



# D-хиро-инозитол в комплексной терапии гиперплазии эндометрия без атипии: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования

В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, И.Н. Костин<sup>1</sup>, М.Б. Хамошина<sup>1</sup>, М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Р.Е. Орехов<sup>1</sup>, А.Н. Ахматова<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>3</sup> ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

✉ omekan@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Повысить результативность комплексной терапии гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии с использованием D-хиро-инозитола (D-chiro-inositol – DCI).

**Материалы и методы.** В настоящее двойное слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 60 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом «ГЭ без атипии». В ходе исследования участницы были стратифицированы на две группы: 1-я (n=30) получала норэтистерона ацетат в непрерывном режиме согласно действующей инструкции и DCI 1200 мг/сут, 2-я (n=30) – норэтистерона ацетат + плацебо. Длительность терапии составила 6 мес с последующим наблюдением в течение 6 мес. Оценивались частота достижения морфологического регресса и рецидивов, динамика иммуногистохимических маркеров (Ki-67, VEGF, p53), цитокинового профиля и метаболических параметров, профиль безопасности.

**Результаты.** В ходе исследования было установлено, что частота достижения полного морфологического регресса ГЭ без атипии через 6 мес терапии у пациенток, получавших гестаген + DCI, составила 86,7% по сравнению с 60,0% у пациенток, принимавших гестаген + плацебо (в 1,4 раза выше;  $p=0,020$ ). Вместе с тем анализ частоты рецидивирующего течения ГЭ без атипии через 6 мес после окончания лечения продемонстрировал более высокую результативность у пациенток после комплексной терапии (в 3,7 раза ниже, 10,0% vs 36,7%;  $p=0,015$ ). Анализ результатов сонографического исследования толщины эндометрия после лечения показал М-эхо  $8,5 \pm 2,6$  мм у пациенток, принимавших гестаген + DCI, и  $11,4 \pm 2,9$  мм у пациенток, получавших гестаген + плацебо ( $p<0,001$ ). У пациенток, получавших гестаген + DCI, отмечена нормализация индекса пролиферации Ki-67 ( $9,8 \pm 4,5\%$  при норме  $<10\%$ ) и экспрессии VEGF ( $1,83 \pm 0,53$  у.е. при норме  $<2,0$ ). Прием DCI в рамках комплексной терапии привел к нормализации индекса HOMA-IR ( $2,44 \pm 0,56$  vs  $3,23 \pm 0,52$ ;  $p<0,001$ ), улучшению липидного профиля (снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов в 1,2–1,4 раза; повышение липопротеинов высокой плотности в 1,3 раза) и снижению уровня С-реактивного белка в 2,0 раза ( $p<0,001$ ), а также провоспалительных цитокинов. Индекс массы тела у пациенток, получавших гестаген + DCI, снизился с  $30,4 \pm 2,3$  до  $28,9 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как у пациенток, принимавших гестаген + плацебо, оставался стабильным ( $30,6 \pm 1,6 \rightarrow 30,8 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют о том, что добавление DCI в дозе 1200 мг/сут к стандартной терапии норэтистерона ацетатом значительно повышает эффективность лечения ГЭ без атипии у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия без атипии, D-хиро-инозитол, инсулинорезистентность, гестагены, норэтистерона ацетат, цитокины, Ki-67.

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Костин И.Н., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Орехов Р.Е., Ахматова А.Н., Муллина И.А. D-хиро-инозитол в комплексной терапии гиперплазии эндометрия без атипии: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (2): 24–36. DOI: 10.47407/kr2026.7.2.00766

## D-chiro-inositol in combination therapy of endometrial hyperplasia without atypia: results of the double-blind randomized placebo-controlled trial

Viktor E. Radzinskiy<sup>1</sup>, Liudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Igor N. Kostin<sup>1</sup>, Marina B. Khamoshina<sup>1</sup>, Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Roman E. Orekhov<sup>1</sup>, Anastasiia N. Akhmatova<sup>1</sup>, Irina A. Mullina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Semashko Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow, Russia

✉ omekan@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To improve the effectiveness of combination therapy for endometrial hyperplasia without atypia using D-chiro-inositol (DCI).

**Materials and methods.** This double-blind prospective randomized placebo-controlled trial enrolled 60 patients with morphologically verified endometrial hyperplasia without atypia. Participants were stratified into two groups: Group 1 (n=30) received norethisterone acetate in continuous regimen according to the current prescribing information plus DCI 1200 mg/day; Group 2 (n=30) received norethisterone acetate plus placebo. Treatment duration was 6 months with subsequent follow-up for 6 months. The following outcomes were assessed: morphological re-

gression and recurrence rates, dynamics of immunohistochemical markers (Ki-67, VEGF, p53), cytokine profile and metabolic parameters, and safety profile.

**Results.** The study demonstrated that complete morphological regression of endometrial hyperplasia without atypia at 6 months was achieved in 86.7% of patients receiving progestogen + DCI compared to 60.0% in patients receiving progestogen + placebo (1.4-fold higher;  $p=0.020$ ). Furthermore, analysis of recurrence rates at 6 months after treatment completion showed superior outcomes in patients after combination therapy (3.7-fold lower, 10.0% vs 36.7%;  $p=0.015$ ). Sonographic assessment of endometrial thickness after treatment revealed M-echo of  $8.5\pm 2.6$  mm in patients receiving progestogen + DCI versus  $11.4\pm 2.9$  mm in patients receiving progestogen + placebo ( $p<0.001$ ). Patients receiving progestogen + DCI demonstrated normalization of Ki-67 proliferation index ( $9.8\pm 4.5\%$  with normal range  $<10\%$ ) and VEGF expression ( $1.83\pm 0.53$  AU with normal range  $<2.0$ ). DCI as part of combination therapy led to normalization of HOMA-IR index ( $2.44\pm 0.56$  vs  $3.23\pm 0.52$ ;  $p<0.001$ ), improvement in lipid profile (reduction in total cholesterol, LDL, and triglycerides by 1.2–1.4-fold; increase in HDL by 1.3-fold), and 2.0-fold reduction in C-reactive protein levels ( $p<0.001$ ), as well as proinflammatory cytokines. BMI in patients receiving progestogen + DCI decreased from  $30.4\pm 2.3$  to  $28.9\pm 2.4$  kg/m<sup>2</sup>, whereas in patients receiving progestogen + placebo it remained stable ( $30.6\pm 1.6$  →  $30.8\pm 2.1$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** The results of this randomized placebo-controlled trial indicate that adding DCI at a dose of 1200 mg/day to standard norethisterone acetate therapy significantly improves treatment efficacy for endometrial hyperplasia without atypia in women with overweight and obesity.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, D-chiro-inositol, insulin resistance, progestogens, norethisterone acetate, cytokines, Ki-67.

**For citation:** Radzinskiy V.E., Mihaleva L.M., Kostin I.N., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Orekhov R.E., Akhmatova A.N., Mullina I.A. D-chiro-inositol in combination therapy of endometrial hyperplasia without atypia: results of the double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (2): 24–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.2.00766

## Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) представляет собой патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией эндометриальных желез с увеличением соотношения железистого компонента к строме [1]. Являясь предраковым состоянием, ГЭ требует особого внимания клиницистов, поскольку рак эндометрия занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в развитых странах [2]. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость ГЭ достигает 133 случаев на 100 000 женщин-лет, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 50–54 лет [1]. Среди женщин с аномальными маточными кровотечениями распространенность ГЭ составляет от 5 до 20,3% в зависимости от исследуемой популяции [3–5]. Особую тревогу вызывает тенденция к увеличению заболеваемости ГЭ, связанная с глобальным ростом распространенности факторов риска – ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома (МС) [2].

Патогенез ГЭ традиционно связывают с гиперэстрогенией на фоне относительного дефицита прогестерона, что обозначается термином «неопозированное действие эстрогенов» [1, 2]. Однако современные исследования убедительно демонстрируют ключевую роль инсулинорезистентности (ИР) и МС в развитии и прогрессировании пролиферативных заболеваний эндометрия [6, 7]. Гиперинсулинемия, характерная для ожирения и МС, оказывает прямое митогенное воздействие на эндометриальные клетки посредством активации инсулиновых рецепторов, запуская каскад фосфорилирования белков субстрата инсулинового рецептора (IRS) и последующую активацию сигнального пути PI3K/AKT [8]. Синергичное взаимодействие инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и эстрогенов создает особо мощную митогенную среду, способствующую неконтролируемой пролиферации [8]. Кроме того, ИР снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению биодоступности эстрогенов [9].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление, ассоциированное с ожирением и ИР, играет существенную

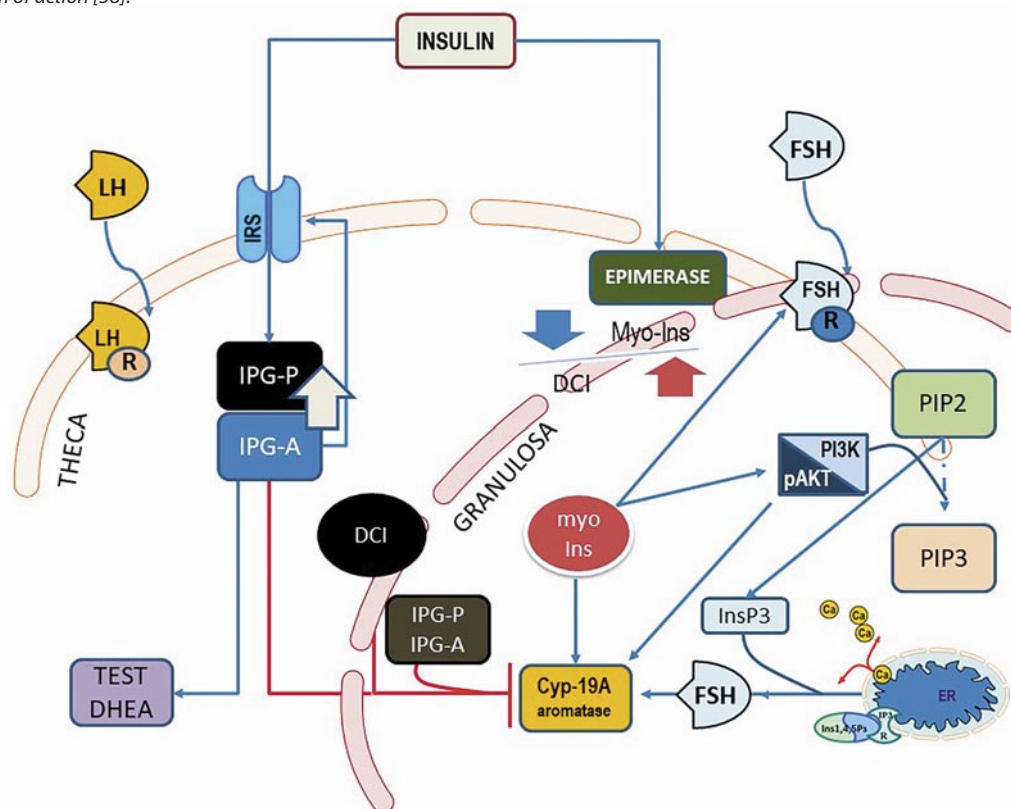
роль в патогенезе ГЭ [10]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкины – ИЛ-1β, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α – ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-17) и сниженные уровни противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) формируют провоспалительный фенотип, способствующий пролиферации эндометрия и потенциально – его злокачественной трансформации [11, 12]. С-реактивный белок (СРБ), как маркер системного воспаления, также ассоциирован с повышенным риском развития ГЭ и рака эндометрия [10].

Стандартом консервативного лечения ГЭ без атипии является терапия гестагенами, демонстрирующая регрессию гиперпластических изменений у 70–90% пациенток [13]. Тем не менее существенной проблемой остается высокая частота рецидивов после достижения первичного ответа – до 23–40% в течение длительного наблюдения [14, 15]. По данным последних исследований, частота рецидивов через 12 мес после прекращения терапии может достигать 51,4%, при этом медиана времени до рецидива составляет 15 мес [16]. Ключевыми факторами риска рецидивирования являются ожирение (индекс массы тела – ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>), ИР и МС [16, 17]. Исследование X. Li и соавт. (2021 г.) продемонстрировало, что ИР увеличивает риск рецидива в 9,5 раза (отношение шансов – ОШ 9,5; 95% доверительный интервал – ДИ 3,3–27,0), а МС – в 4,9 раза (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,5–15,5) [6]. Данные факты обосновывают необходимость комплексного подхода к терапии ГЭ с воздействием на метаболические нарушения.

D-хиро-инозитол (D-chiro-inositol – DCI) представляет собой один из девяти стереоизомеров инозитола – циклического шестиуглеродного полиола, широко распространенного в живой природе [18]. DCI является критически важным вторичным мессенджером в сигнальном каскаде инсулина, участвуя в передаче внутриклеточного сигнала после связывания инсулина с рецептором [19]. При активации инсулинового рецептора происходит гидролиз гликозилфосфатидинозитольных липидов клеточной мембраны с высвобождением инозитолфосфогликановых медиаторов, содержащих DCI и галактозамин, которые активируют ключевые

Рис. 1. Механизм действия DCI [38].

Fig. 1. DCI mechanism of action [38].



Примечание. MioIns – мио-инозитол, FSH – фолликулостимулирующий гормон, LH – лютеинизирующий гормон, IRS – субстрат инсулинового рецептора, Cyp-19A – фермент ароматаза, IPG – инозитолфосфогликан, DHEA – дегидроэпиандростерон, PIP2 – фосфотидилинозитол-бифосфат, PIP3 – фосфотидилинозитол-трифосфат, ER – эндоплазматический ретикулум, InsP3 (IP3, Ins1,4,5P3) – инозитолтрифосфат, pAKT/PI3K – активированная фосфатидилинозитол-3-киназа, Ca – кальций.

ферменты, контролируемые окислительный и неокислительный метаболизм глюкозы (рис. 1) [20].

Дефицит DCI-содержащих инозитолфосфогликанов признан одним из механизмов развития ИР [21]. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ИР выявлено трехкратное снижение высвобождения DCI-содержащих инозитолфосфогликанов в ответ на инсулиновую стимуляцию по сравнению со здоровыми женщинами [22]. Эпимеризация мио-инозитола в DCI, осуществляемая специфической эпимеразой, нарушена при сахарном диабете и инсулинорезистентных состояниях [23].

Клинические исследования убедительно подтверждают эффективность DCI в коррекции ИР и метаболических нарушений. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Nestler и соавт., опубликованном в «New England Journal of Medicine», применение DCI в дозе 1200 мг/сут в течение 6–8 нед у женщин с СПКЯ привело к значительному снижению площади под кривой инсулина (с  $13\ 417 \pm 11\ 572$  до  $5158 \pm 6714$  мкЕд/мл×мин;  $p=0,007$ ) и уровня триглицеридов плазмы ( $p=0,002$ ), а также повышению частоты овуляции с 27% в группе плацебо до 86% в группе DCI ( $p<0,001$ ) [20].

DCI реализует свои эффекты через множественные механизмы: инсулиносенситизирующее действие, ингибирование транскрипции ароматазы, модуляцию

трансдифференцировки белой жировой ткани в бурую [24]. Систематический обзор и метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировал, что применение инозитолов у пациентов с метаболическими заболеваниями приводит к статистически значимому снижению уровня триглицеридов (СРС -1,24; 95% ДИ -1,84--0,64;  $p<0,001$ ), общего холестерина (СРС -1,09; 95% ДИ -1,83--0,55;  $p<0,001$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности – ЛПНП (СРС -1,31; 95% ДИ -2,04--0,59;  $p<0,001$ ) [25]. Комбинированная терапия мио-инозитолом и DCI в соотношении 40:1 улучшает показатели липидного профиля, снижает индекс НОМА-IR и уменьшает кардиоваскулярный риск у женщин с СПКЯ [26].

Помимо метаболических эффектов, инозитолы обладают противовоспалительными свойствами. Исследование S. Arefhosseini и соавт. (2023 г.) продемонстрировало, что мио-инозитол снижает экспрессию ФНО-α мРНК у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [27]. В экспериментальных исследованиях инозитолгексафосфат подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6, индуцированных липополисахаридом [28]. Мио-инозитол уменьшает воспаление и окислительный стресс в эндотелиальных клетках, подвергшихся хронической гипергликемии, снижая адгезию моноцитов и экспозицию молекул адгезии [29].

Учитывая патогенетическую роль ИР, дислипидемии и хронического воспаления в развитии и рецидивировании ГЭ, а также доказанную эффективность DCI в коррекции данных нарушений, представляется обоснованным изучение возможности применения DCI в составе комплексной терапии ГЭ без атипии. Потенциальное воздействие DCI на множественные патогенетические звенья заболевания может повысить эффективность стандартной гестагенотерапии и снизить риск рецидивирования.

**Цель исследования** – повысить результативность комплексной терапии ГЭ без атипии с использованием DCI.

### Материалы и методы

Настоящее двойное слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор В.Е. Радзинский). Общая продолжительность исследования составила 13 мес: период скрининга – 2 нед, период лечения – 6 мес, период наблюдения после лечения – 6 мес.

Критерии включения:

- возраст 15–49 лет;
- гистологически подтвержденный диагноз ГЭ без атипии;
- индекс массы тела (ИМТ) 24,95–35 кг/м<sup>2</sup>;
- отсутствие гормональной терапии в течение 3 мес до включения в исследование;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- атипическая гиперплазия и карцинома эндометрия;
- злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе;
- тяжелые соматические заболевания (печеночная, почечная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет);
- беременность или период лактации;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- наличие противопоказаний к приему гестагенов.

В настоящее исследование были включены 60 пациенток, стратифицированных методом слепой рандомизации в две группы. Группа 1 (n=30) получала норэтистерона ацетат в непрерывном режиме + DCI 1200 мг/сут ежедневно в течение 6 мес. Группа 2 (n=30) получала норэтистерона ацетат в непрерывном режиме + плацебо ежедневно в течение 6 мес. В обеих группах пациентки получили информацию по модификации образа жизни согласно действующим клиническим рекомендациям (физические нагрузки и рациональное сбалансированное питание, снижение калоража на 30% для достижения и поддержания нормальной массы тела; физическая активность должна составлять минимум 150 мин/нед, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю).

Антропометрическое обследование включало измерение роста (м) с помощью ростомера и массы тела (кг) на медицинских весах. ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>).

Всем пациенткам выполнялись:

- стандартное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с измерением М-эхо на аппарате Voluson E10 (GE Healthcare, США) с использованием трансвагинального датчика частотой 5–9 МГц;
- гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия, гистологическое исследование биоптатов эндометрия;
- иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с определением экспрессии Ki-67, VEGF, p53;
- иммуноферментный анализ для определения уровней цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-37, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-17);
- биохимический анализ крови (липидный профиль, СРБ, индекс НОМА-IR);
- антропометрия.

Все гистероскопии выполнялись с использованием линзового мини-эндоскопа 2,7 мм с углом обзора 105°, оснащенного двухканальным рабочим зондом 4,5 мм внешнего диаметра (Karl Storz, Германия). Для расширения полости матки использовался физиологический раствор, подаваемый под давлением от системы капельного вливания с высотой подвеса мешка 1 м над уровнем пациентки. Источник света – ксеноновая лампа мощностью 300 Вт, цифровая видеокамера высокого разрешения (Karl Storz). Во время процедуры тщательно осматривались как передняя, так и задняя стенки матки путем продольного проведения гистероскопа вдоль поверхности эндометрия для выявления любых поверхностных изменений.

Полученные образцы биопсии фиксировали в 10% фосфатном буфере с формалином, после чего подвергали гистологической обработке в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 30 (Германия). Далее образцы заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином с помощью окрасочной станции Leica ST 5010 (Германия). Микроскопическое исследование препаратов выполняли с использованием микроскопа Leica DMLB и цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). Проводилась патоморфологическая оценка состояния эндометрия в полученных микропрепаратах. Выполняли ИГХ-анализ эндометрия с использованием антител к Ki-67, VEGF, p53. ИГХ-окрашивание выполняли на приборах Ventana BenchMark Ultra IHD SH (США) и Bond-Max (Германия) с использованием системы визуализации Ultra Vision TL-015-HD Lab Vision. Экспрессию изучаемых маркеров анализировали в трех неперекрывающихся полях зрения при увеличении ×400, используя микроскоп Leica DMLB с цифровой камерой Leica DFC 420 (Германия).

Полным морфологическим регрессом считали отсутствие признаков ГЭ по данным гистологического исследования биоптата (нормальный пролиферативный или секреторный эндометрий). Частичным регрессом счи-

тали уменьшение степени выраженности гиперпластических изменений/наличие очаговой гиперплазии. Рецидивом ГЭ считали повторное выявление гистологических признаков гиперплазии после ранее достигнутого полного регресса.

Забор венозной крови для биохимического исследования проводился из локтевой вены строго натощак (не менее 12 ч голодания) в утренние часы с использованием вакуумных систем. Определение показателей липидного профиля (ЛПНП, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, триглицериды), глюкозы, инсулина, СРБ выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе с расчетом индекса ИР НОМА-IR по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5. Определение показателей липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), глюкозы и СРБ выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c311 (Roche Diagnostics, Швейцария); определение инсулина – на иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) методом электрохемилюминесценции.

Уровни цитокинов определяли в периферической крови натощак: ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-37, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-17 с помощью метода проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуорометра FACStrack (BD, США).

В качестве референсных использовали следующие значения: индекс пролиферации Ki-67 < 10%, экспрессия VEGF < 2,0 у.е., индекс НОМА-IR < 2,5. Референсные значения цитокинов: ИЛ-4 2,0–4,0 пг/мл, ИЛ-13 3,0–5,0 пг/мл, ИЛ-25 35–60 пг/мл, ИЛ-37 80–150 пг/мл; для провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β < 5,0 пг/мл, ФНО-α < 8,0 пг/мл, ИЛ-8 < 15 пг/мл, ИЛ-17 < 10 пг/мл.

Визиты осуществлялись исходно (В1), через 6 мес терапии (В2) и через 12 мес от начала исследования (В3).

Первичные конечные точки:

- частота морфологического регресса ГЭ через 6 мес терапии (по данным биопсии эндометрия);
- частота рецидива ГЭ в течение 6 мес после окончания лечения.

Вторичные конечные точки:

- динамика толщины эндометрия по данным УЗИ;
- динамика ИГХ-маркеров (Ki-67, VEGF, p53);
- динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов;
- динамика метаболических параметров (индекс НОМА-IR, липидный профиль, СРБ);
- изменение массы тела и ИМТ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде M±SD (среднее ± стандартное отклонение) и медианы с интерквартильным размахом. Для сравнения количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни в зависимости от характера распределения. Сравнение качественных

показателей проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все участницы подписали информированное согласие до включения в исследование.

Конфиденциальность данных участниц обеспечивалась присвоением уникальных идентификационных номеров. Все данные хранились в защищенной электронной базе данных с ограниченным доступом. Участницы имели право выйти из исследования в любое время без объяснения причин.

## Результаты

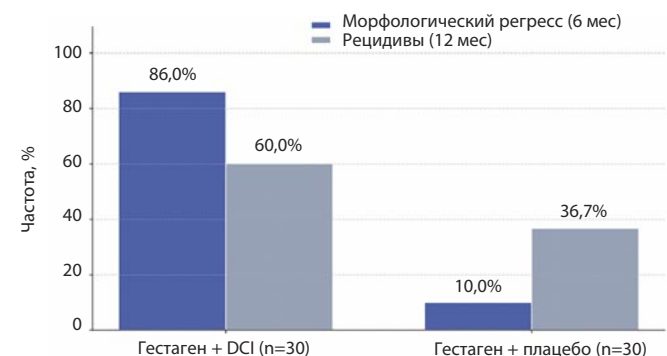
В ходе настоящего исследования группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам ( $p \geq 0,05$ ). Медиана возраста пациенток, принимавших гестаген + DCI, составила 37 лет (диапазон 32–42 года), пациенток, получавших гестаген + плацебо, – 38 лет (диапазон 31–43 года). Антропометрический анализ выявил, что средний ИМТ составил  $30,4 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup> и  $30,6 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p = 0,78$ ). Исходная толщина эндометрия по данным УЗИ составила  $15,6 \pm 2,5$  мм у пациенток, получавших гестаген + DCI, и  $16,1 \pm 2,0$  мм у пациенток, принимавших гестаген + плацебо ( $p = 0,46$ ).

Частота морфологического регресса ГЭ через 6 мес терапии была достоверно выше у пациенток, получавших гестаген + DCI: полный регресс достигнут у 26 (86,7%) из 30 пациенток по сравнению с 18 (60,0%) из 30 у пациенток, принимавших гестаген + плацебо, что соответствует увеличению эффективности в 1,4 раза ( $\chi^2 = 5,46$ ;  $p = 0,020$ ; рис. 2). При оценке частоты рецидивов через 6 мес после окончания терапии рецидив ГЭ зарегистрирован у 3 (10,0%) из 30 пациенток, получавших гестаген + DCI, и у 11 (36,7%) из 30 пациенток, принимавших гестаген + плацебо, что свидетельствует о снижении риска рецидивирования в 3,7 раза на фоне применения DCI ( $\chi^2 = 5,97$ ;  $p = 0,015$ ).

Динамика толщины эндометрия в ходе настоящего исследования по данным трансвагинального УЗИ представлена в табл. 1. В обеих группах отмечено статистически значимое уменьшение толщины эндометрия на

Рис. 2. Первичные конечные точки исследования.

Fig. 2. Primary endpoints of the trial.



**Таблица 1. Динамика М-эхо по данным УЗИ (мм)**

Table 1. Dynamic changes in M-mode echo based on the ultrasonography data (mm)

Визит	Группа гестаген + DCI (n=30)	Группа гестаген + плацебо (n=30)	p
B1 (исходно)	15,6±2,5	16,1±2,0	0,46
B2 (6 мес после начала терапии)	8,7±2,3	11,0±2,0	<0,001
B3 (6 мес после завершения терапии)	8,5±2,6	11,4±2,9	<0,001

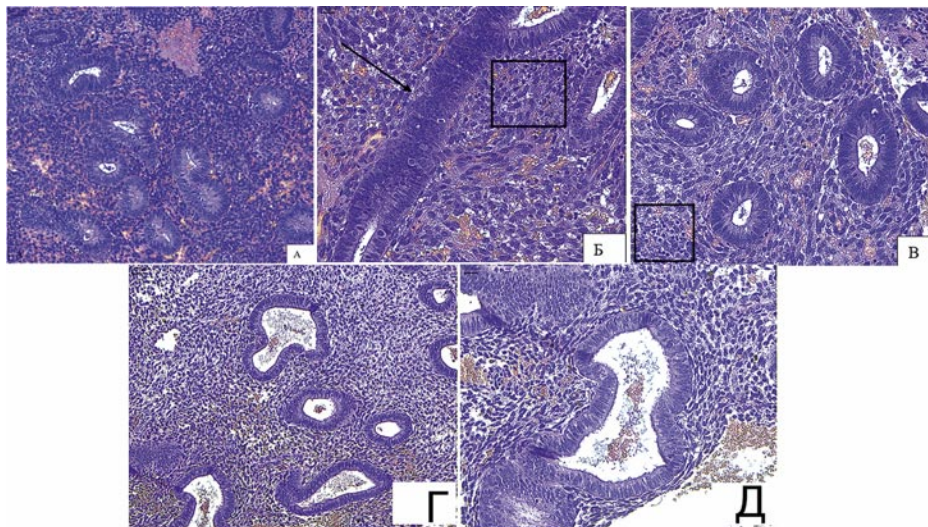
**Таблица 2. Динамика экспрессии ИГХ-маркеров в эндометрии пациенток изучаемой когорты**

Table 2. Dynamic changes in IHC marker expression in the endometrium of patients in the studied cohort

Маркер	Визит	Группа гестаген + DCI (n=30)	Группа гестаген + плацебо (n=30)	p
Ki-67, %	B1	25,0±4,7	27,2±4,9	0,08
	B2	9,8±4,5	12,8±4,9	0,015
	B3	11,0±3,7	14,9±4,4	<0,001
VEGF, у.е.	B1	3,58±0,66	3,43±0,74	0,40
	B2	1,83±0,53	2,23±0,52	0,004
	B3	1,99±0,44	2,53±0,70	<0,001
p53, %	B1	13,0±3,9	15,5±3,6	0,013
	B2	5,4±2,8	7,1±2,8	0,024
	B3	6,1±2,4	8,1±3,3	0,010

**Рис. 3. ГЭ без атипии до лечения (обе группы): а – ×100, б, в – ×200, г – ×100, д – ×200; окраска гематоксилином и эозином. Железистый компонент преобладает над стромальным, маточные железы сближены, эпителий многорядный с гиперхромными ядрами. Отдельные маточные железы сливаются между собой (стрелка). В строме – лимфоплазмацитарная инфильтрация с образованием мелких очагов (рамка). Большая часть маточных желез имеет расширенный просвет.**

Fig. 3. EH without atypia before treatment (both groups): a – ×100, b, c – ×200, d – ×100, e – ×200; hematoxylin and eosin stain. The glandular component predominates over stromal one, uterine glands are brought close together, multi-row epithelium with hyperchromatic nuclei. Distinct uterine glands are merged with each other (arrow). In the stroma, there is lymphoplasmacytic infiltration with small foci (frame). Most uterine glands have dilated lumens.



фоне терапии, однако у пациенток, получавших гестаген + DCI, снижение было более выраженным.

К визиту В3 толщина эндометрия у пациенток, получавших гестаген + DCI, составила 8,5±2,6 мм, у пациенток, принимавших гестаген + плацебо, – 11,4±2,9 мм, что соответствует уменьшению показателя в 1,3 раза по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ; см. табл. 1).

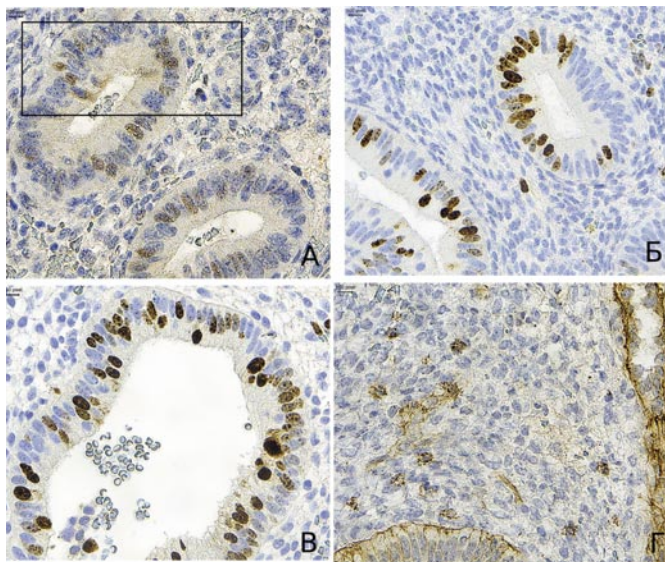
Динамика ИГХ-маркеров представлена в табл. 2. Исходно группы не различались по уровню экспрессии Ki-67 (25,0±4,7% vs 27,2±4,9%;  $p = 0,08$ ). К визиту В2 отмечено снижение индекса Ki-67 в обеих группах, однако у пациенток, получавших гестаген + DCI, показатель достиг референсных значений нормы (9,8±4,5% при норме

<10%), тогда как у пациенток, принимавших гестаген + плацебо, оставался незначительно повышенным (12,8±4,9%), что в 1,3 раза выше, чем в группе комбинированной терапии ( $p = 0,015$ ). К визиту В3 различия сохранялись: 11,0±3,7% vs 14,9±4,4%, индекс пролиферации у пациенток, получавших гестаген + плацебо, превышал таковой у пациенток, принимавших гестаген + DCI, в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Экспрессия VEGF исходно была повышена в обеих группах (3,58±0,66 и 3,43±0,74 у.е. при норме <2,0). У пациенток, получавших гестаген + DCI, к визиту В2 отмечена нормализация показателя (1,83±0,53 у.е.), тогда как у пациенток, принимавших гестаген + плацебо,

**Рис. 4.** ГЭ без атипии до лечения (обе группы). ИГХ-исследование: **а** – экспрессия p53 в эпителиоцитах маточных желез (рамка) и единичных клетках стромы,  $\times 400$ ; **б** – индекс пролиферации Ki-67 20–25%,  $\times 400$ ; **в** – индекс пролиферации Ki-67 25–30%,  $\times 400$ ; **г** – экспрессия VEGF, определяются отдельные спиральные артерии и капилляры,  $\times 400$ .

*Fig. 4.* EH without atypia before treatment (both groups). IHC assessment: **a** – p53 expression in the epithelial cells of uterine glands (frame) and single stromal cells,  $\times 400$ ; **b** – Ki-67 proliferation index 20–25%,  $\times 400$ ; **c** – Ki-67 proliferation index 25–30%,  $\times 400$ ; **d** – VEGF expression, isolated spiral arteries and capillaries can be seen,  $\times 400$ .



экспрессия VEGF оставалась на верхней границе нормы ( $2,23 \pm 0,52$  у.е.), превышая значения у пациенток, получавших гестаген + DCI, в 1,2 раза ( $p=0,004$ ; см. табл. 2).

Аналогичная тенденция прослеживалась для маркера p53 (см. табл. 2).

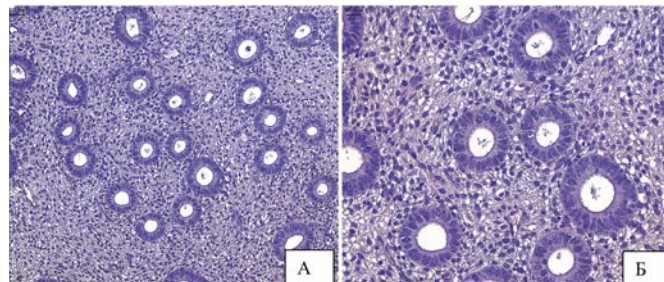
Исходная морфологическая картина ГЭ без атипии в обеих группах характеризовалась преобладанием железистого компонента над стромальным со сближением маточных желез, формированием многорядного железистого эпителия с гиперхромными ядрами и единичными фигурами митоза при сохранной базальной мембране (рис. 3).

В отдельных случаях наблюдалось слияние маточных желез между собой. В строме эндометрия определялась умеренная рассеянная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с образованием мелких очагов. Большая часть маточных желез имела расширенный просвет. ИГХ-исследование выявило ядерную экспрессию p53 в эпителиоцитах маточных желез и единичных клетках стромы, индекс пролиферации Ki-67 составлял 20–30%, при оценке VEGF определялись отдельные спиральные артерии и капилляры (рис. 4).

После терапии морфологическая картина эндометрия существенно различалась между группами. Среди пациенток, получавших гестаген + DCI, у большинства (86,7%) достигнут полный морфологический регресс: эндометрий соответствовал средней стадии фазы пролиферации, маточные железы с признаками гиперплазии не выявлялись (рис. 5).

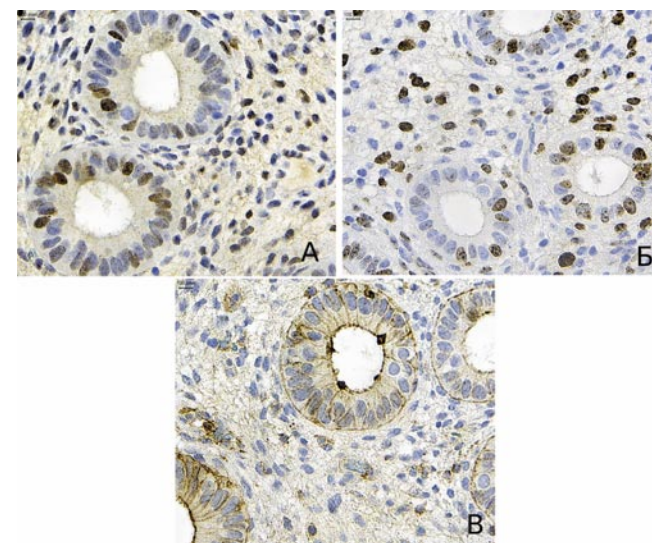
**Рис. 5.** Эндометрий после лечения у пациенток, получавших гестаген + DCI (полный морфологический регресс). Эндометрий соответствует средней стадии фазы пролиферации, маточных желез с признаками гиперплазии не выявлено. Окраска гематоксилином и эозином; **а** –  $\times 100$ , **б** –  $\times 200$ .

*Fig. 5.* Endometrium in patients, who received gestagene + DCI, after treatment (complete morphological regression). The endometrium corresponds to the proliferation phase intermediate stage, no uterine glands showing signs of hyperplasia have been found. Hematoxylin and eosin stain; **a** –  $\times 100$ , **b** –  $\times 200$ .



**Рис. 6.** Эндометрий после лечения у пациенток, принимавших гестаген + DCI (полный морфологический регресс). ИГХ-исследование: **а** – ядерная экспрессия p53 в однорядном эпителии маточных желез,  $\times 400$ ; **б** – индекс пролиферации Ki-67 5–10% в маточных железах,  $\times 400$ ; **в** – экспрессия VEGF, определяются капилляры, спиральные артерии не определяются,  $\times 400$ .

*Fig. 6.* Endometrium in patients, who received gestagene + DCI, after treatment (complete morphological regression). IHC assessment: **a** – p53 nuclear expression in the single-row epithelium of uterine glands,  $\times 400$ ; **b** – Ki-67 proliferation index 5–10% in the uterine glands,  $\times 400$ ; **c** – VEGF expression, capillaries, but not spiral arteries can be seen,  $\times 400$ .

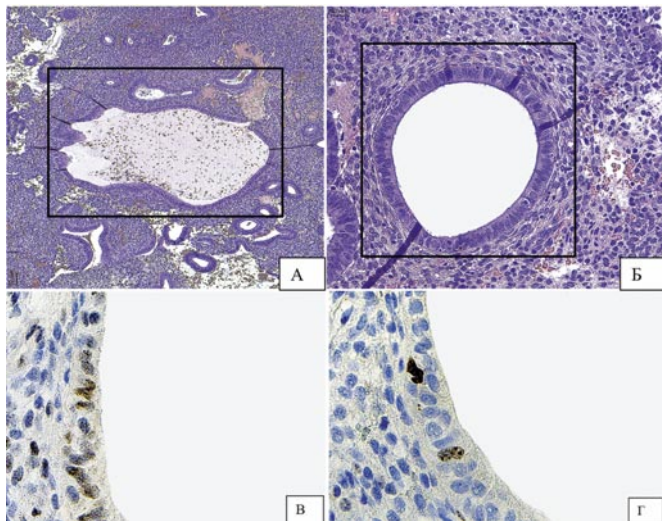


Иммуногистохимически отмечалась ядерная экспрессия p53 в однорядном эпителии маточных желез, индекс пролиферации Ki-67 составлял 5–10%, при оценке VEGF определялись только капилляры, спиральные артерии не определялись (рис. 6).

У пациенток, получавших гестаген + плацебо, полный морфологический регресс был достигнут лишь у 60,0%. У 40% пациенток данной группы в биоптатах эндометрия сохранялись единичные железы с дилатацией просвета (рис. 7, а, б) с низкой ядерной экспрессией p53 и минимальным индексом пролиферации Ki-67 2–3% в дилатированных железах, что свидетельствует о неполном морфологическом регрессе ГЭ (рис. 7, в, г).

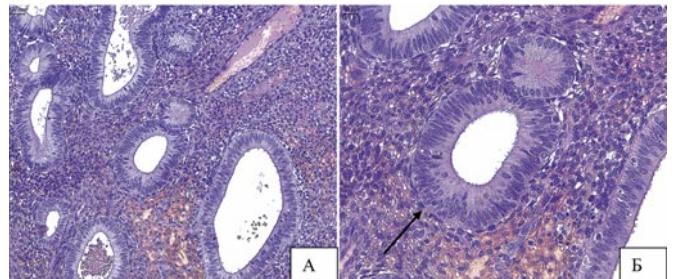
**Рис. 7.** Эндометрий после лечения у пациенток, принимавших гестаген + плацебо (неполный регресс): а, б – эндометрий соответствует средней стадии фазы пролиферации, единичные железы с дилатацией (рамка), маточных желез с признаками гиперплазии не выявлено, окраска гематоксилином и эозином, а –  $\times 40$ , б –  $\times 200$ ; в – низкая ядерная экспрессия p53 в однорядном эпителии дилатированной маточной железы,  $\times 400$ ; г – индекс пролиферации Ki-67 2–3% в дилатированной маточной железе,  $\times 400$ .

Fig. 7. Endometrium in patients, who received gestagene + placebo, after treatment (incomplete regression): a, b – the endometrium corresponds to the proliferation phase intermediate stage, isolated glands show dilation (frame), no uterine glands showing signs of hyperplasia have been found, hematoxylin and eosin stain, a –  $\times 40$ , b –  $\times 200$ ; c – low p53 nuclear expression in the epithelium of the dilated uterine gland representing a single row of cells,  $\times 400$ ; d – Ki-67 proliferation index 2–3% in the dilated uterine gland,  $\times 400$ .



**Рис. 8.** Рецидив ГЭ у пациенток, принимавших гестаген + плацебо. В эндометрии железистый компонент местами преобладает над стромальным, в отдельных фокусах отмечено сближение маточных желез с несколько увеличенным просветом, имеющих многорядный железистый эпителий с гиперхромными клетками с единичными фигурами митоза с сохранной базальной мембраной (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином; а –  $\times 100$ , б –  $\times 200$ .

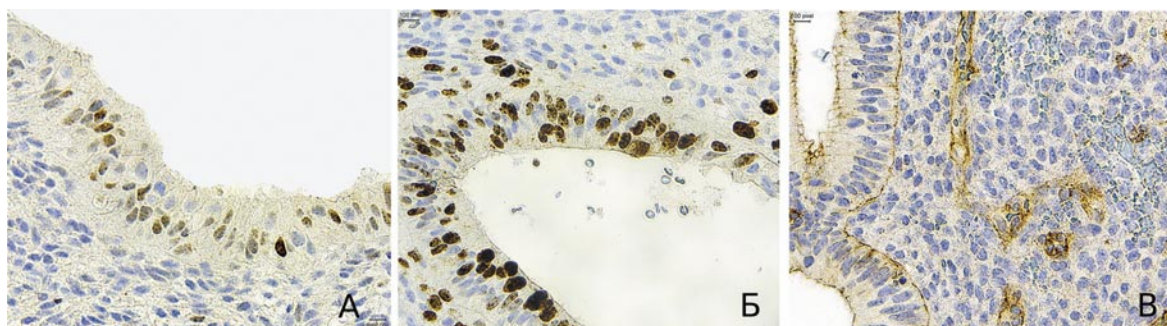
Fig. 8. EH relapse in patients, who received gestagene + placebo. In the endometrium, the glandular component sometimes predominates over stromal one, the uterine glands with the slightly dilated lumens having the multi-row glandular epithelium with hyperchromatic cells and single mitoses, with the preserved basal membrane (arrow), are reported to be brought together in the isolated foci. Hematoxylin and eosin stain; a –  $\times 100$ , b –  $\times 200$ .



При рецидиве ГЭ, который среди пациенток, принимавших гестаген + плацебо, регистрировался в 3,7 раза чаще (36,7% против 10,0%), в отдельных фокусах отмечалось сближение маточных желез с увеличенным просветом, имеющих многорядный железистый эпителий с гиперхромными клетками и единичными фигурами митоза при сохранной базальной мембране (рис. 8).

**Рис. 9.** Рецидив ГЭ у пациенток, принимавших гестаген + плацебо. ИГХ-исследование: а – неравномерная ядерная экспрессия p53 в многорядном эпителии маточных желез (очаговая ГЭ без атипии),  $\times 400$ ; б – индекс пролиферации Ki-67 25–30% в очаговой гиперплазии маточной железы,  $\times 400$ ; в – экспрессия VEGF, в области очаговой гиперплазии маточной железы определяются спиральные артерии и капилляры,  $\times 400$ .

Fig. 9. EH relapse in patients, who received gestagene + placebo. IHC assessment: a – heterogeneous p53 nuclear expression in the multi-row epithelium of uterine glands (focal EH without atypia),  $\times 400$ ; b – Ki-67 proliferation index 25–30% in focal hyperplasia of the uterine gland,  $\times 400$ ; c – VEGF expression, spiral arteries and capillaries can be seen in the area of focal hyperplasia of the uterine gland,  $\times 400$ .



**Таблица 3.** Динамика цитокинового профиля пациенток изучаемой когорты (визит В3, 12 мес)

Table 3. Dynamic changes in cytokine profiles of patients in the studied cohort (visit B3, 12 months)

Цитокин, пг/мл	Норма	Группа гестаген + DCI (n=30)	Группа гестаген + плацебо (n=30)	p
ИЛ-4	2,0–4,0	3,43±1,06	1,82±0,62	<0,001
ИЛ-13	3,0–5,0	4,28±1,28	3,05±0,94	<0,001
ИЛ-25	35–60	46±11	36±9	<0,001
ИЛ-37	80–150	106±22	78±18	<0,001
ИЛ-1β	<5,0	4,25±1,30	6,53±1,88	<0,001
ФНО-α	<8,0	7,38±2,51	9,49±2,35	0,001
ИЛ-8	<15	14,8±5,8	21,9±7,7	<0,001
ИЛ-17	<10	9,4±2,4	14,1±4,3	<0,001

**Таблица 4. Динамика метаболических показателей пациенток изучаемой когорты**  
*Table 4. Dynamic changes in metabolic indicators of patients in the studied cohort*

Показатель	Визит	Группа гестаген + DCI (n=30)	Группа гестаген + плацебо (n=30)	p
НОМА-IR (норма <2,5)	B1	3,49±0,46	3,68±0,45	0,10
	B3	2,44±0,56	3,23±0,52	<0,001
Холестерин, ммоль/л (норма <5,2)	B1	6,19±0,81	6,20±0,63	0,96
	B3	5,03±0,76	6,37±0,93	<0,001
ЛПНП, ммоль/л (норма <3,0)	B1	4,58±0,71	4,66±0,64	0,62
	B3	3,45±0,63	4,40±0,79	<0,001
ЛПВП, ммоль/л (норма >1,2)	B1	1,14±0,22	1,12±0,15	0,73
	B3	1,44±0,27	1,17±0,18	<0,001
Триглицериды, ммоль/л (норма <1,7)	B1	2,27±0,48	2,34±0,42	0,54
	B3	1,62±0,44	2,11±0,53	<0,001
СРБ, мг/л (норма <3,0)	B1	6,31±1,41	6,79±1,41	0,20
	B3	2,86±1,26	5,62±1,99	<0,001

**Таблица 5. Частота нежелательных явлений в исследуемых группах**  
*Table 5. Rate of adverse events in the studied groups*

Побочный эффект	Группа гестаген + DCI (n=30)	Группа гестаген + плацебо (n=30)	p
Ациклические кровянистые выделения из половых путей	2 (6,7%)	9 (30,0%)	0,042
Циклическая масталгия	1 (3,3%)	8 (26,7%)	0,026
Головные боли	2 (6,7%)	10 (33,3%)	0,021
Тошнота	2 (6,7%)	9 (30,0%)	0,042

Иммуногистохимически в зонах очаговой гиперплазии выявлялась неравномерная ядерная экспрессия p53, индекс пролиферации Ki-67 достигал 25–30%, определялись спиральные артерии и капилляры (рис. 9).

Исходно в обеих группах отмечался дисбаланс цитокинового профиля: достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-37 ниже референсных значений) и повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-17 выше нормы, табл. 3).

У пациенток, получивших DCI в составе комплексной терапии, к визиту B3 отмечена регуляция/нормализация уровней противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 достиг 3,43±1,06 пг/мл (норма 2,0–4,0 пг/мл), ИЛ-13 – 4,28±1,28 пг/мл (3,0–5,0 пг/мл), ИЛ-25 – 46±11 пг/мл (35–60 пг/мл), ИЛ-37 – 106±22 пг/мл (80–150 пг/мл). У пациенток, принимавших гестаген + плацебо, показатели оставались ниже нормы (см. табл. 3).

Аналогичная динамика прослеживалась для провоспалительных цитокинов. У пациенток, получивших гестаген + DCI, к визиту B3 отмечено снижение ИЛ-1 $\beta$  до 4,25±1,30 пг/мл (норма <5,0 пг/мл), ФНО- $\alpha$  – до 7,38±2,51 пг/мл (<8,0 пг/мл), ИЛ-8 – до 14,8±5,8 пг/мл (<15), ИЛ-17 – до 9,4±2,4 пг/мл (<10 пг/мл). У пациенток, принимавших гестаген + плацебо, провоспалительные цитокины оставались повышенными, различия между группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Исходно в обеих группах выявлены признаки ИР и дислипидемии (табл. 4). Индекс НОМА-IR превышал 2,5 у всех пациенток (3,49±0,46 и 3,68±0,45 у пациенток, получивших гестаген + DCI и гестаген + плацебо соответственно). У пациенток, принимавших гестаген + DCI, к визиту B3 отмечена нормализация индекса НОМА-IR (2,44±0,56 при норме <2,5), тогда как у паци-

енток, получивших гестаген + плацебо, показатель оставался повышенным (3,23±0,52; см. табл. 4), превышая значения в группе комбинированной терапии в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ).

Терапия DCI привела к значимому улучшению липидного профиля: снижению общего холестерина с 6,19±0,81 до 5,03±0,76 ммоль/л (в 1,2 раза), ЛПНП – с 4,58±0,71 до 3,45±0,63 ммоль/л (в 1,3 раза), триглицеридов – с 2,27±0,48 до 1,62±0,44 ммоль/л (в 1,4 раза), а также повышению ЛПВП с 1,14±0,22 до 1,44±0,27 ммоль/л (в 1,3 раза). У пациенток, получивших гестаген + плацебо, показатели липидного профиля практически не изменились.

Уровень СРБ у пациенток, принимавших гестаген + DCI, снизился с 6,31±1,41 до 2,86±1,26 мг/л (в 2,2 раза; норма <3,0 мг/л), у пациенток, принимавших гестаген + плацебо, – с 6,79±1,41 до 5,62±1,99 мг/л (в 1,2 раза), при этом конечные значения у пациенток, получивших гестаген + плацебо, были в 2,0 раза выше, чем у пациенток, получивших гестаген + DCI ( $p < 0,001$ ). ИМТ у пациенток, получивших гестаген + DCI, снизился с 30,4±2,3 до 28,9±2,4 кг/м<sup>2</sup>, тогда как у пациенток, получивших гестаген + плацебо, оставался стабильным (30,6±1,6 → 30,8±2,1 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ).

Анализ безопасности продемонстрировал статистически значимо меньшую частоту нежелательных явлений у пациенток, принимавших гестаген + DCI, по сравнению с принимавшими гестаген + плацебо (табл. 5).

Ациклические кровянистые выделения из половых путей у пациенток, получивших гестаген + плацебо, регистрировались в 4,5 раза чаще, чем у пациенток, принимавших гестаген + DCI ( $p = 0,042$ ). Циклическая масталгия отмечалась в 8 раз чаще у пациенток, принимавших гестаген + плацебо ( $p = 0,026$ ). Головные боли

наблюдались в 5 раз чаще у пациенток, получавших гестаген + плацебо ( $p=0,021$ ). Тошнота фиксировалась в 4,5 раза чаще у пациенток, принимавших гестаген + плацебо ( $p=0,042$ ). Серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии, в обеих группах зарегистрировано не было.

## Обсуждение

В настоящее время продолжается поиск новых технологий с целью повышения результативности лечения ГЭ без атипии. Несмотря на достаточно высокую результативность стандартной терапии с использованием гестагенов, частота рецидивов, к сожалению, не меняется, что диктует необходимость научного обоснования использования новых методов терапии ГЭ без атипии.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали значительное повышение эффективности терапии ГЭ без атипии при добавлении DCI к стандартной гестагенотерапии. Частота достижения полного морфологического регресса в группе комбинированной терапии составила 86,7%, что статистически значимо превышает показатель группы плацебо (60,0%;  $p=0,020$ ) и соответствует верхней границе эффективности гестагенотерапии, описанной в международных рекомендациях и систематических обзорах (70–90%) [13, 30].

Полученные нами данные об эффективности монотерапии гестагенами согласуются с результатами крупного метаанализа I. Gallos и соавт., в котором частота регресса ГЭ при применении оральных гестагенов составила около 70% [31]. Согласно рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG), стандартная терапия гестагенами обеспечивает регресс гиперплазии у большинства пациенток, однако частота рецидивов остается существенной проблемой [13]. В нашем исследовании добавление DCI позволило не только повысить частоту первичного ответа, но и значительно снизить частоту рецидивирования – с 36,7% до 10,0% (снижение в 3,7 раза;  $p=0,015$ ).

Высокая частота рецидивов ГЭ после успешной консервативной терапии является одной из ключевых нерешенных проблем современной гинекологии. По данным систематических обзоров, частота рецидивов после достижения первичной ремиссии достигает 23–40% при длительном наблюдении [14], а в отдельных исследованиях – до 51,4% через 12 мес после прекращения терапии [16]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что DCI может существенно снижать риск рецидивирования, что имеет важное клиническое значение для долгосрочного ведения пациенток с ГЭ.

Патогенетическое обоснование назначения DCI при ГЭ базируется на современном понимании роли метаболических нарушений в развитии и прогрессировании пролиферативных заболеваний эндометрия. Исследование X. Li и соавт. убедительно продемонстрировало, что ИР увеличивает риск рецидива атипичической ГЭ в 9,5 раза (ОШ 9,5; 95% ДИ 3,3–27,0), а МС – в 4,9 раза (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,5–15,5) [6]. Аналогичные данные по-

лучены Y. Wu и соавт. (2025 г.), показавшими, что комбинация МС и ИР обладает высокой прогностической ценностью для оценки риска рецидива ( $AUC=0,818$ ) [32]. Эти данные подчеркивают важность коррекции метаболических нарушений в комплексной терапии ГЭ.

В нашем исследовании применение DCI привело к нормализации индекса НОМА-IR (с  $3,49\pm 0,46$  до  $2,44\pm 0,56$  при норме  $<2,5$ ), тогда как в группе плацебо показатель оставался повышенным ( $3,23\pm 0,52$ ). Эти результаты согласуются с данными систематического обзора и метаанализа В. Pintaudi и соавт., включавшего 20 РКИ с участием 1239 пациентов, который продемонстрировал статистически значимое снижение НОМА-IR (MD  $-1,96$  ммоль  $\times$  мкЕд/мл; 95% ДИ  $-2,62$ – $-1,30$ ) на фоне приема инозитолов [33]. Рандомизированное исследование J. Nestler и соавт., опубликованное в «New England Journal of Medicine», показало, что DCI в дозе 1200 мг/сут приводит к значительному снижению площади под кривой инсулина у женщин с СПКЯ (с  $13\ 417\pm 11\ 572$  до  $5158\pm 6714$  мкЕд/мл  $\times$  мин;  $p=0,007$ ) [20]. Недавнее исследование М. Montt-Guevara и соавт. (2021 г.) подтвердило, что DCI регулирует передачу инсулинового сигнала в адипоцитах человека, что объясняет механизм его инсулиносенсибилизирующего действия [19].

Помимо коррекции ИР DCI продемонстрировал благоприятное влияние на липидный профиль. В нашем исследовании отмечено статистически значимое снижение общего холестерина (с  $6,19\pm 0,81$  до  $5,03\pm 0,76$  ммоль/л), ЛПНП (с  $4,58\pm 0,71$  до  $3,45\pm 0,63$  ммоль/л), триглицеридов (с  $2,27\pm 0,48$  до  $1,62\pm 0,44$  ммоль/л) и повышение ЛПВП (с  $1,14\pm 0,22$  до  $1,44\pm 0,27$  ммоль/л). Эти данные подтверждаются результатами метаанализа R. Tabrizi и соавт., включавшего 14 РКИ, который продемонстрировал значимое снижение триглицеридов (СРС  $-1,24$ ; 95% ДИ  $-1,84$ – $-0,64$ ;  $p<0,001$ ), общего холестерина (СРС  $-1,09$ ; 95% ДИ  $-1,83$ – $-0,55$ ;  $p<0,001$ ) и ЛПНП (СРС  $-1,31$ ; 95% ДИ  $-2,04$ – $-0,59$ ;  $p<0,001$ ) при применении инозитолов у пациентов с метаболическими заболеваниями [25]. Комбинированная терапия мио-инозитолом и DCI, по данным М. Minozzi и соавт., улучшает показатели липидного профиля и снижает кардиоваскулярный риск у женщин с СПКЯ [26].

Важным аспектом патогенеза ГЭ является хроническое низкоинтенсивное воспаление. Исследование А. Kubyshkin и соавт. продемонстрировало, что уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  прогрессивно возрастают по мере усиления тяжести ГЭ, что свидетельствует о ключевой роли воспалительных процессов в прогрессировании патологии [34]. В нашем исследовании на фоне применения DCI отмечена нормализация как провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-17), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-37). Противовоспалительные свойства инозитолов подтверждены экспериментальными исследованиями Y. Wee и соавт., показавшими, что инозитолгексафосфат подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, индуцированных липополисахаридом [28]. М. Baldassarre и со-

авт. продемонстрировали, что мио-инозитол уменьшает воспаление и окислительный стресс в эндотелиальных клетках, подвергшихся хронической гипергликемии [29].

Снижение уровня СРБ с  $6,31 \pm 1,41$  до  $2,86 \pm 1,26$  мг/л (в 2,2 раза) в группе DCI также свидетельствует об уменьшении системного воспаления, что имеет важное значение с учетом связи СРБ с повышенным риском развития ГЭ и рака эндометрия [10]. Р. Huang и соавт. показали, что хроническое воспаление, ассоциированное с ожирением, способствует метаболическому репрограммированию глюкозы в эндометрии, создавая условия для пролиферации и злокачественной трансформации [10].

Динамика ИГХ-маркеров в нашем исследовании отражает воздействие DCI на ключевые патогенетические звенья ГЭ. Снижение индекса пролиферации Ki-67 до референсных значений ( $9,8 \pm 4,5\%$  при норме  $<10\%$ ) в группе комбинированной терапии свидетельствует о подавлении избыточной пролиферативной активности эндометрия. Нормализация экспрессии VEGF ( $1,83 \pm 0,53$  у.е.) указывает на уменьшение патологического ангиогенеза, который играет существенную роль в прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия [8]. Снижение экспрессии p53 в эпителиоцитах маточных желез отражает уменьшение клеточного стресса и восстановление нормальной клеточной регуляции.

Сравнительный анализ с другими подходами к адъювантной терапии ГЭ представляет значительный интерес. Добавление метформина к гестагенотерапии исследовалось в ряде РКИ и метаанализов. Согласно систематическому обзору R. Shao и соавт., комбинированная терапия гестагенами и метформином улучшает частоту полного ответа (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,29–3,34;  $p=0,003$ ) по сравнению с монотерапией гестагенами [35]. Однако влияние метформина на частоту рецидивов остается неоднозначным. В метаанализе J. Chae-Kim и соавт. добавление метформина снижало частоту рецидивов (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,24–0,91;  $p=0,03$ ), но не влияло на частоту ремиссий [36]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование A. Tehranian и соавт. продемонстрировало, что добавление метформина к мегестролу ацетату повышает частоту ответа с 70,4 до 93,1% при ГЭ без атипии [37]. Наши результаты (86,7% vs 60,0% полного регресса; 10,0% vs 36,7% рецидивов) сопоставимы с эффективностью комбинации гестаген + метформин, что позволяет рассматривать DCI как перспективную альтернативу для адъювантной терапии ГЭ.

Преимуществом DCI является его благоприятный профиль безопасности. В нашем исследовании частота нежелательных явлений была статистически значимо ниже в группе комбинированной терапии: ациклические кровянистые выделения (6,7% vs 30,0%;  $p=0,042$ ), циклическая масталгия (3,3% vs 26,7%;  $p=0,026$ ), головные боли (6,7% vs 33,3%;  $p=0,021$ ), тошнота (6,7% vs 30,0%;  $p=0,042$ ). Данные результаты согласуются с литературными данными об отличной переносимости

инозитолов. Согласно консенсусу экспертной группы EGOI (Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research), инозитолы демонстрируют превосходный профиль безопасности по сравнению с другими инсулиносенсибилизирующими препаратами, такими как метформин, для которого характерны гастроинтестинальные побочные эффекты [24].

Снижение частоты побочных эффектов гестагенотерапии на фоне приема DCI может объясняться несколькими механизмами. Во-первых, улучшение метаболического профиля и снижение массы тела (ИМТ снизился с  $30,4 \pm 2,3$  до  $28,9 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup> в группе DCI) могут способствовать лучшей переносимости гормональной терапии. Во-вторых, противовоспалительное действие DCI может уменьшать выраженность системных побочных эффектов. В-третьих, стабилизация гормонального фона на фоне коррекции ИР может снижать риск ациклических кровотечений и масталгии.

Результаты нашего исследования вносят вклад в развитие концепции мультитаргетной терапии ГЭ, направленной на одновременное воздействие на несколько патогенетических звеньев заболевания. DCI, обладая инсулиносенсибилизирующим, гиполипидемическим и противовоспалительным действием, воздействует на ключевые метаболические нарушения, лежащие в основе развития и рецидивирования ГЭ. Данный подход соответствует современным тенденциям в онкопрофилактике, подчеркивающим важность коррекции модифицируемых факторов риска [5].

## Заключение

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования свидетельствуют о том, что добавление DCI в дозе 1200 мг/сут к стандартной терапии норэтистерона ацетатом значительно повышает эффективность лечения ГЭ без атипии у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Комбинированная терапия обеспечивает более высокую частоту полного морфологического регресса (86,7% vs 60,0%) и существенное снижение риска рецидивирования (10,0% vs 36,7%) по сравнению с монотерапией гестагенами. Механизм действия DCI реализуется через коррекцию ИР, нормализацию липидного профиля и цитокинового баланса, что приводит к снижению пролиферативной активности и патологического ангиогенеза в эндометрии. Благоприятный профиль безопасности и снижение частоты побочных эффектов гестагенотерапии позволяют рекомендовать DCI в качестве патогенетически обоснованного компонента комплексной терапии ГЭ без атипии у женщин с метаболическими нарушениями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Радзинский Виктор Евсеевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Михалева Людмила Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN-код: 2086-7513

**Хамошина Марина Борисовна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

**Костин Игорь Николаевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: bigbee62@mail.ru

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Орехов Роман Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhov@ya.ru

**Ахматова Анастасия Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: achmatova02@mail.ru

**Мулина Ирина Александровна** – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" им. Н.А. Семашко». E-mail: 211irina2111@gmail.com

Поступила в редакцию: 19.01.2026

Поступила после рецензирования: 20.01.2026

Принята к публикации: 22.01.2026

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Viktor E. Radzinskiy** – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: radzinskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Liudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X; SPIN code: 2086-7513

**Marina B. Khamoshina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

**Idor N. Kostin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: bigbee62@mail.ru

**Mekan R. Orazov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Roman E. Orekhov** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhov@ya.ru

**Anastasiya N. Akhmatova** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: achmatova02@mail.ru

**Irina A. Mullina** – Cand. Sci. (Med.), Semashko Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: 211irina2111@gmail.com

Received: 19.01.2026

Revised: 20.01.2026

Accepted: 22.01.2026