

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2017

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Берштейн Лев Михайлович - доктор медицинских наук, профессор

Берлев Игорь Викторович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Максимов Сергей Янович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической)», заведующий онкогинекологическим отделением

Новикова Ольга Валерьевна, доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 в часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68), <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. 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.

Многолетнее изучение рака эндометрия (РЭ) отечественными и зарубежными исследователями показало, что факторами риска его развития являются некоторые показатели репродуктивной функции женщин, их образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги в организме [Бохман Я.В., 1972, 1989; Чернышова А.Л. и соавт., 2015; Carlson M.J. et al., 2012; Davoodi S.H., 2013; Liao C. et al., 2014]. 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 [Берлев И.В. и соавт., 2012, 2015; Каприн А.Д. и соавт., 2016; Arab M. et al., 2014; Bartosch C. et al., 2015; Evans T. et al., 2011; Ferlay J. et al., 2014; Siegel R.L. et al., 2016]. 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 % [Ferlay J. et al., 2014], 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 [Бохман Я.В., 1972, 1989; Дильман В.М., 1987], что, в частности, позволило на основе давно предполагавшейся роли эстрогенов выделить два его типа - эстрогенозависимый и эстрогенонезависимый, а потом учитывать и другие стороны проблемы [Hanson M.A. et al., 2015; Sienko A.E., 2012]. 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 [Берштейн Л.М., 2014; Табакман Ю.Ю., 2009;

Урманчеева А.Ф. и соавт., 2017; Setiawan, V.W. et al., 2013; Sienko A.E., 2012]. 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. Как отмечалось выше, изучению РЭ посвящены многочисленные работы, выполненные в разных странах и на разных континентах [Бохман Я.В., 1972, 1989; Берштейн Л.М., 2004, 2017; Бахидзе Е.В., 2004; Берлев И.В. и соавт., 2012, 2015; Дильман В.М., 1987; Мерабишвили В.М. и др., 2012; Новикова О.В. и соавт. 2015; Пожариский К.М. и др., 2005, 2008; Семиглазов В.Ф. и соавт., 2013; Столярова И.В., 2012; Табакман, Ю.Ю., 2006; Урманчеева А.Ф. и др., 2007, 2017; Коломиец Л.А. и др., 2010; Чернышова, А.Л. и др., 2015; Ali A.T., 2014; Bartosch C. et al., 2015; Fleming N.D. et al., 2011; Lax S.F., 2004; Lindemann K. et al., 2010; Mutter, G.L et al., 2008; Sienko, A.E., 2012; 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 продолжительности 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 эволюции особенностей карцином эндометрия и изменения отдельных показателей, характеризующих заболевающих РЭ 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 эндометриодных карцином эндометрия за изучаемый хронологический период сочетается с увеличением доли серозных неэндометриодных 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 г.);

- научных конференциях научной лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России (2014, 2015, 2016, 2017).

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 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 статистический анализ. Автором проводились выкопировка данных из первичной медицинской документации в архиве ФГБУ «НИИ 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Особенности РЭ и контингента заболевающих женщин, присущие процессу на протяжении последних 50 лет, изучались на основании проведенного многокомпонентного исследования.

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

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, наблюдавшиеся в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ с 1965 по 2015 год, 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:

- группа 1 – 1965 – 1969 гг. (225 больная);
- группа 2 – 1995 – 1999 гг. (193 больных);
- группа 3 – 2012 – 2015 гг. (146 больных).

Материалом ретроспективного исследования послужили данные, полученные из кандидатских диссертаций Л.М. Берштейна (1967), Л.А. Дановой (1968) и Г.П. Лоскутовой (1963), выполненных в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ), а также сведения, взятые из историй болезни, амбулаторных карт, журналов обследования больных, протоколов описания операционных макропрепаратов и гистологических заключений, хранящихся в архиве патологоанатомического отделения этого же учреждения.

Исследования 1995-1999 и 2012-2015 гг. выполнялись на базе лаборатории онкоэндокринологии и отделения онкогинекологии того же учреждения. При этом проводились измерения антропометрических показателей, осуществлялся сбор анамнеза, включавший сведения о течении основного заболевания, информацию о сопутствующей патологии, а также гинекологический анамнез, отбирались пробы крови для дальнейшего исследования. Диагноз заболевания для всех больных был подтвержден гистологически после операции.

При проведении сравнительного анализа в динамике изучались данные измерения антропометрических показателей (рост и масса тела, ОТ и ОБ с последующим расчетом ИМТ, или индекса Кетле, и индекса ОТ/ОБ). Гормонально-метаболический статус больных исследовался по показателям липидного обмена – общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ); углеводного обмена – глюкоза натощак (Глюкоза 0) и через 2 часа после пероральной глюкозной нагрузки (Глюкоза 120) с расчетом гликемического коэффициента (ГК), а также дополнительно уровень инсулина натощак (Инсулин 0), через 2 часа (Инсулин 120) после нагрузочного теста, коэффициент реактивной секреции инсулина (КРСИ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и показатель

функциональной способности β -клеток поджелудочной железы (НОМА- β); помимо этого, оценивались концентрация эстрадиола в крови и показатели систолического и динамического артериального давления (САД и ДАД соответственно).

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.

Изучение менструальной и репродуктивной функций больных РЭ 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) числа беременностей, родов и абортов. Деление больных на подгруппы репродуктивного, перименопаузального и постменопаузального периодов было проведено с учетом рекомендаций Международного общества по менопаузе (IMS).

При проведении морфологических исследований опухолевого материала, полученного сразу после операций, образцы 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. Для сопоставимости результатов диагностики и учета современных представлений о морфологических особенностях РЭ были пересмотрены архивные гистологические препараты за указанные периоды времени и дано их подробное описание.

При пересмотре препаратов прошлых лет¹ брали стекла, хранившиеся в архиве, а также парафиновые блоки, из которых готовили новые срезы. Стадии заболевания определяли в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (Federation of Gynecologists and Obstetricians, FIGO), рекомендованной ВОЗ, а также классификацией TNM (tumor, nodus и metastasis) на основании описания интраоперационных находок, удаленного макропрепарата и подробного гистологического заключения.

Для иммуногистохимических исследований экспрессии белка-онкосупрессора PTEN и онкобелка HER2/neu изготавливали срезы из представительных участков опухоли, подтвержденных с помощью окрашивания гематоксилином и эозином. Экспрессию PTEN и

¹ Гистологические препараты были пересмотрены совместно с врачом-патологоанатомом патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Российской Федерации Е.А. Туркевич

HER2/neu определяли иммуногистохимическими методами с использованием тест-систем фирмы DAKO (Дания). При интерпретации результатов иммуногистохимической реакции учитывали локализацию и интенсивность специфического окрашивания, что оценивали полуколичественным методом по балльному принципу. Экспрессия PTEN оценивалась как «высокая» (1+), «умеренная» (0,5+) и «отсутствие экспрессии» (0). 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.

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. 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 – методы непараметрической статистики (тест Колмогорова-Смирнова, U-критерий Манна-Уитни, тест Вальд-Волфовица), предназначенные для сравнения двух независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При сравнительном динамическом исследовании особенностей изменения показателей, характеризующих больных РЭ и опухолевый процесс на протяжении последних 50 лет, было установлено, что средний возраст женщин, в котором им впервые был поставлен диагноз РЭ, за полвека увеличился на 3,80 лет и стал статистически значимо более высоким ($p < 0,001$) ($56,87 \pm 0,33$ в 1965 - 1969 гг. против $60,67 \pm 0,41$ лет в 2012 – 2015 гг. соответственно). В 1965-1969 гг. РЭ наиболее часто встречался у женщин в возрасте 50-59 лет ($46,67 \pm 3,32$ %). Начиная с 90-х годов прошлого века, РЭ стал чаще диагностироваться у женщин в возрасте 60 лет и старше, и доля таких женщин постепенно выросла (с $36,00 \pm 3,2$ % в 1965-1969 гг. до $45,08 \pm 3,58$ % и $54,11 \pm 4,12$ % в 1995-1999 гг. и 2012-2015 гг.

соответственно). В то же время, доля больных младше 50 лет снизилась (с $17,33 \pm 2,52$ % в 1965-1969 гг. и $18,65 \pm 2,80$ % в 1995-1999 гг. до $9,59 \pm 2,44$ % в 2012-2015 гг.). При этом за наблюдаемый период РЭ встречался в возрасте до 40 лет в нашем материале только у 1,4-2,5 % женщин, что в совокупности, скорее, указывает на «постарение», чем на омоложение контингента больных. Соответственно, возрастной фактор, имеющий описанную направленность на фоне постепенного общего «постарения» населения планеты, может рассматриваться как один из стимулов к росту заболеваемости РЭ.

По нашим наблюдениям, к 2012-2015 гг. средний рост больных РЭ вырос на $2,36 \pm 0,08$ см и $5,72 \pm 0,26$ см за 20 и 50 лет соответственно. Однако, выявленная тенденция, по-видимому, не является какой-либо специфической характеристикой женщин, заболевших РЭ, а связана с общим увеличением роста взрослых людей, проживающих в России, в среднем на 5 сантиметров за последние 50 лет [Миронов Б., 2007, 2010; Руднев С.Г. и соавт., 2014].

У женщин, заболевших РЭ в период с 1965-1969 гг. по 1995-1999 гг. (в первые 25-30 лет наблюдения), средняя масса тела оставалась практически на одном уровне ($76,34 \pm 1,19$ - $76,45 \pm 1,85$ кг); за последующие 20 – 25 лет (к 2012-2015 гг.) она статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилась до $88,72 \pm 1,75$ кг. Причем, средняя масса тела возросла во всех возрастных подгруппах, особенно, у больных старше 50 лет.

Среднее значение ИМТ увеличилось к 2012-2015 гг. на 7,83% и 12,43% по сравнению с 1965 – 1969 и 1995 – 1999 годами соответственно и составило $33,45 \pm 0,40$ кг/м². Увеличение ИМТ отмечалось к 2012-2015 гг. у большинства женщин, страдающих РЭ, причем, доля пациенток с выраженным повышением ИМТ (≥ 30 кг/м²) была большей, чем в предыдущие периоды (Рисунок 1.).

Величина ИМТ за последние 20-25 лет (с 1995 -1999 гг. до 2012 -2015) выросла во всех возрастных подгруппах, но в особенности (статистически значимо) у женщин в возрасте 50 лет и старше.

С 1995 – 1999 гг. по 2012 -2015 гг. средние значения ОТ также статистически значимо увеличились ($p < 0,05$) с $92,71 \pm 1,75$ см до $99,99 \pm 1,32$ см, ОБ - с $109,07 \pm 1,47$ см до $114,77 \pm 1,29$ см ($p < 0,05$), а индекс ОТ/ОБ при этом вырос с $0,85 \pm 0,01$ до $0,87 \pm 0,01$ соответственно, что свидетельствует о прогрессировании метаболических нарушений у больных РЭ.

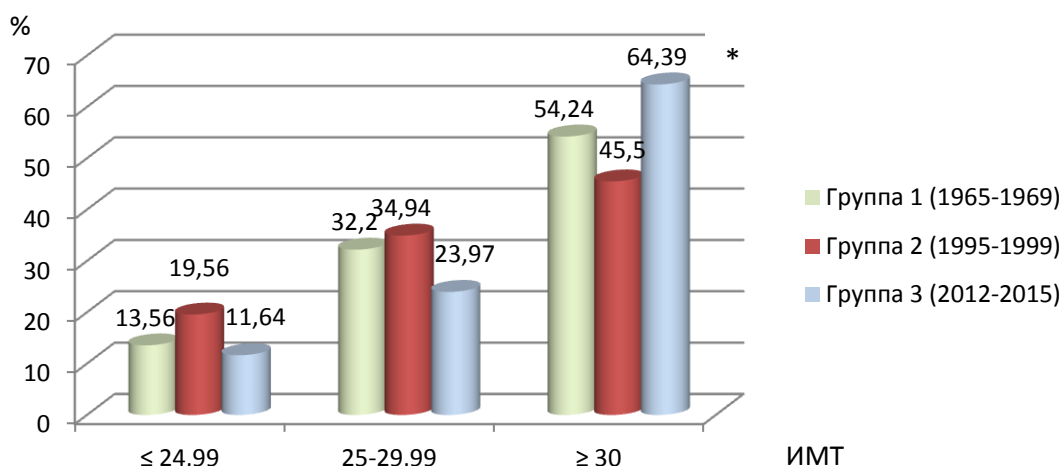


Рисунок 1. Распределение ИМТ в группах больных РЭ (в %)

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

Изучение нарушений гормонально-метаболического статуса у больных РЭ позволило выявить изменения липидного и углеводного обмена за период наблюдения, но с некоторыми особенностями. Так, 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 и величины ИМТ больных. 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 и 1,7 ммоль/л соответственно, что на фоне ОТ > 80 см, свидетельствовало о наличии у большинства больных РЭ признаков метаболического синдрома. В то же время, за период наблюдения в динамике среднее содержание ХС-ЛПНП у больных РЭ статистически значимо снизилось ($p < 0,001$), а уровень ХС-ЛПВП достоверно ($p < 0,001$) возрос к 2012 – 2015 гг. Концентрация ТГ имела в этом временном интервале тенденцию к повышению, хотя это и не носило статистически значимого характера. Тренд к нарастанию был выявлен в содержании ХС-ЛПВП (что оказалось неожиданным), а также ХС-ЛПНП и ТГ при увеличении возраста, причем, повышение уровня ТГ носило наиболее выраженный характер. Однако при оценке липидного обмена по изменению содержания отдельных фракций в зависимости от ИМТ было установлено, что концентрация ТГ росла по мере роста ИМТ во всех группах наблюдения, тогда как 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 о том, что среди больных РЭ имеются признаки нарастания частоты метаболического синдрома. В то же время, 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 принимать во внимание величину ИМТ.

Исследования углеводного обмена 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 ($6,59 \pm 0,15$ ммоль/л); уровень Глюкозы 120, наоборот, несколько снизился, но был выше 7,8 ммоль/л во всех группах наблюдения (варьируя от $7,81 \pm 0,28$ ммоль/л до $8,71 \pm 0,44$ ммоль/л). Величина ГК (Глюкоза 120 / Глюкоза 0) была в период 1995-1999 гг. и 2012-2015 гг. на уровне $1,42 \pm 0,04$ и $1,56 \pm 0,04$ соответственно. Содержание Глюкозы 0 и Глюкозы 120 в сыворотке крови внутри групп повышалось по мере увеличения возраста и ИМТ больных. Доля больных с нарушением толерантности к глюкозе за 50 лет несколько снизилась на фоне роста примерно в три 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 возросла (Рисунок 2).

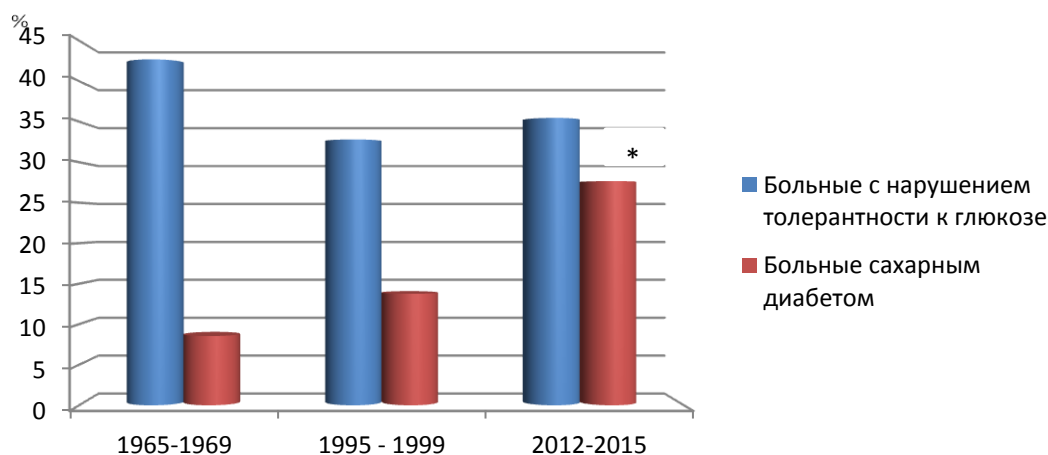


Рисунок 2. Частота встречаемости нарушенной толерантности к глюкозе и явного сахарного диабета у больных РЭ

(* $p < 0,001$ - уровень статистической значимости различий между группами 1 и 3, 2 и 3)

Выявленные изменения углеводного обмена (прежде всего, нарастание частоты явного сахарного диабета), характерны не только для больных РЭ, но и для популяции в целом [Дедов И.И., Шестакова М.В., 2012; Коваленко И.М., Берштейн Л.М., 2014; Giovannucci E. et al., 2010]. Однако, эти сдвиги у больных раком тела матки оказались более выраженными, что, по-видимому, можно рассматривать в качестве одной из причин отмечаемого в последние годы роста заболеваемости РЭ.

При сравнительной динамической оценке изменения уровней инсулина у больных РЭ было установлено, что на протяжении четверти века у них наблюдалось повышение уровня тощачковой инсулинемии (соответствующее росту в этот период величины ИМТ), а также снижение концентрации Инсулина 120. Аналогичные изменения инсулинемии наблюдались и в зависимости от увеличения 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. статистически значимо ($p < 0,001$) снизилось, что, по-видимому, говорит о более слабом «реактивном» ответе инсулина на глюкозу в этот период времени на фоне повышения ИМТ. Расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и показателя функциональной (секреторной) способности β -клеток поджелудочной железы (НОМА- β) показал, что их средние значения были высокими (по сравнению с референтными значениями) во всех группах наблюдения. Доля больных с уровнем НОМА-IR $> 2,7$ к 2012 – 2015 гг. достоверно возросла, особенно в возрастной подгруппе ≥ 60 лет, а также при ИМТ ≥ 30 кг/м².

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, как отмечалось, является значимым проявлением метаболического синдрома и одним из ключевых моментов в дальнейшем прогрессировании ИР.

Проведенные 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. 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 при этом выявилась тенденция к повышению (по средним данным) уровня эстрогенемии, это, 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.

Уровень САД и доля больных РЭ с повышенным САД к 2012 – 2015 гг. достоверно снизились по сравнению с показателями 1965-1969 гг. и 1995-1999 гг., несмотря на заметный рост ИМТ, что, по-видимому, связано с использованием больными более эффективной, чем ранее, антигипертензивной терапией.

Сравнительный анализ гинекологического анамнеза и репродуктивной функции за полвека показал, что средний возраст наступления менархе у больных РЭ за последние 20 лет статистически значимо ($p < 0,05$) снизился с $13,80 \pm 0,12$ лет до $13,35 \pm 0,14$ лет. Доля больных с ранним менархе 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), что может свидетельствовать о возможном стимуле к учащению случаев возникновения РЭ как в настоящее время, так, очевидно, и в будущем.

Исследования показали, как и можно было ожидать, что большинство больных РЭ во всех группах наблюдения находились в менопаузе, однако, доля больных с сохраненной менструальной функцией (в особенности, в 1995-1999 гг.) оказалась более высокой, чем в 1965-1967 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. 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. Средняя продолжительность репродуктивного периода, определявшаяся по разнице между возрастом при приходе менархе и наступлении менопаузы, в наблюдаемых группах (1965-1969, 1995-1999 и 2012-2015 гг.) была практически одинаковой.

Проведенные исследования показали, что большинство больных РЭ (в особенности, в период 2012-2015 гг.) имели беременности, а доля небеременевших женщин за полувековой период значительно снизилась в 1,36 и 5,22 раз в 1995 – 1999 гг. и 2012-2015 гг. соответственно по сравнению с 1965 – 1969 гг. и в 3,83 раза в 2012-2015 гг. по сравнению с 1995 – 1999 гг. Доля больных, имевших одну беременность, сократилась с $26,09 \pm 9,15$ % до $14,53 \pm 2,69$ % и $11,68 \pm 2,74$ %, а доля имевших 3 и более беременностей продемонстрировала тенденцию к росту (с $52,17 \pm 10,42$ % до $61,05 \pm 3,72$ % и $67,15 \pm 4,01$ % в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг. соответственно по сравнению с 1965 – 1969 гг.). За 50 лет доля нерожавших сократилась на 12,01 % и 22,54 % в 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг. соответственно по сравнению с 1965 –

1969 гг. 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 абортс у больных РЭ заметно возросло (Рисунок 3).

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 ($80,94 \pm 4,95 \%$; $85,45 \pm 3,36\%$ и $79,71 \pm 3,42 \%$ в 1965 – 1969 гг., 1995 – 1999 гг. и 2012 – 2015 гг. соответственно). Причем, наиболее часто встречалась начальная стадия

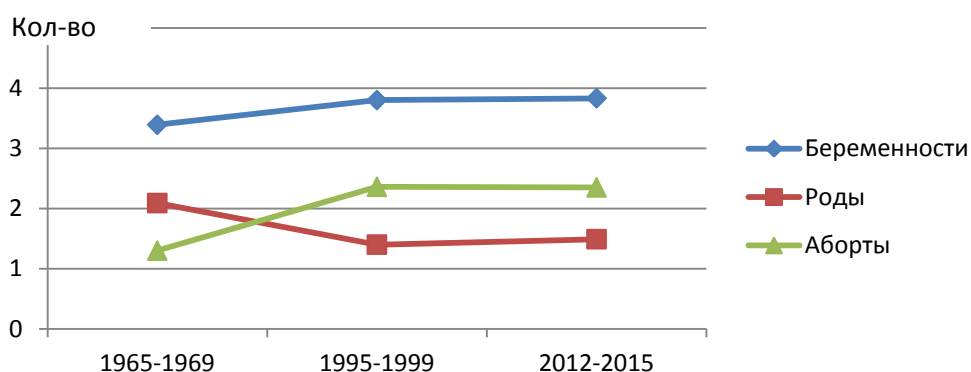


Рисунок 3. Динамика среднего количества беременностей, родов и абортов у больных РЭ (в пересчете на одну пациентку) в сравниваемые периоды времени

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 отмечались поражения с метастазированием в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, IIIc1 и IIIc2. Четвертая стадия заболевания встречалась в единичных случаях во все периоды наблюдения.

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 строуму 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. Также было установлено, что за полвека наблюдается достоверное смещение опухолей стадий T2 и T3 в сторону более возрастных больных.

Глубина инвазии в миометрий $< 1/2$ его толщины или отсутствие инвазии (в случаях без T2, T3) наблюдались суммарно в 69-75% наблюдений и имели тенденцию к увеличению,

а опухоли с инвазией более 1/2 толщины миометрия – к снижению по сравнению с группой 1 (1965-1969 гг.). Частота обнаружения региональных и отдаленных метастазов за 50 лет практически не изменилась.

Эндометриоидные опухоли встречаются у больных РЭ наиболее часто, причем, за последние 50 лет их частота значимо ($p < 0,01$) выросла с $66,15 \pm 5,87$ % в 1965-1969 гг. до $84,78 \pm 3,06$ % в 2012 – 2015 гг. Частота выявления неэндометриоидных опухолей пропорционально этому уменьшилась. Средний возраст больных на момент установления диагноза при эндометриоидных опухолях за 50 лет наблюдения достоверно ($p < 0,05$) увеличился с $56,40 \pm 1,21$ лет в 1965-1969 гг. до $60,10 \pm 0,81$ 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 с заболевшими неэндометриоидными опухолями (на 2,65, 4,32 и 3,71 года в группах 1, 2 и 3 соответственно), т.е. эта разница между возрастом больных с эндометриоидными и неэндометриоидными карциномами эндометрия сохранялась на протяжении всех прошедших 50 лет.

Структура эндометриоидных опухолей за период наблюдения менялась незначительно. В ней преобладали эндометриоидные аденокарциномы и эндометриоидные аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой (суммарно, 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.). Учитывая, что серозно-папиллярный РЭ имеет агрессивное течение, подобное раку яичников, увеличение частоты его встречаемости вызывает особую тревогу.

По степени дифференцировки доля высоко-, умеренно- и низкодифференцированных эндометриоидных опухолей на протяжении полувека оставалась практически одинаковой с заметным, однако, преобладанием в течение всего этого времени высокодифференцированных (G1) новообразований. С увеличением возраста больных доля эндометриоидных опухолей различной дифференцировки, в то же время, в сравниваемых периодах возрастала, причем, наиболее заметно увеличивалась среди них доля более агрессивных низкодифференцированных карцином (G3).

Оценивая 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. усиливалась как экспрессия PTEN, так и в особенности HER2/neu.

Доля опухолей с отсутствием экспрессии HER2/neu за последние 50 лет статистически значимо уменьшилась ($p < 0,001$) с $91,52 \pm 3,63\%$ в 1995-1999 гг до $31,88 \pm 5,61 \%$ в 2012-2015 гг, а доля опухолей с экспрессией этого онкобелка к тому же хронологическому периоду значимо 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 (Таблица 1).

Таблица 1.

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

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

Уровни статистической значимости различий:

¹ $p < 0,01$ - между группами 1 и 3;

² $p < 0,001$ – между группами 1 и 3.

Кроме того, было установлено, что в последний из изучавшихся хронологических периодов увеличение экспрессии онкобелка HER2/neu наблюдается параллельно с повышением возраста больных, чему соответствует, как отмечалось выше, и рост доли неэндометриоидных опухолей.

Таким образом, проведенное исследование особенностей опухолевого процесса у больных раком эндометрия показало, что за полвека рост частоты выявления заболевания проходил на фоне увеличения возраста впервые заболевших женщин, которые в свою очередь, возможно, обременены заболеваниями, способствующими развитию новообразования. В структуре опухолевого процесса увеличилась доля эндометриоидных аденокарцином и, соответственно, снизилась доля неэндометриоидных (за исключением серозных) при росте светлоклеточных аденокарцином. В то же время, с увеличением возраста частота встречаемости неэндометриоидных опухолей нарастала. Помимо этого, по некоторым признакам (FIGO, HER-2/neu, роль возраста), можно говорить и о том, что эндометриоидные новообразования к 2012-2015 гг. сдвигаются в сторону опухолей с менее благоприятным набором характерологических особенностей.

В целом, в результате накопленных данных выяснилось, что за полвека отмечаемый рост частоты РЭ происходит на фоне увеличения возраста впервые заболевших женщин и сочетается с рядом динамически изменяющихся особенностей опухолевого процесса. Наряду с вышеупомянутыми 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.

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 $57,43 \pm 0,91$ (период 1965-1969 гг.) до $60,66 \pm 0,73$ 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 ($\geq 30,0$) 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), увеличилась 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 эндометриодных 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 эндометриодных, так и в неэндометриодных карциномах с $0,10 \pm 0,048$ до $0,93 \pm 0,104$ и с $0,16 \pm 0,016$ до $1,00 \pm 0,196$ 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.

б. 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Берштейн, Л.М. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? / Л.М. Берштейн, И.В. Берлев, Д.А. Васильев, А.Н. Балтрукова, Т.Е. Порошина, И.М. Коваленко, Е.А. Туркевич // Вопросы онкологии. – 2015. – Том. 61. - № 4. – С. 575 – 579.**
2. Berstein, L. Expression of PTEN and HER2/neu in endometrial cancer tissue: the role of obesity and diabetes / L. Berstein, E. Turkevich, I. Berlev, D. Vasilyev, A. Baltrukova // 19TH International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2015) (October 24 – 27, 2015) – France, Nice. - Vol 25. – Supplement 2. – 2015. - P. 1019.
3. **Балтрукова, А.Н. Сравнительная оценка гормонально-метаболического статуса больных раком эндометрия за последние пять десятилетий / А.Н. Балтрукова, И.В. Берлев, Л.М. Берштейн // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV. – Выпуск 1. – С. 9 – 16.**
4. Балтрукова, А.Н. Сдвиги в менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет / А.Н. Балтрукова, Л.М. Берштейн, И.В. Берлев // II Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2016» (22-24 июня 2016) – М.: «Конференс Медиа Групп», 2016 - С. 191 - 192.
5. Berstein, L.M. Features of endometrial cancer in patients with «metabolically healthy» versus «standard» obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity / L.M. Berstein, T.E. Poroshina, E.A. Turkevich, D.A. Vasilyev, A.N. Baltrukova, I.M. Kovalenko, I.V. Berlev // Future Science OA. – 2015. – 1(4) – P.1-11.
6. Печеникова, В.А. Рак эндометрия: учебно-методическое пособие // В.А. Печеникова, Ю.Е. Гавриш, А.Н. Балтрукова / СПб, Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 36 с.
7. Берштейн, Л.М. Пересмотр фундаментальных представлений о раке тела матки: от дуализма к большему разнообразию в приложении к механизмам канцерогенеза, типам заболевания и вариантам терапии / Л.М. Берштейн, И.В. Берлев, А.Н. Балтрукова // Успехи молекулярной онкологии – 2016. - Том 3, № 4. – С. 137 – 138.

8. **Балтрукова, А.Н.** Сдвиги в менструальной и репродуктивной функции у больных раком эндометрия за последние 50 лет / А.Н. Балтрукова, Л.М. Берштейн, И.В. Берлев // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 75 – 80.
9. **Балтрукова, А.Н.** Динамика клинико-морфологических особенностей рака эндометрия за последние полвека / А.Н. Балтрукова, Л.М. Берштейн, И.В. Берлев, Е.А. Туркевич // Вопросы онкологии – 2017. – Том 63, № 3. – С. 431 – 437.
10. **Балтрукова, А.Н.** Клинико-морфологические особенности рака эндометрия и экспрессии PTEN и HER-2/neu в опухолевой ткани: Сравнение трех хронологических периодов / А.Н. Балтрукова, Л.М. Берштейн, И.В. Берлев, Е.А. Туркевич // III Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2017» (22-25 июня 2017) – М.: «Конференс Медиа Групп», 2017 - С. 61 - 62.
11. Гавриш, Ю.Е. Морфологические особенности рака эндометрия у пациенток старше 70 лет / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, **А.Н. Балтрукова** // Материалы XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии», – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2017. – С. 29 - 31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГИ – гиперинсулинемия;

ГК - гликемический коэффициент;

Глюкоза 0 – уровень глюкозы натощак;

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

ДАД - диастолическое артериальное давление;

ИМТ – индекс массы тела;

Инсулин 0 – уровень инсулина натощак;

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

ИР – инсулинорезистентность;

КРСИ – коэффициент реактивной секреции инсулина;

ОБ – окружность бедер;

ОТ – окружность талии;

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

РЭ – рак эндометрия;

САД - систолическое артериальное давление;

ТГ – триглицериды;

ХС – общий холестерин;

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности;

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;

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

HER-2/neu - онкоген HER-2/neu;

НОМА- β - показатель функциональной способности β - клеток поджелудочной железы;

НОМА-IR - индекс инсулинорезистентности;

PTEN – ген-супрессор опухолевого роста.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю благодарность своим научным руководителям – доктору медицинских наук, профессору Берлеву Игорю Викторовичу и доктору медицинских наук, профессору Берштейну Льву Михайловичу.

Глубоко признательна за помощь в работе врачу-патологоанатому патологоанатомического отделения с прозектурой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Туркевич Елене Александровне.

Благодарю за поддержку и содействие в работе всех сотрудников научной лаборатории онкоэндокринологии и отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», а также гинекологического отделения ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.