±10,36 пг/мл, во 2-й группе — 396,5±17,1 пг/мл, в 3-й — 379,6±15,83 пг/мл (в 2,29 и 2,20 раза выше контроля), при снижении прогестерона до 1,28±0,02 и 1,01±0,01 нг/мл соответственно. Во 2-й группе повышались ЛГ (17,1±0,88 мМЕ/мл) и отношение ЛГ/ФСГ (1,41±0,102). Концентрация витамина D3 в 3-й группе была наиболее низкой — 22,5±0,46 против 28,9±1,05 нг/мл в контроле.

Цитокиновый профиль отразил активность воспаления: IL-1β в контроле составил 5,26±0,22 пг/мл, во 2-й группе — 25,4±0,88 пг/мл, в 3-й — 17,7±0,72 пг/мл; TNF-α во 2-й и 3-й группах достиг 62,2 и 50,7 пг/мл (примерно в 7,7 и 6,3 раза выше контроля), тогда как противовоспалительный IL-4 снижался с 7,86 пг/мл в контроле до 3,1 и 4,6 пг/мл. Наибольшие сдвиги зарегистрированы во 2-й группе, где гиперплазия сочеталась с хроническим эндометритом. Сводная

характеристика показателей комбинированного исследования приведена в таблице 1.

**Таблица 1. Показатели комбинированного исследования в группах до лечения (n=172)**

| Показатель | 1-контроль (n=52) | 2-ЭГ+ХЭ (n=72) | 3-ЭГ (n=48) |
|---|---|---|---|
| М-эхо, мм | 10±0,24 | 18,5±0,48* | 16,6±0,49* |
| Эстрадиол, пг/мл | 172,9±10,36 | 396,5±17,1* | 379,6±15,83* |
| Прогестерон, нг/мл | 1,47±0,55 | 1,28±0,02* | 1,01±0,01* |
| ЛГ/ФСГ | 1,21±0,027 | 1,41±0,102* | 1,23±0,09 |
| IL-1β, пг/мл | 5,26±0,22 | 25,4±0,88* | 17,7±0,72* |
| TNF-α, пг/мл | норма (0–8,1) | 62,2* | 50,7* |
| IL-4, пг/мл | 7,86 | 3,1* | 4,6* |
| Витамин D3, нг/мл | 28,9±1,05 | — | 22,5±0,46* |
| Хронический эндометрит (CD-138 ≥5) | – | + | – |

*Примечание. * — различия с контрольной группой достоверны (p<0,05); ЭГ — гиперплазия эндометрия; ХЭ — хронический эндометрит.*

Корреляционный анализ связал морфологические и молекулярные показатели в единый патогенетический контур. Экспрессия Ki-67 положительно коррелировала с эстрадиолом (r=+0,8) и CD-138 (r=+0,75), VEGF — с эстрадиолом (r=+0,72) и CD-138 (r=+0,65), Ki-67 — с VEGF (r=+0,74). Прогестерон был связан с BCL-2 (r=+0,61), а Ki-67 и BCL-2 — обратно (r=−0,75), что отражает смещение баланса пролиферации и апоптоза в сторону пролиферации. Связь CD-138 с Ki-67 и VEGF указывает на вклад скрытого воспаления в поддержание пролиферативной и ангиогенной активности эндометрия.

После комплексного лечения (антибактериальная терапия по чувствительности, иммуномодулятор, системная энзимотерапия, гестаген или левоноргестрел-высвобождающая система, витамин D3, препараты железа) показатели комбинированного исследования демонстрировали положительную динамику: М-эхо снизилось до 13 мм во 2-й и 11 мм в 3-й группе, IL-1β уменьшился в 3,05–3,25 раза, TNF-α — в 5,14–6,31 раза, эстрадиол — в 1,81–2 раза при росте прогестерона, что подтверждает пригодность комбинированного исследования для контроля эффективности терапии.

## Обсуждение

Диагностическая ценность комбинированного исследования соскоба определяется сложением информации, недоступной каждому методу в отдельности. Рутинная цитоморфология подтверждает гиперплазию и исключает атипию, но слабо распознаёт воспалительный компонент; иммуногистохимическое окрашивание на CD-138 выявляет плазмоцитарную инфильтрацию и верифицирует хронический эндометрит, служащий наиболее надёжным маркёром этого состояния [11, 3, 10]. Выявление скрытого эндометрита у 41,8% обследованных меняет тактику, поскольку требует санации воспаления до и во время гормональной коррекции гиперплазии.

Иммуногистохимическая характеристика пролиферации (Ki-67), рецепторного статуса (ER, PR), апоптоза (BCL-2) и ангиогенеза (VEGF) добавляет к морфологическому диагнозу биологическую оценку поражения. Положительная связь Ki-67 с эстрадиолом и обратная — с BCL-2 объективизирует пролиферативный потенциал, а корреляция CD-138 с Ki-67 и VEGF показывает, что хроническое воспаление поддерживает пролиферативную и сосудистую активность. Такое взаимодополнение согласуется с данными о приросте точности при добавлении к цитологии клеточного блока, микрогистологии и иммуногистохимии [13, 9, 12], а также с положением о том, что цитологическое исследование повышает информативность морфологической диагностики эндометрия [8]. Разграничение доброкачественной и предраковой гиперплазии дополнительно опирается на иммуномаркёры PAX2 и PTEN [4, 2], тогда как автоматизированный подсчёт CD-138 повышает воспроизводимость верификации эндометрита [10].

Практическая ценность подхода реализуется в двух направлениях. Первое — первичная малоинвазивная диагностика, где комбинированное исследование распознаёт сопутствующий хронический эндометрит и характеризует пролиферативный риск. Второе — мониторинг лечения, при котором динамика М-эхо, цитокинов и гормонов отражает эффективность санации воспаления и гормональной коррекции. Ограничением остаётся отсутствие в работе расчётных показателей чувствительности и специфичности комбинированного исследования относительно гистологического стандарта, что определяет направление дальнейшего изучения.

## Выводы

Комбинированное цитоморфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометриального соскоба при гиперплазии эндометрия в пременопаузе превосходит изолированную цитоморфологию по диагностической информативности. Иммуногистохимическое окрашивание на CD-138 выявило скрытый хронический эндометрит у 41,8% обследованных, а панель Ki-67, ER, PR, BCL-2 и VEGF объективизировала пролиферативную, апоптотическую и ангиогенную активность, связанную с гормональным и воспалительным статусом. Динамика показателей комбинированного исследования после лечения подтверждает его пригодность для контроля эффективности терапии и обоснованность включения в диагностический алгоритм при гиперплазии эндометрия.

## Список литературы

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2024. — Vol. 74, № 3. — P. 229–263. — DOI: 10.3322/caac.21834.

2. Chen H., Strickland A. L., Castrillon D. H. Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: updates and future directions // Semin. Diagn. Pathol. — 2022. — Vol. 39, № 3. — P. 137–147. — DOI: 10.1053/j.semdp.2021.12.001.

3. Li Y., Xu S., Yu S., et al. Diagnosis of chronic endometritis: how many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? // Am. J. Reprod. Immunol. — 2021. — Vol. 85, № 5. — P. e13369. — DOI: 10.1111/aji.13369.

4. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., et al. PAX2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2019. — Vol. 98, № 3. — P. 287–299. — DOI: 10.1111/aogs.13512.

5. Sobczuk K., Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications // Prz. Menopauzalny. — 2017. — Vol. 16, № 3. — P. 107–111. — DOI: 10.5114/pm.2017.70589.

6. Travaglino A., Raffone A., Saccone G., et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria // Histopathology. — 2019. — Vol. 74, № 5. — P. 676–687. — DOI: 10.1111/his.13776.

7. Visser N. C. M., Reijnen C., Massuger L. F. A. G., et al. Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-

analysis // Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 130, № 4. — P. 803–813. — DOI: 10.1097/AOG.0000000000002261.

8. Wang Q., Wang Q., Zhao L., et al. Endometrial cytology as a method to improve the accuracy of diagnosis of endometrial cancer: case report and meta-analysis // Front. Oncol. — 2019. — Vol. 9. — P. 256. — DOI: 10.3389/fonc.2019.00256.

9. Wang Y., Zhao L., Zhang K., et al. Micro-histology combined with cytology improves the diagnostic accuracy of endometrial lesions // Cancer Med. — 2023. — Vol. 12, № 16. — P. 17028–17036. — DOI: 10.1002/cam4.6338.

10. Xiong Z., Zhang W., Liu S., et al. The combination of CD138/MUM1 dual-staining and artificial intelligence for plasma cell counting in the diagnosis of chronic endometritis // Am. J. Reprod. Immunol. — 2023. — Vol. 89, № 3. — P. e13671. — DOI: 10.1111/aji.13671.

11. Xu Y., Mei J., Diao L., et al. Chronic endometritis and reproductive failure: role of syndecan-1 // Am. J. Reprod. Immunol. — 2020. — Vol. 84, № 3. — P. e13255. — DOI: 10.1111/aji.13255.

12. Yang B., Guo H., Shen G. Screening of endometrial cancer related to Lynch syndrome in China by suction curettage-based cytology and histology: a retrospective study // J. Cytol. — 2023. — Vol. 40, № 2. — P. 99–104. — DOI: 10.4103/joc.joc_39_22.

13. Zhang H., Wen J., Xu P.-L., et al. Role of liquid-based cytology and cell block in the diagnosis of endometrial lesions // Chin. Med. J. (Engl.). — 2016. — Vol. 129, № 12. — P. 1459–1463. — DOI: 10.4103/0366-6999.183431.