

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

**КРАВЧЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 618.145-07-035-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВІВ  
ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня **доктора філософії**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Ю. В. Кравченко

**Науковий керівник:** Гончаренко Вадим Миколайович, доктор медичних наук,  
професор

**Київ 2023**

## АНОТАЦІЯ

*Кравченко Ю.В.* Прогнозування та профілактика рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».- Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Київ, 2023.

Дисертація присвячена завданню прогнозування та профілактики рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Актуальність проблеми гіперпластичних процесів ендометрія обумовлена високою поширеністю захворювання (від 14 до 83%), особливо серед жінок репродуктивного віку, частою потребою у госпіталізації (10-18%) з приводу аномальних маткових кровотеч, схильністю до рецидивного перебігу та ризиком малігнізації. Оскільки гіперплазія ендометрію є гормонально залежним захворюванням, найбільша частка хворих припадає саме на жінок дітородного віку (до 85% випадків), що безсумнівно знижує репродуктивний потенціал та є однією з причин порушення фертильності.

Основним клінічним проявом гіперпластичних процесів ендометрія залишаються аномальні маткові кровотечі, які часто призводять до виконання гістеректомій, що в свою чергу унеможлиблює реалізацію репродуктивної функції, призводить до інвалідизації жінок та знижує якість їх життя.

Зацікавленість цією патологією також обумовлена тенденцією до тривалого рецидивуючого перебігу, складністю диференціальної діагностики, труднощами індивідуального підбору лікування в залежності від вікової групи.

Несвоєчасна діагностика та лікування гіперплазії ендометрія може стати причиною злякисного переродження клітин, що особливо насторожує з урахуванням неухильного росту захворюваності та помолодіння раку ендометрія.

Незважаючи на численні багатопрофільні дослідження, все ж наразі немає чітких моделей прогнозування перебігу гіперпластичного процесу, що обумовлює пошук нових імуногістохімічних методів дослідження біоптатів ендометрію з

метою підвищення точності діагностики, ефективного прогнозування та адекватного вибору лікувальної тактики.

Метою нашого дослідження є поліпшення результатів лікування пацієнок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія шляхом вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування даної патології, впровадження диференційованого патогенетично обґрунтованого лікувального алгоритму.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз та на основі отриманих даних визначити частоту гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів в сучасних соціально-економічних умовах.

2. За результатами клініко-статистичного аналізу встановити рейтингові фактори рецидивування простої гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

3. Вивчити стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з простою гіперплазією ендометрія без атипії, визначити роль гормональних порушень в розвитку рецидиву даної патології.

4. Дослідити значущість ультрасонографічного дослідження у визначенні предикторів рецидиву простої гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

5. Оцінити роль бактеріальної та вірусної контамінації порожнини матки в етіопатогенезі рецидиву простої гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

6. Визначити структурні і патоморфологічні особливості ендометрія при рецидиві простої гіперплазії ендометрія без атипії, на підставі імуногістохімічного дослідження встановити особливості молекулярно-біологічних процесів проліферації, апоптозу, рецепторного статусу і внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія, встановити їх роль в розвитку рецидиву.

7. З урахуванням прогностичних критеріїв рецидиву простої гіперплазії ендометрія без атипії розробити і впровадити алгоритм профілактики та диференційованого лікування даної патології, оцінити його ефективність.

Наукова новизна заключається у тому, що в результаті проведених досліджень та на основі клініко-статистичного аналізу встановлені основні фактори ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій.

Вперше на основі проведеного імуногістохімічного дослідження – вивчаючи експресію маркерів клітинної проліферації (Ki-67), експресію рецепторів до статевих стероїдних гормонів, важливість значення APUD - системи, стану проапоптичних (BAX) та антиапоптичних систем (BCL-2), досліджені нові складові в патогенезі рецидивуючого перебігу гіперпроліферативних процесів ендометрія серед жінок репродуктивного віку. Визначена роль бактеріальної та вірусної контамінації порожнини матки, нейро-ендокринних порушень у жінок з рецидивуючим перебігом гіперпластичних процесів ендометрія.

Встановлені клініко-соціальні, патоморфологічні та нейро-ендокринні прогностичні критерії розвитку рецидиву ендометріальної гіперплазії.

На основі отриманих даних розроблений і втілений диференційований лікувальний алгоритм простої гіперплазії ендометрія без атипії з урахуванням встановлених прогностичних критеріїв рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, клінічно доведена його ефективність.

У відповідності до поставлених завдань нами був розроблений дизайн дослідження. На першому етапі проводився аналіз медичної документації обстеження та лікування 153 жінок репродуктивного віку зі встановленим діагнозом проста гіперплазія ендометрія без атипії. Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, на базі КНП «Київський міський пологовий будинок №3», в Центрі жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» ДУС.

Метою даного етапу було проведення аналізу факторів ризику розвитку та рецидивування простої гіперплазії ендометрія без атипії в репродуктивному віці з метою визначення прогностично значимих патоморфологічних, а також імуногістохімічних критеріїв рецидиву простої гіперплазії ендометрія без атипії, розробка індивідуалізованого патогенетично обрuntoваного лікування.

Для проведення клініко-статистичного аналізу нами сформовано три групи пацієнок: 1 група – 82 (53,5%) жінки з безрецидивним перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії; 2 група – 71 (46,4%) пацієнтка з рецидивом простої гіперплазії ендометрія без атипії. Контрольну групу склали 30 жінок репродуктивного віку, які проходили щорічне диспансерне обстеження.

Проведене дослідження дало змогу визначити клінічну характеристику жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії та встановити диспансерну групу підвищеного ризику розвитку гіперпластичного процесу до якої увійшли:

- жінки, які мали раннє або пізнє menarche (раннє menarche в 1 групі у 9,7% жінок та 8,4% у пацієнок 2 групи, пізнє menarche спостерігалось у 21,1% хворих другої групи та 17,1% пацієнок 1 групи відповідно);
- пацієнтки з тривалим періодом становлення менструального циклу, більше 2 років (46,3% у пацієнок першої групи та 47,8% жінок 2 групи дослідження);
- жінок з наявністю двох та більше медичних абортів в анамнезі.

Порівняльний клініко-статистичний аналіз хворих з безрецидивним (1 група) та рецидивуючим (2 група) перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії вказав на певні особливості, а саме:

- у жінок з рецидивуючим перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії спостерігали більшу кількість абортів в анамнезі (2,1 – у хворих 1 групи, та 2,7 у хворих 2 групи);
- наявність супутнього аденоміозу у хворих другої групи спостерігалась в 1,7 разів частіше ніж у хворих першої групи;
- постгеморагічна анемія у жінок безрецидивним перебігом гіперпластичного процесу спостерігалась в 1,9 разів рідше ніж у хворих з рецидивом.

Також встановлено, що для жінок репродуктивного віку з простою гіперплазією ендометрію без атипії характерне підвищення частоти захворювань гепато-біліарної системи, хронічний холецисто-панкреатит визначали у 25 (35,2%) жінок першої групи та 23 (28,1%) хворих 2 групи, постгеморагічна анемія спостерігалася у 11,3% хворих першої групи та 25,3% пацієток 2 групи.

Визначення морфометричних параметрів вказало, що в групі жінок з рецидивним перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії ожиріння 2 та 3 ступеню визначалось в 2 рази частіше, ніж у пацієток без рецидиву.

Враховуючи, що однією з важливих патогенетичних ланок у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія є хронічний запальний процес одним з наших завдань було дослідити особливості біотопу піхви, визначити мікробіологічну характеристику цервікального каналу та порожнини матки у жінок з даною патологією. Наші мікробіологічні дослідження вказують, що при наявності порушень вагінального біотопу (дисбактеріоз, кольпіт) характерною була висока концентрація таких анаеробів, як *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium spp*, *Atopobium vaginae*. З вірусних інфекцій найчастіше визначався вірус простого герпесу. Характерним було те, що він виявлявся у кожній п'ятій жінки 1 та 2 групи та в кожній десятій жінки контрольної групи, що обумовлено широкою поширеністю даного віруса в популяції. При вивченні бактеріально-вірусного інфікування порожнини матки відзначена значна частка пацієток з хронічним ендометритом – 47 (62,2%) та 51 (70,8%) серед жінок першої та другої групи відповідно. Натомість, контамінація порожнини матки вірусно-бактеріальними асоціаціями встановлена лише у 4 (13,3%) хворих контрольної групи.

Вивчення гормональних показників у жінок з простою гіперплазією ендометрія показало надмірну продукцію гонадотропінів зі зростанням в 1,7 разів їх базального рівня, підвищенням рівня E2 в 1,9 разів, зменшенням рівня прогестерону в 1,8 разів. Порівняльний аналіз гормонального профілю хворих першої та другої груп статистично значущої різниці не виявив, що вказує на необхідність пошуку предикторів рецидиву гіперпластичного процесу не тільки

на рівні взаємодії гормон-клітина, а і на рівні внутрішньоклітинних взаємовідносин.

Патоморфологічне дослідження зразків матеріалу жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії з використанням імуногістохімічних методик демонструє, що основною патогенетичною ланкою розвитку гіперпроліферативних змін ендометрія є дисбаланс між процесами проліферації клітин та їх запрограмованою загибеллю - апоптозом. Це проявляється активацією APUD системи та збільшенням кількості ЕС-клітин в досліджуваних зразках від 6 до 10 в полі зору, порушенням рецепторного профілю ендометрія (зниження рівня експресії прогестеронових рецепторів), підвищенням концентрації фактору росту судин ендотелію та антиапоптичного протеїну BCL-2 на фоні зниженої експресії проапоптичного фактору BAX.

Порівняльний аналіз патоморфологічних особливостей та імуногістохімічного профілю ендометрія обстежених жінок показав, що для хворих з рецидивом простої гіперплазії ендометрія без атипії було характерним:

- підвищення рівня експресії ЕС-клітин в 1,8 разів по відношенню до показників пацієнток з безрецидивним перебігом хвороби;
- підвищення рівня антиапоптичного фактору BCL-2 в 1,5 рази та зниження рівня проапоптичного фактору BAX в 1,5 рази порівняно з хворими з безрецидивним перебігом хвороби, що вказує на порушення балансу проапоптичних та антиапоптичних систем в гіперплазованому ендометрії.
- зменшення рівня експресії прогестеронових рецепторів в 1,5 рази порівняно з показником в 1 групі та в 1,9 рази в порівнянні з групою контролю ( $p \leq 0,05$ );
- зменшення рівня експресії естрогенових рецепторів в 1,4 рази порівняно з показником в 1 групі та в 1,6 рази порівняно з показником в групі контролю ( $p \leq 0,05$ ).

Дослідження рівнів маркера клітинної проліферації Ki-67, маркера плазмоклітинної інфільтрації CD138 (Clone MI15) та фактору росту ендотелія судин - VEGF між 1 та 2 групою статистично значущої різниці не визначило, але в порівнянні з контрольною групою спостерігалась односпрямована тенденція.

Приймаючи до уваги результати дослідження першого етапу, особливості рецептивності гіперплазованого ендометрія, стан про- та антиапоптичних систем нами запропонована індивідуальна лікувальна програма, яка включала етапне лікування. В дослідження включили 184 жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії. Пацієнти з простою гіперплазією ендометрія без атипії були поділені на дві групи: I група – 72 (39,1%) пацієнток, яким проводили лікування без визначення ІГХ профілю ендометрія, хворі отримували дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців. II групу склали 112 (60,8%) жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії, яким проводилось індивідуалізоване лікування з урахуванням стану рецепторних систем (ER, RP), стану про- та антиапоптичних систем (BCL-2, BAX) та внутрішньотактинної APUD- системи (ЕС-клітини). Згідно плану дослідження II група була розподілена на 3 підгрупи.

Критеріями формування підгруп II А та II В були наступні дані ІГХ профілю: рівень рецептивності до прогестерону - більше 120 балів згідно шкали HISTOScore; рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 - менше -1,1 балів; рівень проапоптичного фактору BAX – більше 0,7 балів; рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD -системи – менше 5 клітини в полі зору. Підгрупа II А 42 (22,8%) спостережень після оперативного етапу (гістероскопія) отримувала дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців. Підгрупу II В склала 31(16,8%) пацієнтка, яким після встановлення діагнозу проста гіперплазія ендометрія без атипії та визначення імуногістохімічного профілю ендометрія була введена ЛНГ-ВМС 52 мг (відповідно до критеріїв BOOЗ, 1996 р).

Критеріями формування підгрупи II С були наступні дані ІГХ профілю: низький рівень рецептивності до прогестерону - менше 120 балів згідно шкали HISTOScore; високий рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 - більше 1,1 балів; низький рівень проапоптичного фактору BAX – менше 0,7 балів; -високий рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – більше 5 клітини в полі зору. Підгрупі II С 39 (21,1%) жінок, після оперативного лікування (гістероскопія) поетапно призначався трипторелін



впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52мг строком на 5 років. Трипторелін вводився внутрішньом'язово в перші 5 днів менструального циклу, далі введення проводилося з періодичністю 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців. ЛНГ-ВМС 52 мг була введена відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996 р. Контроль ефективності лікування проводили шляхом ультразвукового дослідження органів малого тазу через 6,12,18 та 24 місяці лікування та за даними пайпель-біопсії та проведеного вишкрібання слизової матки та цервікального каналу під контролем гістероскопа за показаннями.

Впродовж першого року після проведеного лікування в групі I рецидив простої гіперплазії ендометрія без атипії спостерігали у 28 (38,8%) хворих. При цьому визначено, що поява рецидиву спостерігалася у 16 (22,2%) хворих на протязі перших 6 місяців після лікування, у 12 (16,6%) на 8-9 місяці після проведеного лікування. Таким чином, ефективність лікування без урахування даних ІГХ склала 61,1%, а рецидиви спостерігалися вже на першому році після лікування.

Аналіз результатів лікування у II групі вказав на певні особливості, так при урахуванні ІГХ показників призначення дидрогестерону (підгрупа II А) було ефективним у 35 (83,3%) жінок з простою гіперплазією ендометрія, рецидив спостерігали у 7 (16,6%) хворих.

Слід зазначити, якщо у групі I рецидив гіперпластичного процесу визначали впродовж перших 12 місяців після лікування, то у підгрупі II А з визначенням показників імуногістохімічного профілю (рецептивність до прогестерону, стан апоптозу та APUD - системи в ендометрії) рецидив спостерігали переважно на 13-15 місяці після лікування.

Таким чином, можливо зробити висновок - призначення дидрогестерону при простій гіперплазії ендометрія без атипії з урахуванням показників імуногістохімічного дослідження підвищує ефективність лікування на 21,9%, але при довгостроковому спостереженні (більше 12 місяців) вказує на необхідність тривалої гормональної терапії. Даний факт можливо пов'язаний з порушенням балансу між проліферацією та процесами апоптозу через певний час після

комплексного лікування, або наявністю довготривалого порушення гормонального гомеостазу.

Призначення ЛНГ-ВМС 52 мг з урахуванням імуногістохімічних даних (II В група) показало високу ефективність, спостерігали відсутність рецидиву на протязі 24 місяців у 27 (87,1%) жінок. Перевагою даного лікування також було наявність як лікувального так і контрацептивного ефектів.

У 4 (12,9%) пацієток застосування ЛНГ-ВМС 52 мг було припинено, у 2 (6,4%) пацієток у зв'язку з розвитком рецидиву гіперпластичного процесу, у 1 (3,2 %) пацієтки у зв'язку з розвитком гострого запального процесу та у 1 (3,2 %) жінки у зв'язку експульсією ВМС.

Комплексне лікування хворих підгрупи групи II С включало поетапне застосування оперативного лікування, та призначення терапії з урахування імуногістохімічного профілю ендометрія. Приймаючи до уваги дані літератури (Бенюк В.О., Ковалюк Т.В., Гончаренко В.М., Курочка В.В.), що використання триптореліну призводить до нормалізації рецептивності ендометрія до прогестерону хворим поетапно було призначено лікування триптореліном впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг.

Динамічне спостереження за даною групою хворих впродовж 2 років показало ефективність даної терапії - 92,3%. Приводом до видалення ЛНГ-ВМС 52 мг у 2 (5,1 %) випадках спостережень став: гострий запальний процес матки та спонтанна експульсія ВМС у 1 (2,5%) жінки. Варто зазначити, що рецидиву простої залозистої гіперплазії ендометрія без атипії в даній групі хворих визначено не було, що вказує на високу ефективність запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням показників імуногістохімічного профілю ендометрія.

З метою дослідження впливу застосування триптореліну після 6 місяців нами проведена пайпель-біопсія та повторні імуногістохімічні дослідження ендометрія. Як показали наші дані призначення аГнРГ – триптореліну призвело до нормалізації рівня рецепторів до прогестерону (з 101 до 167 балів), нормалізацію про- та антиапоптичних систем, нормалізацію рівня експресії ЕС – клітин

внутрішньотканинної APUD- системи (з 7,1 до 3,2 клітин в п.з.), що і обумовило високу ефективність подальшого застосування ЛНГ-ВМС 52 мг. Встановлені дані дозволяють проводити поетапну терапію з комбінованим використанням агоністів ГнРГ та ЛНГ-ВМС 52 мг жінкам з групи високого ризику рецидування гіперпроліферативних процесів ендометрія без атипії.

Індивідуальний підхід у лікуванні хворих з гіперпроліферативними змінами ендометрія з врахуванням імуногістохімічного профілю дає змогу сформувати оптимальну лікувальну тактику, встановити категорію хворих з необхідністю індивідуалізації лікування, поліпшити результати лікування пацієнток з простою гіперплазією ендометрія без атипії в репродуктивному віці на 31,1%.

***Ключові слова:** проста гіперплазія ендометрія без атипії, імуногістохімічний профіль ендометрія, гістероскопія, APUD-система, ЕС-клітини, Ki-67, VCL-2, біоценоз піхви, жінки репродуктивного віку, фертильність, аномальні маткові кровотечі, прогестини, статеві гормони, гормональна терапія, якість життя.*

## SUMMARY

*Yu.V. Kravchenko.* Endometrial hyperplastic processes recurrence' prediction and prevention among women of reproductive age. Qualifying scientific paper as a manuscript (copyrights).

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

The thesis is devdicated to the task of the endometrial hyperplastic processes recurrence' predicting and preventing among women of reproductive age.

The relevance of the problem of hyperplastic processes of the endometrium is due to the high prevalence of the disease (from 14 to 83%), especially among women of reproductive age, the frequent need for hospitalization (10-18%) due to abnormal uterine bleeding, the tendency to relapse and the risk of malignancy. Since endometrial hyperplasia is a hormone-dependent disease, the largest proportion of patients are

women of childbearing age (up to 85% of cases), which undoubtedly reduces reproductive potential and is one of the causes of impaired fertility.

The main clinical manifestation of hyperplastic processes of the endometrium remains abnormal uterine bleeding, which often leads to hysterectomy, which in turn makes it impossible to implement the reproductive function, leads to the invalidation of a woman and a decrease in her quality of life.

Interest in this pathology is also due to the propensity for a long relapsing course, the difficulty of differential diagnosis, the difficulties of individual selection of treatment depending on the age group.

Late diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia can cause malignant transformation of cells, which is especially worrying considering the steady increase in the incidence and rejuvenation of endometrial cancer.

Despite numerous interdisciplinary studies, to date there are no clear models for predicting the course of the hyperplastic process, which leads to the search for new immunohistochemical methods of endometrial biopsy research with the aim of increasing the accuracy of diagnosis, effective forecasting and adequate selection of treatment tactics.

The aim of the research has been to improve the results of treatment of patients of reproductive age with endometrial hyperplasia by studying new pathogenetic mechanisms of the development and recurrence of this pathology, implementing a differentiated pathogenetically based treatment algorithm.

Research tasks: 1. To conduct a clinical and statistical analysis and, based on the obtained data, to determine the frequency of endometrial hyperplastic processes and their recurrences in modern socio-economic conditions.

2. According to the results of the clinical and statistical analysis, to establish the rating factors for the recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age.

3. To study the state of the pituitary-ovarian system in women of reproductive age with simple endometrial hyperplasia without atypia, to determine the role of hormonal disorders in the development of recurrence of this pathology.

4. To investigate the significance of ultrasonographic research in determining predictors of simple endometrial hyperplasia without atypia recurrence in women of reproductive age.

5. To assess the role of bacterial and viral contamination of the uterine cavity in the etiopathogenesis of simple endometrial hyperplasia without atypia relapse in women of reproductive age.

6. To determine the structural and pathomorphological features of the endometrium in case of relapse of simple endometrial hyperplasia without atypia, on the basis of an immunohistochemical study to establish the features of the molecular-biological processes of proliferation, apoptosis, receptor status and the intratissue APUD system of the endometrium, to establish their role in the development of relapse

7. Taking into account prognostic criteria for the recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia, develop and implement an algorithm for the prevention and differentiated treatment of this pathology, evaluate its effectiveness.

The scientific novelty consists in the fact that as a result of the conducted research and on the basis of clinical and statistical analysis, the main risk factors for the recurrence of hyperplastic processes of the endometrium have been established, which conditions the formation of dispensary observation groups in the women's consultations.

For the first time, on the basis of an immunohistochemical study - the study of the expression of markers of cell proliferation (Ki-67), the expression of sex steroid hormone receptors, the value of the APUD - system, the state of the proapoptotic (BAX) and antiapoptotic systems (BCL-2), new components of the pathogenesis of the recurrent course of hyperproliferative endometrial processes in women of reproductive age. The role of bacterial and viral contamination of the uterine cavity, neuroendocrine disorders in women with recurrent hyperplastic processes of the endometrium was determined.

Clinical-social, pathomorphological and neuroendocrine prognostic criteria for the development of recurrence of endometrial hyperplasia have been established.

Based on the obtained data, a differentiated algorithm for the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia was developed and implemented, taking into

account the established prognostic criteria for the recurrence of endometrial hyperplastic processes, the effectiveness of which has been clinically proven.

In accordance with the tasks, a research project was developed. At the first stage, an analysis of the medical documentation of the examination and treatment of 153 women of reproductive age with a diagnosis of simple endometrial hyperplasia without atypia was carried out. The research has been conducted at the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv City Maternity Hospital No. 3, in the Women's Health Center of the Feofania Clinical Hospital.

The purpose of this stage was to analyze the risk factors for the development and recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia in the reproductive age with the aim of determining prognostically significant pathomorphological and immunohistochemical criteria for the recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia, the development of individualized pathogenetically based treatment.

For clinical and statistical analysis, we formed three groups of patients: group 1 – 82 (53.5%) women with a non-recurring course of simple endometrial hyperplasia without atypia; Group 2 – 71 (46.4%) patients with recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia. The control group consisted of 30 women of reproductive age who underwent an annual dispensary examination.

The conducted study made it possible to determine the clinical characteristics of women with simple endometrial hyperplasia without atypia and to establish a dispensary group at increased risk of developing a hyperplastic process, which included:

- women who had early or late menarche (early menarche in group 1 among 9.7% of women and 8.4% among patients in group 2 respectively, late menarche was observed among 21.1% of patients in the second group and 17.1% of patients in group 1, respectively);
- patients with a long period of formation of the menstrual cycle, more than 2 years (46.3% of patients of the first group and 47.8% of women of the 2nd group of the study);
- women with 2 or more medical abortions in history.

A comparative clinical and statistical analysis of patients with non-recurring (group 1) and recurrent (group 2) simple endometrial hyperplasia without atypia course indicated certain features, namely:

- a greater number of abortions in the anamnesis was observed among women with recurrent simple endometrial hyperplasia without atypia (2.1 for patients of the group 1 and 2.7 in patients of the group 2 respectively);

- the presence of concomitant adenomyosis among patients of the second group was observed 1.7 times more often than among patients of the first group;

- post-hemorrhagic anemia among women with a non-recurring course of simple endometrial hyperplasia without atypia was observed 1.9 times less often than among patients with a recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia.

It was also established that the study of the structure of somatic diseases among women of reproductive age with simple endometrial hyperplasia without atypia revealed an increase in the frequency of diseases of the hepato-biliary system, chronic cholecysto-pancreatitis was determined in 25 (35.2%) women of the first group and 23 (28.1%) patients of the 2nd group, posthemorrhagic anemia was observed in 11.3% of the patients of the first group and 25.3% of the patients of the 2nd group.

The determination of morphometric parameters indicated that in the group of women with a recurrent course of simple endometrial hyperplasia without atypia, grade 2 and 3 obesity was determined 2 times more often than in patients without recurrence.

Considering that one of the important pathogenetic links in the development of hyperplastic processes of the endometrium is a chronic inflammatory process, one of our tasks was to investigate the peculiarities of the biotope of the vagina, to determine the microbiological characteristics of the cervical canal and uterine cavity in women with this pathology. Our microbiological studies indicate that in the presence of violations of the vaginal biotope (dysbiosis, colpitis) a high concentration of such anaerobes as *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium spp*, *Atopobium vaginae* were found. Of the viral infections, the *Herpes simplex virus* was most often identified. It was characteristic that it was detected in every fifth woman in groups 1 and 2 and in every tenth woman in the control group, which is due to the widespread

prevalence of this virus in the population. When studying bacterial and viral infection of the uterine cavity, a significant proportion of patients with chronic endometritis was noted - 47 (62.2%) and 51 (70.8%) among women of the first and second groups, respectively. On the other hand, contamination of the uterine cavity with viral-bacterial associations was established only in 4 (13.3%) patients of the control group.

The study of hormonal indicators in women with simple endometrial hyperplasia showed an excessive production of gonadotropins with a 1.7-fold increase in their basal secretion level, a 1.9-fold increase in the E2 level, and a 1.8-fold decrease in the progesterone level. A comparative analysis of the hormonal profile of patients of the first and second groups did not reveal a statistically significant difference, which indicates the need to find predictors of recurrence of the hyperplastic process not only at the level of hormone-cell interaction, but also at the level of intracellular relationships.

Pathomorphological examination of material samples from women with simple endometrial hyperplasia without atypia using immunohistochemical methods indicates that the main pathogenetic link in the development of endometrial hyperproliferative changes is an imbalance between the processes of cell proliferation and their programmed death - apoptosis. This is manifested by the activation of the APUD system and an increase in the number of EC cells in the studied samples from 6 to 10 in the field of view, a violation of the receptor profile of the endometrium (a decrease in the expression level of progesterone receptors), an increase in the concentration of vascular endothelial growth factor and the anti-apoptotic protein BCL-2 against the background of a decrease in the expression of pro-apoptotic factor. BAX.

A comparative analysis of the pathomorphological features and immunohistochemical profile of the endometrium of the comparison groups has indicated that patients with a recurrence of endometrial hyperplasia without atypia were characterized by:

- increase in the expression level of EC cells by 1.8 times in relation to the indicators of patients with a relapse -free course;

- an increase in the level of the anti-apoptotic factor BCL-2 by 1.5 times and a decrease in the level of the pro-apoptotic factor BAX by 1.5 times compared to patients



with a relapse-free course of the disease, which indicates a violation of the balance of pro- and anti-apoptotic systems in hyperplastic endometrium;

- decrease in the expression level of progesterone receptors by 1,5 times than for group 1 and by 1,9 times than in the control group ( $P \leq 0.05$ );

- a decrease in the expression level of estrogen receptors by 1,4 times than for group 1 and by 1,6 times than in the control group ( $P \leq 0.05$ ).

The study of the levels of the marker of cell proliferation Ki-67, the marker of plasma cell infiltration CD138 (Clone MI15) and the growth factor of vascular endothelium - VEGF between the 1st and 2nd groups did not determine a statistically significant difference, but in comparison with the control group, a unidirectional trend has been observed. Taking into account the results of the first stage of research, the peculiarities of the receptivity of the hyperplastic endometrium, the state of the pro- and anti-apoptotic systems, we proposed an individual treatment program that included staged treatment. 184 women with simple endometrial hyperplasia without atypia were included in the study. Patients with simple endometrial hyperplasia without atypia were divided into two groups: Group I - 72 (39.1%) patients who were treated without determination of endometrial immunohistochemical profile, patients received dydrogesterone 10 mg 2 times a day according to the scheme for 6 months.

The II group consisted of 112 (60.8%) women with simple endometrial hyperplasia without atypia, who received individualized treatment taking into account the state of the receptor systems (ER, RP), the state of the pro- and antiapoptotic systems (BCL-2, BAX) and the intra-tissue APUD system (EC- cells). According to the research plan, the II group was divided into 3 subgroups.

The criteria for the formation of subgroups II A and II B were the following immunohistochemical profile data: - the level of receptivity to progesterone - more than 120 points according to the HISTOScore scale; - BCL-2 apoptosis inhibitor expression level - less than -1.1 points; - the level of pro-apoptotic factor BAX – more than 0.7 points; - the level of expression of serotonin-producing EC cells of the intratissue APUD system is less than 5 cells in the field of view. Subgroup II A - 42 (22.8%) observations after the operative stage (hysteroscopy) received dydrogesterone 10 mg 2

times a day according to the scheme for 6 months. Subgroup II B consisted of 31 (16.8%) patients who, after being diagnosed simple endometrial hyperplasia without atypia and as well as being determined the immunohistochemical profile of the endometrium, received the IUD with 52 mg of levonorgestrel.

The criteria for the formation of the subgroup II C were the following immunohistochemical profile data: - low level of receptivity to progesterone - less than 120 points according to the HISTOScore scale; - high expression level of BCL-2 apoptosis inhibitor - more than 1.1 points; - low level of pro-apoptotic factor BAX- less than 0.7 points; - a high level of expression of serotonin-producing EC cells of the APUD system - more than 5 cells in the field of view. Subgroup II C of 39 (21.1%) women, after surgical treatment (hysteroscopy), was gradually prescribed triptorelin for 6 months, followed by the administration of IUD with 52 mg of levonorgestrel for 5 years. Triptorelin was administered intramuscularly in the first 5 days of the menstrual cycle, then administered once every 28 days for 6 months. IUD with 52 mg of levonorgestrel was introduced in accordance with the criteria of WHO, 1996. Control of the effectiveness of treatment was carried out by ultrasound examination of the pelvic organs after 6, 12, 18 and 24 months of treatment and according to the results of Pipel biopsy and separate scraping of the mucous membrane of the uterus and cervical canal under the control of a hysteroscope according to indications.

The analysis of the effectiveness of the treatment of patients of group I has indicated that during the first year after the treatment, a recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia was observed among 28 (38.8%) patients. At the same time, it has been determined that recurrence was observed among 16 (22.2%) patients during the first 6 months after treatment, among 12 (16.6%) 8-9 months after treatment. Thus, the effectiveness of treatment without taking into account immunohistochemical profile data was 61.1%, and relapses were observed already in the first year after treatment, which indicates the need to implement pathogenetically determined individualized treatment tactics.

The analysis of the results of treatment in the II group has indicated certain peculiarities, for example, taking into account the IGH indicators, the appointment of

dydrogesterone (subgroup II A) has turned out to be effective among 35 (83.3%) women with simple endometrial hyperplasia without atypia, recurrence was observed in 7 (16.6%) patients. It should be noted that while in group I, the recurrence of simple endometrial hyperplasia without atypia was determined within the first 12 months after treatment, in subgroup II A with determination of IGH indicators (receptivity to progesterone, state of apoptosis and APUD - systems in the endometrium), recurrence was observed mainly 13-15 months after treatment.

Thus, it is possible to conclude - the appointment of dydrogesterone in simple endometrial hyperplasia without atypia, taking into account immunohistochemical indicators, increases the effectiveness of treatment by 21.1%, but with the long-term observation (more than 12 months) indicates the need for long-term hormonal therapy. This fact may be related to a violation of the balance between proliferation and apoptosis processes after a certain time after complex treatment, or the presence of a long-term violation of hormonal homeostasis.

The administration of the LNG-IUD 52 mg taking into account the data of immunohistochemical profile has showed high efficiency, there was no recurrence for 24 months in 27 (87.1%) women. The advantage of this treatment was also the presence of both therapeutic and contraceptive effects.

Among 4 (12.9%) patients, the administration of LNG-IUD 52 mg was discontinued, among 2 (6.4%) women due to the development of a recurrence of the hyperplastic process, among 1 (3.2%) patient due to the development of an acute inflammatory process and among 1 (3.2%) woman due to IUD expulsion.

Complex treatment of patients of subgroup II C included staged administration of surgical treatment and prescribing therapy taking into account the IGH profile of the endometrium. Taking into account data from the literature (Beniuk V.O., Kovaliuk T.V., Goncharenko V.M., Kurochka V.V.), that the appointment of Triptorelin leads to the normalization of the receptivity of the endometrium to progesterone, the patients were gradually prescribed triptorelin treatment for 6 months, followed by the use of LNG-IUD 52 mg.

Dynamic monitoring of this group of patients for 2 years has showed the effectiveness of this therapy - 92.3%. The reason for removal of LNG-IUD 52 mg in 2 (5.1%) cases of observation was: acute inflammatory process of the uterus and spontaneous expulsion of the IUD among 1 (2.5%) woman. It is worth noting that there was no recurrence of endometrial hyperplasia without atypia in this group of patients, which indicates the high efficiency of the proposed pathogenetic treatment, taking into account the parameters of the immunohistochemical profile of the endometrium.

In order to study the effect of using triptorelin for 6 months, we have performed a papillary biopsy and repeated immunohistological studies of the endometrium. As our data indicates, the appointment of agonists of GnRH - triptorelin led to the normalization of the level of progesterone receptors (from 101 to 167 points), the normalization of pro- and antiapoptotic systems, the normalization of the expression level of EC - cells of the intratissue APUD system (from 7.1 to 3.2 cells in site of view), which determined the high efficiency of the further use of LNG-IUD 52 mg. The established data allow for staged therapy with the combined use of GnRH agonists and LNG-IUD 52 mg for women from the group of high risk of recurrence of hyperproliferative processes of the endometrium without atypia.

An individualized approach to the treatment of patients with hyperproliferative changes in the endometrium, taking into account its immunohistochemical profile, allows for the determination of a rational treatment strategy, the establishment of a category of patients requiring treatment individualization, and improves the results of therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in reproductive-age women by 31.1%.

**Key words:** *simple endometrial hyperplasia without atypia, immunohistochemical profile of the endometrium, hysteroscopy, APUD system, EC cells, Ki-67, BCl-2, vaginal biocenosis, women of reproductive age, fertility, abnormal uterine bleeding, progestins, sex hormones, hormonal therapy , quality of life.*

### Список опублікованих за темою дисертації праць

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко Ю.В., Ганущак А.В., Диндар О.А. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць асоціації акушерів - гінекологів України. 2018; 2: 25- 29. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172824](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172824) (Дисертант провела підбір частини пацієнток, аналіз та узагальнення даних, підготувала статтю).

2. Benyuk V, Goncharenko V, Kravchenko Yu. Patogenetic grounding of the non-cancerous uterine pathology phase therapy among reproductive age women. Одеський медичний журнал. 2018;2(166):C15-19. <http://journal.odmu.edu.ua/?p=5097> (Дисертант провела аналіз наукової літератури, підбір та обстеження пацієнток, статистичну обробку результатів, підготувала статтю)

3. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Забудський ОВ, Каленська ОВ. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019 2(44): 35-42. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(44\).2019.180988](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(44).2019.180988). (Дисертант провела підбір та обстеження пацієнток, аналіз та статистичну обробку результатів роботи)

4. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;46:6-11. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219458](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219458). (Дисертант провела узагальнення отриманих даних, написання статті)

5. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Нікі Абеді Астанег. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156> . (Дисертант провела аналіз наукової літератури, підбір та обстеження частини пацієнток)

6. Beniuk VO, Ginzburg VH, Govsiev D.O, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Kravchenko YV, Luchko AS. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relaps in premenopausal women. Репродуктивна ендокринологія.

2021;2(58):63-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72> (Дисертант провела обстеження і лікування пацієнток, узагальнила отримані дані)

7. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Абеді Астанег Нікі, Усевич ІА, Кравченко ЮВ. Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5:68-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265476> (Дисертант провела оцінку результатів лікування, підготувала статтю до друку)

8. Goncharenko VM, Beniuk VO, Kravchenko YuV, Kovaliuk TV, Komar VM. New approaches for improving the effectiveness of therapy of simple endometrial hyperplasia. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 68-72. DOI. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.18> (Дисертант провела обстеження та лікування пацієнтів, узагальнила отримані дані)

9. Beniuk VO, Perepadia OV, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Kravchenko YuV. Identifying the predictors of recurrence of endometrium polyps in women of reproductive age. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 28-32 DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.7> (Дисертант провела обстеження та лікування пацієнтів, узагальнила результати)

10. Нові критерії прогнозу розвитку рецидиву у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію/ Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Кравченко Ю.В., Каленська О.В. // Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року», м.Київ, 17 вересня 2021 року. – с. 28-30. (Дисертант узагальнила результати та підготувала статтю)

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	<b>25</b>
ВСТУП.....	<b>26</b>
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ В ГІНЕКОЛОГІЇ. НОВІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ. (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	<b>31</b>
1.1 Гіперпластичні процеси ендометрія – актуальність медико-соціальної проблеми, термінологія та класифікація. Частота і структура гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів.....	<b>31</b>
1.2 Етіологія та патогенез гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів.....	<b>35</b>
1.3 Апоптоз, як один із провідних етіологічних та патогенетичних факторів у розвитку гіперпластичних процесів ендометрію та їх рецидивів.....	<b>39</b>
1.4 Вивчення методів діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та можливостей прогнозування їх перебігу .....	<b>42</b>
1.5 Консервативні та хірургічні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрія.....	<b>44</b>
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	<b>49</b>
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ.....	<b>66</b>
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ЖІНОК З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ ТА ЇХ АНАЛІЗ.....	<b>76</b>
4.1 Аналіз ехографічних показників органів малого тазу у обстежених пацієнток.....	<b>76</b>
4.2 Особливості біотопу піхви, мікробіологічна характеристика цервікального каналу та порожнини матки у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія.....	<b>79</b>

4.3. Дослідження функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії.....	85
4.4 Дані патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження ендометрія у жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії.....	88
РОЗДІЛ 5. ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ.....	107
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	116
ВИСНОВКИ .....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТКИ .....	161



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

A	– аденоміоз
A-ГнРГ	– агоністи гонадотропін-рилізинг гормонів
АП	– апоптоз
ГПЕ	– гіперплазія ендометрія
E2	– естрадіол
ЕКЗ	- екстракорпоральне запліднення
ІГХПЕ	–імуногістохімічний профіль ендометрія
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛНГ	– Левоноргестрел
ЛНГ-ВМС 52 мг	– Левоноргестрел внутрішньоматкова система
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
МЦ	– менструальний цикл
ПГЕБА	– проста гіперплазія ендометрія без атипії
PR	– рецептори до прогестерона
ТП-УЗД	– транспіхвове ультразвукове дослідження
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФСГ	– фолікулостимулюючий гормон
OR	– Відношення шансів ( <i>Odds ratio</i> )
APUD	–Amino Precursor Uptakeand Dekarboxylation
ER	– рецептори до естрогену
VEGF	– судинно-ендотеліальний фактор росту

## ВСТУП

Однією з актуальних проблем сучасної гінекології є неухильне зростання частоти гормонально залежних захворювань жіночої статеві системи. Гіперпластичні процеси ендометрія займають вагоме значення в структурі цих захворювань, а постійний науковий інтерес до їх вивчення обумовлений значною поширеністю процесу в репродуктивному віці (до 85% випадків), схильністю до тривалого і рецидивуючого перебігу, відсутністю специфічних патогномонічних симптомів, недосконалістю діагностичних та лікувальних методик [1,4, 6, 7,8,13 26, 35].

Незважаючи на те, що гіперпроліферативні процеси ендометрія розглядаються як фактори ризику малігнізації, або навіть як передраковий стан, пошуку методів раннього діагностування і профілактики онкопатології на етапі доброякісних змін приділяється вкрай незначна увага [35, 39, 61, 67, 69, 79, 122].

Складні взаємодії нейроендокринних, метаболічних, імунних процесів, що супроводжуються впливом біологічно активних речовин, ростових факторів, маркерів проліферації та апоптозу слугують патогенетичним фоном для розвитку гіперпроліферативних змін в клітинах ендометрія. Складність патогенезу захворювання обумовлює значну кількість невирішених питань, які потребують подальшого наукового дослідження [4, 6, 7, 10, 23, 24, 27, 33].

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця “Патологія ендометрія та слизових жіночих статевих органів в різні вікові періоди” № державної реєстрації 0120U100869.

**Мета дослідження:** поліпшення результатів лікування пацієнток репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія шляхом вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування даної патології, впровадження диференційованого патогенетично обґрунтованого лікувального алгоритму.

**Завдання дослідження:**

1. Провести клініко-статистичний аналіз та на основі отриманих даних визначити частоту гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів в сучасних соціально-економічних умовах.
2. За результатами клініко-статистичного аналізу встановити рейтингові фактори рецидивування простої гіперплазії ендометрія без атипії (ПГЕБА) у жінок репродуктивного віку.
3. Вивчити стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА, визначити роль гормональних порушень в розвитку рецидиву даної патології.
4. Дослідити значущість ультрасонографічного дослідження у визначенні предикторів рецидиву ПГЕБА у жінок репродуктивного віку.
5. Оцінити роль бактеріальної та вірусної контамінації порожнини матки в етіопатогенезі рецидиву ПГЕБА у жінок репродуктивного віку.
6. Визначити структурні і патоморфологічні особливості ендометрія при рецидиві ПГЕБА, на підставі імуногістохімічного дослідження встановити особливості молекулярно-біологічних процесів проліферації, апоптозу, рецепторного статусу і внутрішньотканинної APUD-системи ендометрія, встановити їх роль в розвитку рецидиву.
7. З урахуванням прогностичних критеріїв рецидиву ПГЕБА розробити і впровадити алгоритм профілактики та диференційованого лікування даної патології, оцінити його ефективність.

*Об'єкт дослідження* – проста гіперплазія ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

*Предмет дослідження* – ефективність діагностики лікування простої гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, лабораторні (загальні, біохімічні, радіоімунологічне дослідження плазми крові), імуногістохімічні, бактеріологічні, бактеріоскопічні, вірусологічні, інструментальні (ультразвукові, ендоскопічні), морфологічні (цитологічні, гістологічні), розрахунково-статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Наукова новизна заключається у тому, що в результаті проведених досліджень та на основі клініко-статистичного аналізу встановлені основні фактори ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія, що обумовлює формування груп диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій.

Вперше на основі проведеного імуногістохімічного дослідження – вивчаючи експресію маркерів клітинної проліферації (Ki-67), експресію рецепторів до статевих стероїдних гормонів, важливість значення APUD системи, стану проапоптичних (BAX) та антиапоптичних систем (BCL-2), досліджені нові складові в патогенезі рецидивуючого перебігу гіперпроліферативних процесів серед жінок репродуктивного віку. Визначена роль бактеріальної та вірусної контамінації порожнини матки, нейро-ендокринних порушень у жінок з рецидивуючим перебігом гіперпластичних процесів ендометрія.

Встановлені клініко-соціальні, патоморфологічні та нейро-ендокринні прогностичні критерії розвитку рецидиву ендометріальної гіперплазії.

На основі отриманих даних розроблений і втілений диференційований лікувальний алгоритм простої гіперплазії ендометрія без атипії з урахуванням встановлених прогностичних критеріїв рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, клінічно доведена його ефективність.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Визначені основні предиктори розвитку рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія, що обумовлює формування груп ризику виникнення рецидивів ГПЕ та диспансерного спостереження в умовах жіночих консультацій, до яких входять жінки з порушенням оваріально-менструального циклу, тривалим встановленням циклу, зі значною кількістю штучних або самовільних переривань вагітності, відсутністю пологів, а також жінок з екстрагенітальною патологією, а саме цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, ожирінням, патологією молочних залоз, гепато-біліарного комплексу та щитоподібної залози.

Створено та втілено алгоритм протирецидивного індивідуалізованого лікування хворих з ГПЕ, яке базується на використанні імуногістохімічних маркерів, що дає можливість визначити імуногістохімічні критерії прогнозу розвитку рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія.

#### **Впровадження результатів дослідження.**

Результати досліджень до практичного застосування впроваджені в Центрі жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія» та гінекологічного відділення Київського міського пологового будинку №3.

Теоретична основа разом з практичними рекомендаціями активно застосовуються на базі кафедри акушерства та гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при читанні лекційного матеріалу, демонстрації презентацій та на практичних заняттях для студентів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, а також аспірантів.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертанткою разом з науковим керівником визначена тема дисертаційної роботи, встановлена мета, завдання, напрямки досліджень, проведено огляд та вивчення вітчизняних і зарубіжних літературних джерел за темою дисертації. Авторка самостійно спланувала та організувала лабораторні, інструментальні, провела клінічні методи обстеження та виконала аналіз результатів проведених досліджень, самостійно встановлювала тактику та проводила лікування пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія. Дисертантка разом з науковим керівником провела систематизію та узагальнення результатів досліджень, формування висновків разом з практичними рекомендаціями, виконала підготовку до друку наукових праць за темою дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень представлені на пленумах та з'їздах Асоціації акушерів-гінекологів України (м. Київ 2018, 2019, 2020 рр.), на Україно-німецькому конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині» з відео та майстер-класами і практичними рекомендаціями КЛ «Феофанія» м. Київ 2018, 2021 та 2022 рр., на «Науково-практичній

конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року» м. Київ, 17 вересня 2021 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, з них 3 статті у наукових періодичних виданнях проіндексованих у базі даних Scopus, 4 статті у фахових наукових журналах МОН України (категорія Б), 3 - в матеріалах та тезах конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація відображена на 162 сторінках друкованого тексту, включає в себе вступну частину, огляд літератури, матеріали і методи, 3 розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік використаної літератури, до якого входить 68 вітчизняних джерел і 64 зарубіжних та додатки. Робота ілюстрована 32 таблицями та 25 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ В ГІНЕКОЛОГІЇ. НОВІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (аналітичний огляд літератури).

### **1.1 Гіперпластичні процеси ендометрія – актуальність медико-соціальної проблеми, термінологія та класифікація. Частота і структура гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів.**

Наразі в світі спостерігається неухильне зростання частоти випадків виникнення гіперпроліферативних процесів жіночої статеві системи. Першочергове значення слід надати саме гіперпластичним процесам ендометрія, частка яких складає від 14 до 83% в структурі гінекологічної патології жінок репродуктивного віку та, які досі залишаються основною причиною госпіталізації пацієнток до стаціонару. [4 ,6, 7, 26, 60, 64, 113].

Несвоєчасна діагностика та лікування патологічних процесів ендометрія є однією із причин подальшого прогресування захворювання та можливого злякисного переродження. Окрім того, гіперпроліферативні захворювання жіночої статеві системи мають вагомий вплив на якість життя жінки, знижують індекс жіночого здоров'я [26, 30].

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) - це патологічний стан ендометрія, який морфологічно характеризується неправильною проліферацією ендометріальних залоз по відношенню до його строми у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм [54].

Гіперпроліферативні процеси ендометрія представляють актуальну проблему теоретичної та клінічної медицини ще й з огляду на високий відсоток рецидивування, що однаково часто спостерігається як серед жінок репродуктивного, так і перименопаузального віку. З погляду онкологічної настороженості, тривало існуючі рецидивуючі гіперпластичні процеси ендометрія значно підвищують ризики злякисної трансформації та розглядаються, як передумова розвитку раку ендометрія [19, 37, 72, 74, 79, 88].

Виходячи з вищезазначеного, актуальність вивчення цієї гінекологічної патології обумовлена наступними факторами, а саме значною захворюваністю, високою частотою рецидивування, проявами аномальних маткових кровотеч у клінічній картині [3, 9, 20, 26, 70, 76, 111, 127, 128].

Гіперпроліферативні процеси ендометрія є вагомою причиною зниження фертильності у жінок дітородного віку та ризику розвитку злякисних новоутворень ендометрія [7, 12, 26, 37].

Саме ГПЕ є одним із найбільш частих показань до проведення гістеректомії та пов'язаною з цим втратою фертильності, зниження якості життя жінок та їх інвалідизацією [50,100,127].

Відсутність специфічних патогномонічних симптомів, труднощі диференційної діагностики та ймовірний ризик малігнізації підтримують виражений клінічний інтерес лікарів різних спеціальностей, в тому числі гінекологів, ендокринологів, патоморфологів, до більш поглибленого вивчення даного захворювання [4,6,7,26,30,35,51].

Важливим питанням сучасної гінекології є термінологія та класифікація гіперпроліферативних процесів ендометрія, яка повинна включати нові патоморфологічні критерії та відображати єдиний патогенетичний погляд з позиції доказової медицини. Розробкою та втіленням саме такої класифікації займались не одне покоління клініцистів та патоморфологів [7, 6, 12, 30, 35, 42].

Доброякісні гіперпластичні процеси ендометрія давно відомі людству. Thomas Stephen Cullen, доцент кафедри гінекології в Johns Hopkins University (Toronto), ще в 1900 році висловив свої міркування щодо можливості злякисного переродження ГПЕ та розглядав їх як передвісників онкопатології ендометрію, про що зазначено в посібнику «Cancer of the uterus its pathology, symptomatology, diagnosis and treatment also the pathology of diseases of endometrium» [69].

Науковці Artur T. Hertig, Sheldon C. Sommers одними з перших спробували систематизувати наявні дані та запропонували свою класифікацію ГПЕ (1949) , яка включала наступні категорії:

1. Кістозна гіперплазія.



2. Аденоматозна гіперплазія.
3. Анаплазія.
4. Карцинома *in situ*.

Р. Е. Campbell та R. A. Barter в 1961 році запропонували розподіл гіперпластичних процесів ендометрія на три типи – гіперплазію ендометрія легкого, помірного та важкого ступеня.

З позиції можливої малігнізації гіперплазія ендометрія зазначена в гістологічній класифікації ВООЗ (Poulsen Н. Е., 1975) та представляла собою:

1. Доброякісні ендометріальні новоутворення, поліп та гіперплазія ендометрія.
2. Атипова ендометріальна гіперплазія.
3. Злоякісні новоутворення: аденокарцинома, плоскоклітинний рак, світлоклітинна аденокарцинома, залозисто - плоскоклітинний рак, недиференційований рак.

Г. М. Савельєва і В. Н. Серов , з врахуванням морфологічних критеріїв і клінічних особливостей, у 1980 році запропонували нову клініко-морфологічну класифікацію передракових процесів ендометрію, що включала перелік наступних нозологічних одиниць:

1. Атипова гіперплазія ендометрія (вогнищевий або дифузний аденоматоз).
2. Аденоматозні поліпи.
3. Залозиста гіперплазія ендометрія в поєднанні з гіпоталамічним, нейро-обмінно-ендокринним синдромом.
4. Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія, рецидивуюча в період менопаузи та постменопаузи.
5. Атрофія ендометрію, що супроводжується кровотечами в постменопаузальному віці.

Неможливо не відзначити і вклад Ю.Г. Пучкова (1985) в спроби класифікувати гіперплазію ендометрія. Його класифікація включала залозисту гіперплазію, атипову гіперплазію та рак ендометрія.

В свою чергу, Бохман Я. В. (1985) теж висловив свої погляди на цю проблему [53], та запропонував розподілити патологічні зміни ендометрія наступним чином:

А – Фонові процеси ендометрія:

1. Ендометріальна гіперплазія: залозиста дифузна, залозиста вогнищева, залозисто-кістозна;
2. Ендометріальні поліпи: залозисті, залозисто-кістозні, залозисто-фіброзні, фіброзні.

Б – Передракові захворювання ендометрія:

1. Атипова гіперплазія;
2. Аденоматозні поліпи;
3. Рак ендометрія.

Спробу систематизації морфологічних характеристик гіперплазованого ендометрію відображено у класифікації Міжнародного товариства гінекологів-патологів (1994), затвердженій ВООЗ, яка зазначала такі категорії:

1. Проста неатипова гіперплазія ендометрія.
2. Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія.
3. Проста атипова гіперплазія ендометрія.
4. Комплексна атипова гіперплазія ендометрія.
5. Аденокарцинома.

Наразі широко впроваджена та активно застосовується у практичній діяльності лікарів-гінекологів міжнародна класифікація МКХ-10, яка зазначає наступні нозологічні одиниці:

N84.0 Поліп ендометрія.

N84.0 Поліп шийки матки.

N85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія (кістозна, залозисто-кістозна, поліпoidна).

N85.1 Аденоматозна гіперплазія ендометрія, гіперплазія ендометрія атипова (аденоматозна).

З метою покращення відтворюваності результатів ВООЗ ухвалила дворангову класифікацію ГПЕ [54]. Дана класифікація включає такі нозологічні форми:

1. Гіперплазія ендометрія без атипії (синоніми: доброякісна гіперплазія ендометрія, проста неатипова гіперплазія ендометрія, комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, проста гіперплазія ендометрія без атипії, комплексна гіперплазія ендометрія без атипії).
2. Гіперплазія ендометрія з атипією (синоніми: проста атипова гіперплазія ендометрія, комплексна атипова гіперплазія ендометрія, інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія).

Незважаючи на численність спроб класифікації патологічних змін ендометрію, з урахуванням як морфологічних критеріїв, так і власного клінічного досвіду дослідників, це питання залишається актуальним та потребує подальшого поглибленого вивчення, ретельного аналізу та доопрацювання, адже саме класифікація є наріжним каменем у визначенні лікувально-діагностичного алгоритму практикуючим лікарем-гінекологом та допомагає сформувати єдині етіопатогенетичні підходи до діагностики та лікування гіперпроліферативних змін ендометрія.

## **1.2. Етіологія та патогенез гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів.**

Тривале вивчення гіперпроліферативних змін ендометрію, в тому числі їх рецидивів, не внесло остаточної точності, значна кількість положень і надалі залишаються вкрай дискусійними [7,30].

Згідно з сучасними науковими дослідженнями, гіперпроліферативні процеси в ендометрії спостерігаються на тлі збільшеної кількості естрогенів. Це відбувається через зв'язування гормонів з рецепторами естрогенів в ядрах клітин ендометрія, що в свою чергу стимулює ріст цих клітин [7, 15, 26, 30].

Естрогени провокують проліферацію клітин ендометрію, натомість, під впливом прогестерону відбувається перехід ендометрія у стан секреторної

трансформації. Це допомагає підтримувати баланс між процесами росту клітин та їх програмованою загибеллю (апоптозом) під час фізіологічного перебігу менструального циклу [64, 67, 72, 74].

Дослідження особливостей гормонального статусу хворих з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія має вагоме значення, зважаючи на той факт, що ендометрій є надзвичайно чутливою гормонозалежною структурою в жіночій статевій системі. Тривалий естрогеновий вплив на клітини ендометрія спричиняє виражену проліферацію останніх, яка, без регулюючого впливу прогестерону, може призвести до гіперплазії [4, 15, 69, 115].

Питання етіопатогенезу гіперпластичних змін ендометрія теж не можна вважати достеменно вивченим, незважаючи на значну кількість проведених досліджень. Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних науковців, виділяють два основні патогенетичні варіанти розвитку ГПЕ [6]. Перший варіант – гормонозалежний (60-70% випадків) – характеризується хронічним підвищенням вмісту естрогенів та порушеннями в обміні жирів та вуглеводів. На противагу, при другому (автономному) варіанті ендокринні та обмінні порушення не є первинними в патогенезі захворювання, частіше вони незначно виражені чи взагалі відсутні. Цей варіант спостерігається у 30-40% випадків.

Хоча багаторічний досвід вивчення цього питання відкрив деякі таємниці, все ж достеменно невідомо, чи є гормональні, імунологічні та біохімічні порушення тригером розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрію, чи вони є вторинними на тлі захворювання. Доведено значне відхилення рівнів гормонів гіпофізу (ФСГ, ЛГ, СТГ та пролактину) від нормальних значень. Порушення фізіологічної секреції гонадотропних і, як наслідок, яєчникових гормонів призводить до збільшення кількості апудоцитів. Окрім того, реєструється значне підвищення кількості клітин APUD системи в гіперплазованому ендометрії, тоді як у морфологічно нормальному ендометрії ці клітини або взагалі відсутні, або зустрічаються поодинокі [10, 17, 25, 73].

Вагомий вплив у розвитку гіперплазії ендометрія відіграють інші дисгормональні порушення, зокрема зміна вмісту тиреоїдних гормонів. За даними

наукових досліджень, тиреоїдні гормони відіграють роль модуляторів естрогенового впливу на клітинному рівні, саме тому їх дисбаланс може провокувати порушення в гісто- та органогенезі гормонозалежних структур, морфологічним відображенням яких є гіперпроліферативні патологічні процеси ендометрія [1, 8, 118, 124, 128].

В ході детального аналізу етіопатогенезу ГПЕ в різні вікові періоди встановлено, що гіперестрогенія в пубертаті пов'язана з ановуляторними менструальними циклами. Атрезія преовуляторного фолікула призводить до постійної стимуляції клітин ендометрію низькими дозами естрогенів на тлі суттєвого зниження концентрації прогестерону. У жінок репродуктивного та перименопаузального віку спостерігається виділення естрогенів у високих дозах, проте їх вплив короткочасний, що також призводить до стимуляції ендометріальних клітин [4, 30].

Дослідження демонструють, що в значній кількості випадків у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія характерними є супутні порушення ендокринної системи. Дисметаболичні зміни в жіночому організмі провокують рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія. Дослідники різних медичних напрямків погоджуються з твердженням, що такі клінічні прояви, як ожиріння (переважно – андроїдний тип), артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного профілю та толерантності до глюкози сумарно формують метаболічний синдром, а зазначенні порушення слід розглядати як ланки одного ланцюга розладів обміну речовин [21, 40, 62, 63, 66].

Виділяють дві провідні причини метаболічного синдрому – з одного боку це інсулінорезистентність, що визначається порушенням чутливості рецепторів периферичних тканин до інсуліну, а з іншого боку це гіперінсулінемія, яку слід розглядати як компенсаторну реакцію організму. Подальшими проявами прогресування розладів метаболічних процесів слугують хронічна артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет другого типу [63].

Не менш вагому роль в патогенезі гіперпроліферативних змін ендометрія відіграє надлишковий екстрагональний синтез естрогенів в адипоцитах [30,62,64].

Характерною ознакою при ожирінні є підвищення продукції естрогену адипоцитами внаслідок конверсії андростендіолу шляхом ароматизації, при чому інтенсивність конверсії прямо корелює з індексом маси тіла. Таким чином відбувається надмірне накопичення естрогенів (естрогену) у жировій тканині, що призводить до збільшення «естрогенового пулу» в жіночому організмі та розвитку гіперпроліферативних захворювань ендометрія [30, 66].

За даними ряду досліджень, вагоме значення у патогенезі гіперпластичних змін ендометрія можуть відігравати запальні захворювання репродуктивної системи. Так, у пацієток репродуктивного віку з хронічним ендометритом слизова оболонка матки піддається ряду морфологічних та функціональних змін, що може сприяти аномальній аферентації в структури ЦНС, що контролюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [2, 15, 41, 48, 107, 112].

Новою ланкою у вивченні патогенезу гіперпроліферативних змін стало дослідження рецепторного апарату ендометрію

В нормі, естрадіол сприяє збільшенню кількості цитоплазматичних рецепторів для естрадіолу та прогестерону, в той час як прогестерон зменшує їх активність. Фізико-хімічні властивості обох видів рецепторів (ER та PR) однакові як у нормальному, так і в гіперплазованому ендометрії.

Однак, при рецидивуванні процесу спостерігається прогресивне зменшення прогестеронових рецепторів. Зниження чисельності естрогенових та прогестеронових рецепторів змінює відповідь гіперплазованого ендометрія на призначене гормональне лікування, та може обумовлювати відсутність чи незначну ефективність проведеної терапії. Отже, з метою підвищення точності прогнозу ефективності гормонотерапії є доцільним визначення всіх видів рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії [30].

Визначення рецепторного профілю ендометрія, зокрема в разі рецидивуючого перебігу ГПЕ, є ключовим моментом у виборі правильної лікувальної тактики та прогнозуванні її ефективності. Проте слід мати на увазі,

що далеко не завжди ефективність гормонотерапії визначається кількістю рецепторів до статевих стероїдів, хоча вона є значно вищою при їх достатній кількості [17, 30, 107].

Проведений аналіз літературних даних стосовно вивчення рецепторного профілю гіперплазованого ендометрія у жінок репродуктивного та передменопаузального віку дозволяє виділити низку основних патогенетичних моментів розвитку гіперпроліферативних змін в клітинах слизової оболонки матки. По-перше, ендометрій залишається чутливим до впливу гормонів навіть у глибокій старості. По-друге, у значній кількості випадків рецидивуючий тривалий перебіг ГПЕ є гормонально-асоційованим процесом [7, 30, 115].

### **1.3. Апоптоз, як один із провідних етіологічних та патогенетичних факторів у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія та їх рецидивів.**

З сучасної точки зору варто розглядати ГПЕ, як наслідок порушення рівноваги між процесами проліферації та програмованої загибелі клітин (апоптозом), котрі регулюються як клітинними так і позаклітинними компонентами на молекулярному рівні. В ендометрії щомісячно відбуваються процеси росту, диференціації, деградації та апоптозу клітин [38].

Надзвичайно важливим в останні десятиліття залишається питання вивчення процесів запрограмованої клітинної гибелі клітини (апоптозу).

Термін «апоптоз» в науковому розумінні був введений в 1972 році J. Kerr як процес, який включає в себе сукупність реакцій клітинної гибелі, регулюється внутрішньою генетичною програмою, та запускається позаклітинними фізіологічними та патогенними факторами [30, 39].

Процес запрограмованого знищення клітини - важливий фізіологічний процес, необхідний для підтримки постійного клітинного складу органів та тканин, утилізації аутореактивних клітин та клітин, які пройшли свій життєвий цикл. Порушення генетично запрограмованих процесів апоптозу може спричинити розвиток неконтрольованої клітинної проліферації [38].

Невдовзі були досліджені та ідентифіковані морфологічні ознаки апоптозу, такі як зменшення об'єму клітини, утворення вигинів на плазматичній мембрані та формування апоптозних тілець. Також були встановлені характерні для даного типу клінічної гибелі біохімічні маркери - специфічна міжнуклеосомна деградація ядерного хроматину, активація цистеїнових протеаз (каспаз), експонування на зовнішній стороні плазматичної мембрани фосфатидилсерину [39].

Відомо, що апоптоз (АП) реалізується та контролюється гормональними, генетичними, імунними та іншими механізмами [30, 38].

Вивчаючи питання апоптозу, слід чітко розуміти, що апоптоз характеризується:

- функціонально - незворотнім припиненням її життєдіяльності;
- морфологічно - втратою мікро-ворсинок міжклітинних контактів, конденсацією хроматину та цитоплазми, зменшенням об'єму клітини (зморщуванням), утворенням бульбашок із плазматичної мембрани, фрагментацією клітини та утворенням апоптозних тілець;
- біохімічно - гідролізом білків цитоплазми та міжнуклеосомним розпадом ДНК;
- генетично - структурно-функціональною перебудовою генетичного апарату і завершується її поглинанням макрофагами або іншими клітинами без запальної реакції [39].

Існують активатори та блокатори апоптозу. До активаторів відносять ген FAS/APO-1, супресорний ген p53, BAX. Інгібіторами апоптозу є BCL 2, BAX, цитокіни, інсуліноподібний фактор росту, епітеліальний фактор росту.

Виділяють три фази процесу апоптозу [30, 38, 39]:

1. активація сигналу (індукція АП);
2. ефекторна фаза (регуляція та виконання програми клітинної загибелі);
3. фаза деградації (структурні клітинні ушкодження).

Активація сигналу. За даними низки проведених досліджень встановлено, що різноманітні гормональні, імунні (цитокіни) фактори, в поєднанні з порушеннями генетичного матеріалу клітин, виснаженням ростових факторів та впливом певних



фармакологічних агентів можуть провокувати програмовану клітинну загибель. Важливу роль в процесі апоптозу відіграє білок p53. Його транскрипція у клітинах активується дефектами у структурі ДНК клітин, що призводить до зупинки клітинного циклу в пресинтетичній (G1) а також в постсинтетичній (G2) фазі, до того як відбудеться реплікація ДНК та мітоз. Порушення цього механізму виключає можливість відновлення ушкоджених фрагментів ДНК та сприяє появі мутацій у клітинах. В тому випадку, коли можливостей репараційних систем недостатньо для відновлення пошкоджених ділянок генетичного матеріалу, білок p53 запускає процес апоптозу за рахунок активації транскрипції ряду проапоптичних факторів, включаючи гени BAX і FAS. Цей механізм, в першу чергу, спрямований на захист людського організму від клітин, що зазнали мутації та можуть підлягати злякисному переродженню [97, 110].

Ефекторна фаза. Характеризується активацією каскаду білків ефекторів і регулюючих їх білків-модуляторів. Ефекторами апоптозу є каспази, які активуючись, запускають каскад каспаз. Виділяють два типи каспаз: ініціаторні (8, 9, 10) та ефекторні (3, 6, 7) каспази. Функціональним призначенням ініціаторних каспаз є активація ефекторних каспаз, які в свою чергу відповідають за процес деструкції білка клітини. Руйнівна дія каспаз регулюється факторами, що здатні сприяти чи блокувати їх вплив. Вагоме значення в процесі регуляції відіграють антиапоптичний білок BCL-2, антагоністичну дію по відношенню до якого проявляє проапоптичний білок BAX. Спершу ініціаторні каспази активують ефекторні, після чого процес запрограмованої клітинної загибелі стає незворотнім [30, 38].

Деградаційна фаза. Заключним результатом програмованої клітинної загибелі є деградація клітини шляхом фрагментації на окремі апоптотичні тільця, обмежені мембраною. Фрагменти загиблої клітини швидко фагоцитуються макрофагами минаючи розвиток запальної реакції.

Розглянувши дану фазу з морфологічної позиції запрограмована смерть клітини супроводжується виникненням "апоптичних тілець", які є фрагментами ядер та клітинних органел. Плазматична мембрана апоптичних клітин не втрачає

цілісності, присутні випинання на мембрані за рахунок змін цитоскелету. В ядрі відбуваються наступні зміни: ущільнення хроматину з послідуєчим його витісненням на периферію, конденсація та фрагментація ядра. Заключним етапом апоптозу є зморщування (конденсація) цитоплазми клітин з формуванням "апоптичних тілець" [38, 39].

Розвиток гіперпластичних процесів ендометрію визначається, з одного боку, гормонально-метаболічним фоном організму, а з іншого - специфічними змінами на рівні геному, який може впливати на процес злоякісної трансформації клітини.

В результаті проведених досліджень деяких авторів було визначено, що:

- 1) виживання клітин гіперплазованого ендометрія обумовлено їх високим проліферативним потенціалом.
- 2) в основі патогенічних механізмів ГПЕ та їх рецидивів важлива роль належить високій експресії генів (та кодованих ними білків) – інгібіторів апоптозу;
- 3) автономний ріст гіперплазованого ендометрія пов'язаний зі зниженою апоптичною активністю при високому проліферативному потенціалі клітин, що є відображенням дисбалансу між проліферативними та апоптичними процесами.

Аналіз літературних даних присвячений вивченню процесів апоптозу та його генетичної регуляції при гіперпластичних процесах ендометрія показав, що дисбаланс між проліферацією та апоптозом може бути одним із визначальних факторів розвитку зазначених захворювань. [17, 38, 39].

#### **1.4. Вивчення методів діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та можливостей прогнозування їх перебігу.**

Для забезпечення своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та вибору адекватної лікувальної стратегії слід розробити діагностичний алгоритм, який базується на основі вивчення скарг пацієнток, даних анамнезу, об'єктивного огляду та інструментальних досліджень [4, 6, 26, 31].

Серед основних скарг у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія є аномальні маткові кровотечі, а також зміна регулярності та частоти менструальних виділень [3, 9, 20, 70, 76, 112, 128].

Вивчаючи акушерсько-гінекологічний анамнез, значна увага приділяється вивченню таких факторів, як: початок менархе, хронічна ановуляція, кількість медичних абортів та самовільних викиднів, відсутність пологів в анамнезі, неплідність, перебіг пологів та післяпологового періоду [4, 5, 6, 26].

Важливу роль відіграє вивчення супутніх соматичних станів, які є факторами ризику розвитку гіперпластичних процесів ендометрія (наприклад, надлишкова маса тіла, порушення толерантності до глюкози, підвищення артеріального тиску). Клініцистам теж слід звернути увагу на наявність гінекологічної онкопатології та раку молочних залоз чи шлунково-кишкового тракту в сімейному анамнезі [20, 52, 122].

При виконанні фізикального обстеження основними аспектами є: вивчення характеру статури, визначення ІМТ, оскільки ожиріння є вкрай важливим фактором ризику для розвитку ГПЕ.

Важливо теж визначити ознаки, які можуть бути характерними для синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) (ознаки гірсутизму, підвищеної жирності шкіри та схильність до акне). Акцентують увагу на тип оволосіння, стан молочних залоз [43].

Транспіхове ультразвукове дослідження (ТП-УЗД) органів малого тазу використовується з метою діагностики гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. При виконанні дослідження визначають форму та розміри матки, її структуру, середні розміри М-ехо, товщину та структуру ендометрію, передньо-задній розмір матки, а також об'єм та структуру яєчників.

За даними сучасної літератури специфічні ультразвукові прояви злоякісної трансформації ендометрія відсутні, але відомий ряд ультразвукових критеріїв, які спонукають запідозрити наявність онкологічної трансформації. До таких критеріїв відносять: нерівність контурів та структурна неоднорідність ендометрія, а також

підвищенна ехогенність, наявність гіперваскуляризації субендометріальної зони в зоні ураження з наявними ознаками аномального кровообігу [44, 48, 69, 70].

Для діагностування гіперпроліферативного процесу ендометрія необхідним є проведення гістологічного дослідження тканини ендометрія. Зразки ендометрія отримують за допомогою гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія. Або у випадку аномальної маткової кровотечі виконується фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання стінок цервікального каналу та слизової матки [14, 29, 45, 46, 48, 51, 108].

Надзвичайно важливим для правильної верифікації діагнозу є адекватний забір матеріалу та інтерпретація результатів патології ендометрія, на високому професійному рівні.

Наразі ми вбачаємо наступні шляхи покращення якості гістологічних висновків. По-перше, це використання сучасних стандартизованих класифікацій гіперпроліферативних змін ендометрія. По-друге, перспективним є використання імуногістохімічних методик при дослідженні зразків патоморфологічного матеріалу: визначення стану проапоптичних та антиапоптичних факторів (BAX, BCL-2), дослідження проліферативного потенціалу тканини (Ki-67) та рецептивності ендометрія, активності внутрішньотканинної APUD системи, наявності хронічного запалення в ендометрії (CD-138) [17, 34, 89].

Отже, вивчення імуногістохімічного профілю ендометрія, допомагає клініцистам аналізувати дані про характер патологічного процесу та визначати оптимальну тактику лікування та реабілітації.

### **1.5. Консервативні та хірургічні методи лікування гіперпластичних процесів ендометрія.**

Лікувальна тактика ведення хворих з ГПЕ повинна бути комплексною, враховувати характер патологічного процесу, вік пацієнтки та наявність супутніх генітальних та екстрагенітальних захворювань. В репродуктивному періоді слід також враховувати необхідність збереження потенційної фертильності [4, 6, 13, 14, 29, 35].

Левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система (ЛНГ-ВМС) 52 мг компанії "Schering AG" (Фінляндія/Німеччина) – це внутрішньоматкова система, яка складається з білої гормон-еластомерної серцевини встановленої на T-подібному корпусі, вкритої непрозорою трубкою. Вертикальний стержень резервуару ВМС містить 52 мг синтетичного прогестину левоноргестрелу (ЛНГ), який повільно (20 мкг/добу) виділяється в порожнину матки через мембрану [30, 54, 120].

Застосування ЛНГ-ВМС 52 мг супроводжується зниженням синтезу простагландинів, естрогенів, естроген/прогестерон індукованих факторів росту. Висока концентрація левоноргестрелу в ендометрії спричинює зниження кількості рецепторів до естрогенів, викликаючи зниження чутливості ендометрія до гормонів яєчника.

Механізм зниження менструальної крововтрати зумовлений атрофічними змінами ендометрія, зменшенням його васкуляризації, зниженням рівня простагландинів та інгібування фібринолітичної активності [30, 105].

В літературі останніх років зазначають, що ЛНГ впливає, як на процеси проліферації в ендометрії так і апоптозу. Результати проведених досліджень підтверджують посилення активності гена FAS/APO-I та зменшення експресії білка BCL-2, що на думку авторів є одним з молекулярних механізмів, які лежать в основі пригнічення мітотичної активності ендометрія при використанні ЛНГ-ВМС 52 мг [28, 101, 119, 120].

Використання внутрішньоматкової левоноргестрелової системи 52 мг дозволяє запобігти метаболізму гестагенів в печінці, а також за рахунок того, що гормональний препарат діє місцево, відсутні побічні ефекти характерні для гестагенів [30, 54].

Застосування ЛНГ–ВМС 52 мг на відміну від перорального прийому гестагенів має вищий коефіцієнт регресу захворювання, мінімальний відсоток побічних проявів а також можливість довготривалого використання [54, 105.].

Для тих жінок, які проти встановлення ЛНГ-ВМС, можливо переглянути лікувальну тактику на користь внутрішньом'язового введення

медроксипрогестерону в дозуванні 150 мг через 90 днів. Також можливий варіант неперервного перорального застосування прогестинів, наприклад мікронізований прогестерон в дозі 100-300 мг/добу чи інші прогестини у відповідній дозі [54, 101].

Особливо важливу роль в процесі лікування ГПЕ займають аналоги гонадотропін-релізинг гормону (ГнРГ).

В 1960 році McCann виявив синтез лютеїнізуючого релізинг гормону в гіпоталамусі щурів. Було встановлено, що синтез гонадотропін-релізинг гормону відбувається в ділянці переднього медіобазиллярного ядра в гіпоталамусі. Також було досліджено, що ГнРГ синтезуються і виділяються гіпоталамусом в пульсовому режимі (1 раз на 90 хвилин). Гонадотропін-релізинг гормон поступаючи в гіпофіз стимулює синтез гонадотропінів (ЛГ та ФСГ), котрі стимулюють секрецію статевих стероїдів (естрогенів та прогестерону) в гонадах [6, 30, 57].

На теперішній час синтезовано більше 2000 аГнРГ та є більше 12 відомих комерційних препаратів. Синтетичні аналоги гонадотропін-релізинг гормону (ГнРГ) мають схожу структуру та фармакокінетичні властивості, але їм характерна більша метаболічна стабільність та біологічна активність порівняно з природнім гормоном. Час їх напіввиведення становить від 90 до 120 хвилин, а здатність стимулювати гіпофізом секрецію гонадотропінів в десятки разів вища, ніж у ГнРГ.

Аналоги ГнРГ мають різні способи введення, для чого розроблені відповідні форми препаратів. Наприклад, бусереліну ацетат та нафареліну ацетат застосовують у формі спрею для інтраназального введення. Пролонговані форми є найбільш зручними для довготривалого надходження препарату. Наразі виділяють депо-форми (трипторелін, лейпрорелін) та імпланти (гозереліну ацетат) [3, 30, 53].

Можливе використання різних препаратів аГнРГ (бусерелін, трипторелін) 1 раз в 28 днів тривалістю 4-6 курсів. Основний механізм дії препаратів базується на тому, що активна речовина міститься в мікросферах розміром від 30 до 150

мкм з різним часом розчинення. Після ін'єкції препарату починається поступове виділення аГнРГ з поверхні мікросфер, що впродовж перших двох діб, викликає стимуляцію синтезу гонадотропінів а потім десенситизацію гіпофіза та блокаду гіпофізарно-гонадної осі. В подальшому відбувається процес біодеградації мікросфер в тканинах, повільне виділення аГнРГ (до 28 днів), підтримуючи необхідну для десенситизації концентрацію препарату в крові [26, 30, 53].

Механізм дії аГнРГ базується на тому, що після зв'язування аналогів гонадотропін-рилізінг гормону з рецепторами на поверхні гонадотропних клітин відбувається інтенсивне виділення ЛГ та ФСГ та посилення синтезу естрадіолу в яєчниках. Тривалий вплив аналогів гонадотропін-рилізінг гормону на гіпофіз впродовж декількох годин викликає десенситизацію клітин гіпофіза, швидке зменшення інтенсивності секреції та біосинтезу гонадотропінів, особливо лютеїнізуючого гормону. В такому стані гонадотропні клітини можуть перебувати до тих пір, поки продовжується вплив високих доз агоністів на гіпофіз. Це спричинює прогресивне зниження концентрації естрогенів до рівня характерного для постменопаузи. Рівень тестостерону, андростендіону, пролактину знижується відповідно до концентрації лютеїнізуючого гормону. Даний феномен називається «медикаментозна кастрація» [30].

Для агоністів ГнРГ позитивним фактором є відсутність впливу систему гемостазу, жировий та вуглеводний обмін. Менструальний цикл відновлюється через 2-3 місяці після останньої ін'єкції та супроводжується абсолютним відновленням овуляторного циклу. Характерними небажаними ефектами тривалого застосування агоністів ГнРГ можуть бути вазомоторні розлади, остеопороз, порушення психологічного статусу, дерматологічні реакції, вагінальні кровотечі. Окрім можливих побічних впливів даної групи препаратів слід також відзначити їх високу вартість, що безумовно впливає на вибір терапевтичної стратегії [3, 8, 39].

Дослідження вітчизняних та зарубіжних науковців вказують на досить високий показник неефективності гормонотерапії гіперпластичних процесів ендометрія, що призводить до рецидивуючого перебігу останніх. Саме ця

обставина стимулює подальший пошук нових патогенетичних механізмів розвитку процесу та розвиток нових патогенетично обґрунтованих підходів до її корекції. Неефективність гормонального лікування може бути пов'язана з наявністю супутніх гінекологічних захворювань.

У випадках неефективної гормональної терапії, або при наявних протипоказаннях для її проведення, при рецидивуючому перебігу ГПЕ методом вибору є хірургічне лікування [3, 10, 23, 39, 50].



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У відповідності до поставлених завдань нами був розроблений дизайн дослідження, який включав два основних етапи. На першому етапі проводився аналіз медичної документації обстеження та лікування 153 жінок репродуктивного віку зі встановленим діагнозом ПГЕБА.

Метою даного етапу був аналіз факторів ризику розвитку ПГЕБА у жінок репродуктивного віку, проведення порівняльного аналізу між групою з наявністю рецидиву та групою з безрецидивним перебігом хвороби з метою визначення прогностично значущих патоморфологічних та імуногістохімічних критеріїв прогнозу розвитку рецидиву ПГЕБА, а також розробки індивідуалізованого патогентично обрнтованого лікування.

Другий етап включав в себе проведення клінічного дослідження лікування 184 жінок з ПГЕБА, метою якого була розробка та втілення персоналізованого лікування ПГЕБА з урахуванням критеріїв прогнозу розвитку рецидиву, рецептивності ендометрія, особливостей стану про- та антиапоптичних систем, рівня експресії клітин внутрішньотканинної APUD-системи, проліферативного потенціалу.

На першому етапі в дослідження було включено 153 пацієнтки з встановленим діагнозом проста гіперплазія ендометрія без атипії у віці від 18 до 45 років, які проходили лікування в Центрі жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія».

З метою проведення клініко-статистичного аналізу на першому етапі нами сформовано три групи хворих:

- 1 група – 82 (53,5%) жінки з безрецидивним перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії.
- 2 група – 71( 46,4%) пацієнтка з рецидивом простої гіперплазії ендометрія без атипії.

Контрольну групу склали 30 жінок репродуктивного віку, яким проводилося щорічне диспансерне обстеження.

Метою даного етапу було аналіз факторів ризику розвитку ПГЕБА в репродуктивному віці, проведення порівняльного аналізу між групою з наявністю рецидиву та групою з безрецидивним перебігом хвороби з метою визначення прогностично значущих патоморфологічних та імуногістохімічних критеріїв прогнозу розвитку рецидиву ПГЕБА, а також розробки індивідуалізованого патогентично обрнтованого лікування.

При проведенні аналізу патоморфологічних особливостей та стану імуногістохімічного профілю ендометрія в групах дослідження, групу порівняння (контрольну групу) склали 30 пацієток, яким проводилася планова діагностична гістероскопія з біопсією ендометрія перед підготовкою до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) стосовно чоловічого фактору неплідності.

Другий етап включав в себе проведення клінічного дослідження лікування 184 жінок з ПГЕБА, метою якого розробка та втілення персоналізованого лікування ПГЕБА з урахуванням критеріїв прогнозу розвитку рецидиву, рецептивності ендометрія, особливостей стану про- та антиапоптичних систем, рівня експресії клітин внутрішньо тканинної APUD-системи, проліферативного потенціалу.

Основною метою другого етапу було розробка та втілення індивідуальної лікувальної програми хворих з простою гіперплазією ендометрія яка була розроблена з урахуванням особливостей рецептивності ендометрія, та внутришньотканинної APUD-системи, стану про- та антиапоптичних систем.

Згідно мети нашого дослідження пацієнти з ПГЕБА були розподілені на дві групи: I група – 72 жінки з ПГЕБА яким після оперативного лікування (гістероскопія) терапію проводили згідно протоколу МОЗ, але без визначення ІГХ профілю ендометрія, хворі отримували дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців.

Другу групу склали 112 пацієток з ПГЕБА яким після оперативного лікування (гістероскопія) проводилась індивідуалізоване лікування з урахуванням

стану рецепторних систем (ER, RP), стану про- та антиапоптичних систем (BCL-2, BAX) та внутрішньотканинної APUD-системи (ЕС-клітини). Згідно плану дослідження група № II була розподілена на 3 підгрупи .

Критеріями формування підгруп II А та II В були наступні данні ІГХ профілю: - рівень рецептивності до прогестерону - більше 120 балів згідно шкали HISTOScore; - рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 – менше -1,1 балів; - рівень проапоптичного фактору BAX – більше 0,7 балів; - рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – менше 5 клітини в полі зору.

Підгрупа II А – 42 (22,8%) спостережень отримувала дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців. Підгрупу II В склали 31(16,8%) пацієнтка, яким після встановлення діагнозу ПГЕБА та визначення імуногістохімічного профілю ендометрія була введена ЛНГ-ВМС 52 мг .

Критеріями формування підгрупи II С були наступні данні ІГХ профілю: - низький рівень рецептивності до прогестерону - менше 120 балів згідно шкали HISTOScore; - високий рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 - більше 1,1 балів; - низький рівень проапоптичного фактору BAX – менше 0,7 балів; -високий рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – більше 5 клітини в полі зору.

Підгрупі II С 39 (21,1%) жінок, поетапно призначався Трипторелін впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг строком на 5 років.

Трипторелін вводився внутрішньом'язово в перші 5 днів циклу, далі введення проводилося з періодичністю 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців, після цього була введена ЛНГ-ВМС 52 мг в відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996 р.

Ефективність лікування оцінювалася шляхом транспіхвового сканування органів малого тазу через 6, 12, 18 та 24 місяці після лікування та за результатами патоморфологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих шляхом пайпель-аспірації вмісту порожнини матки та фракційного вишкрібання порожнини матки та слизової оболонки цервікального каналу під гістероскопічним контролем за показаннями.

Застосовані у роботі методи дослідження, які характеризують основні принципи обстеження хворих та оцінку ефективності лікування, представлені у таблицях (2.1, 2.2.)

Таблиця 2.1

**Використані методи обстеження пацієнок з ПГЕБА.**

<b>№</b>	<b>Методи дослідження</b>
<b>1</b>	<b><i>Аналіз 153 медичних карт стаціонарних хворих.</i></b>
<b>2</b>	<b><i>Загальноклінічні методи дослідження:</i></b> 1) скарги 2) анамнез 3) об'єктивне дослідження
<b>3</b>	<b><i>Лабораторні методи дослідження</i></b> <b><i>I. Загальноклінічні дослідження:</i></b> 1) Загальний аналіз крові. 2) Загальний аналіз сечі <b><i>II. Біохімічні методи дослідження:</i></b> 1) визначення білка та білкових фракцій 2) Визначення загального та прямого білірубіну, АлАТ, АсАТ. 3) Визначення рівня глюкози. 4) проведення перорального тесту толерантності до глюкози. 5) дослідження ліпідного спектру крові.
<b>4</b>	<b><i>Радіоімунологічне дослідження плазми крові</i></b>

Таблиця 2.1 (продовження)

<b>№</b>	<b>Методи дослідження</b>
<b>5</b>	<p><b>Бактеріологічні та вірусологічні методи:</b></p> <p>1) імерсійна мікроскопія виділень з піхви та цервікального каналу.</p> <p>2) бактеріологічний посів аспірату з порожнини матки, цервікального каналу та піхви з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків.</p> <p>3) метод полімеразної ланцюгової реакції</p>
<b>6</b>	<p><b>Ультразвукове дослідження</b> органів малого тазу.</p>
<b>7</b>	<p><b>Ендоскопічні методи дослідження:</b></p> <p>Гістерорезектоскопія або проведення роздільного вишкрібання стінок цервікального каналу та слизової матки.</p> <p>Аспіраційна біопсія ендометрія.</p>
<b>8</b>	<p><b>Морфологічні методи дослідження:</b> Гістологічне дослідження резектатів та зішкрібів ендометрія та цервікального каналу.</p>
<b>9</b>	<p><b>Імуногістохімічні методи дослідження:</b></p> <p>1) дослідження експресії рецепторів до статевих стероїдних гормонів (ER-<math>\alpha</math>, PR)</p> <p>2) дослідження експресії маркерів клітинної проліферації (Ki-67), маркера плазмоклітинної інфільтрації CD138, фактору росту ендотелія судин - VEGF .</p> <p>3) дослідження експресії інгібітора апоптозу BCL-2 та індуктора апоптозу BAX та стану внутрішньотканинної APUD системи.</p>
<b>10</b>	<p><b>Цитологічні методи:</b> цитологічне дослідження мазків з екто- та ендоцервіксу</p>
<b>11</b>	<p><b>Рентгенологічні методи:</b> мамографія</p>
<b>12</b>	<p><b>Консультації суміжних фахівців:</b> ендокринолога, терапевта, кардіолога.</p>
<b>13</b>	<p><b>Статистичні методи дослідження</b></p>

Таблиця 2.2

**Оцінка локального статусу ендометрію у пацієнок з ПГЕБА**

№	Методи дослідження
1	<p><b>Бактеріологічні та вірусологічні методи:</b></p> <p>1) імерсійна мікроскопія виділень з піхви та і цервікального каналу.</p> <p>2) метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).</p> <p>3).бактеріологічний посів аспірату з порожнини матки, цервікального каналу та піхви з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків.</p>
2	<p><b>Ультразвукове дослідження органів малого тазу.</b></p>
3	<p><b>Ендоскопічні методи дослідження:</b></p> <p>Гістерорезектоскопія або проведення роздільного вишкрібання стінок цервікального каналу та слизової матки.</p> <p>Аспіраційна біопсія ендометрія.</p>
	<p><b>Морфологічні методи дослідження:</b></p> <p>Гістологічне дослідження резектатів та зішкрібів ендометрія та цервікального каналу.</p>
4	<p><b>Імуногістохімічні методи дослідження:</b></p> <p>1) дослідження експресії рецепторів до статевих стероїдних гормонів (ER-<math>\alpha</math>,PR)</p> <p>2) дослідження експресії маркерів клітинної проліферації (Ki-67), маркера плазмоклітинної інфільтрації CD138, фактору росту ендотелія судин - VEGF .</p> <p>3) дослідження експресії інгібітора апоптозу BCL-2 та індуктора апоптозу BAX та стану внутрішньотканинної APUD системи.</p>

### **Загальноклінічні методи дослідження.**

Першочерговим на першому етапі дослідження було здійснено вивчення анамнестичних даних, вивчалися гінекологічні захворювання та екстрагенітальна патологія, соціальний стан, напрямок професійної діяльності та виробничі шкідливості, шкідливі звички, наявність стресового фактору.

Вивчаючи дані анамнезу акцентували увагу на скаргах, спадковому анамнезі, преморбідному фоні, перенесених в дитинстві захворюваннях, соматичній та гінекологічній патології.

За наявності соматичних захворювань пацієнтки консультовані суміжними спеціалістами відповідного профілю.

Вивчення менструальної функції базувалося на таких показниках, як: (початок менструації, період становлення, загальна тривалість, інтенсивність менструальних виділень, регулярність менструального циклу, наявність больового синдрому).

Аналізуючи статеву функцію звертали увагу на період початку статевого життя, періодичність інтимних відносин, наявність або відсутність лібідо, відчуття задоволення під час статевого акту; при оцінці репродуктивної функції вивчалася загальна кількість вагітностей, перебіг пологів та післяпологового періоду, число самовільних викиднів та абортів, відсоток завмерлих вагітностей.

Аналізували дані частоти та структури гінекологічних захворювань, акцентувались на питанні діагностичних вишкрібань стінок порожнини матки та цервікального каналу в анамнезі (їх кількості, причинах, результатах гістологічних досліджень та методах лікування).

При виконанні об'єктивного огляду звертали увагу на особливості статури. Оцінювалися антропометричні дані (зріст, вага, індекс маси тіла, об'єм талії та стегон, відношення об'єму талії до стегон). Індекс маси тіла (ІМТ) – найбільш інтегративний показник, який демонструє стан метаболічних процесів в організмі, дозволяє визначити тип статури, наявність та ступінь ожиріння. Визначається за формулою Брея-Кетле:  $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2$ . Оцінювання ІМТ виконувалося відповідно до клінічних рекомендацій: нормою вважається ІМТ у

межах 18,6-24,9.  $IMT \leq 18,5$  трактується, як недостатня маса тіла. Надлишковою вважають масу тіла при  $IMT$  від 25 до 29,9. Ожирінням вважається стан при  $IMT \geq 30,0$  при цьому, в межах 30,0-34,9 – ожиріння I ступеня, у випадках коли  $IMT$  від 35 до 39,9 – ожиріння II ступеня, та при  $IMT \geq 40$  – ожиріння III ступеня.

#### **Лабораторні методи дослідження.**

Пацієнткам було проведено загальні клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові виконувався автоматично на гематологічному аналізаторі Sysmex XN-550 (Японія); загальний аналіз сечі був проведений шляхом уніфікованої методики з використанням тест смужок Dekarphan, аналіз сечового осаду проводили шляхом мікроскопії.

Жінкам проводилося визначення наступних біохімічних показників у сироватці крові: вміст загального білка, загального та прямого білірубіну, активності лужної фосфатази, креатиніну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та сечовини. Вимірювання даних показників проводилося на біохімічному аналізаторі Roshe Cobas c311(Франція);

З метою визначення резистентності тканин до інсуліну, а також наявності та виразності гіперінсулінемії використовували пероральний тест толерантності до глюкози. Пацієнткам натще вимірювали рівень глюкози та інсуліну в сироватці крові, після чого проводили навантаження 75г глюкози. Далі з інтервалами 1 та 2 години визначали рівень глюкози та інсуліну у плазмі крові. Нормальним вважається вуглеводний обмін при концентрації глюкози у плазмі венозної крові натще  $< 6,7$  ммоль/л, та -  $< 7,8$  ммоль/л після навантаження. При вмісті глюкози натще менше  $6,7$  ммоль/л та після виконаного навантаження вище рівня  $7,8$  ммоль/л діагностують порушення толерантності до глюкози. Рівень глюкози плазми крові натще  $> 6,7$  ммоль/л та показник  $> 11,1$  ммоль/л після двох годин від проведеного навантаження вказує на захворювання цукровим діабетом.

Значну увагу приділяли вивченню ліпідного спектру крові. Кров для дослідження забирали натще через 12 годин після прийому їжі. Сироватку крові відокремлювали шляхом центрифугування не пізніше ніж через 2 годин після взяття крові. Визначали рівень загального холестерину, атерогенних і



антиатерогенних фракцій. Визначення зазначених показників проводилося на апараті Roshe Cobas c 311(Франція); із застосуванням спеціальних стандартних методик.

Здійснювали дослідження метаболічного синдрому, основним критерієм якого була наявність центрального типу ожиріння – об'єм талії був більше 80 см у жінок. Додатковими критеріями були: рівень АТ більше 140/90 мм рт.ст., підвищення рівня тригліцеридів ( $\geq 1,7$  ммоль/л), зниження рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності ( $< 1,2$  ммоль/л), підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності  $> 3,0$  ммоль/л, порушена толерантність до глюкози, підвищений рівень глюкози плазми через 2 години після навантаження  $\geq 7.8$  та  $< 11.1$  ммоль/л, за умови, що рівень глюкози плазми натще становить менше 7.0 ммоль/л. Підвищений рівень глюкози плазми натще  $\geq 6.1$  та  $< 7.0$  ммоль/л.

#### **Радіоімунологічне дослідження плазми крові**

Визначення рівня естрадіолу, лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормонів, прогестерону у плазмі крові проводилося уніфікованим імуноферментним методом на апараті Roshe cobas e 411(Франція). Чутливість методу становить 0,2 мЕ/мл для фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, 20 пг/мл - для естрадіолу та прогестерону. Забір крові здійснювався з ліктьової вени в об'ємі 2-5 мл натщесерце на 3-5 та 21 день циклу при збереженому менструальному ритмі. При порушеному менструальному циклі – одноразово.

#### **Бактеріологічні та вірусологічні методи дослідження**

Верифікація інфікування статевих органів проводилася на підставі комплексного мікробіологічного дослідження, що включає культуральне дослідження з визначенням кількісного та видового складу мікроорганізмів виділень з цервікального каналу і піхви, а також матеріалу, отриманого шляхом аспіраційної біопсії ендометрію.

Мікроскопічне дослідження виділень з піхви та цервікального каналу було проведено шляхом фарбування мазків за Грамом. Ступінь вираженості лейкоцитів

оцінювали, як значну при кількості понад 50 у полі зору, помірну – від 20 до 50 лейкоцитів у полі зору; у межах норми – від 1 до 20 лейкоцитів в полі зору.

Бактеріологічний метод базується на якісному та кількісному виділенні та ідентифікації мікроорганізмів з метою визначення їх чутливості до антибіотиків. Дослідження чутливості до антибіотиків використовували диско-дифузний метод, який заснований на посіві досліджуваного біоматеріалу на живильні середовища. Таким чином виділяють бактерії, гриби, мікоплазму, уреоплазму; а також визначають чутливість мікроорганізму до антибактеріальних препаратів та концентрацію мікроорганізму в отриманому середовищі. Діагностично значуща кількість мікроорганізмів, що виявляються цієї методикою, відповідає  $10^4$  КУО/мл і більше.

### **Метод полімеразної ланцюгової реакції.**

Метод полімеразної ланцюгової реакції – метод ампліфікації ДНК *in vitro*, при якому впродовж кількох годин можна виділити специфічний для певного патогену фрагмент ДНК та розмножити його у кількості, вищій початкового показника у 10 - 12 разів. В роботі використовувалися діагностичні сертифіковані набори та ампліфікатор «Real-time 7500- АССА».

### **Ультразвукове дослідження**

З функціональних методів використовували трансабдомінальне та транспіхвове сканування органів малого тазу, які проводилися в умовах Центру Ультразвукової діагностики КЛ «Феофанія» на апараті "Hitachi 900"(Японія з використанням конвексного датчика 3,5 МГц і високочастотного кавітального датчика з частотою 7,5 МГц.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводилося в стадію ранньої проліферації на 5-7 день менструального циклу (при збереженому менструальному циклі), при порушеному менструальному циклі – в будь-який день і передбачало: дослідження розмірів, положення, структури матки, визначення об'єму, структури ендометрія, ехогенності строми, стану фолікулярного апарату яєчників.

Для покращення акустичного контакту датчика зі скануючою поверхнею на шкіру живота наносили спеціальний гель. Трансабдомінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу проводилося з роздільною здатністю не менше 0,2 см. Діагностика починалася з поздовжнього сканування, та поетапного переміщення датчика на 1-1,5 см вправо та вліво від середньої лінії живота. При виконанні поперечного сканування, датчик послідовно переміщався через 1-1,5 см вгору від лона у напрямку до дна матки. При цьому визначали довжину, ширину, передньозадній розмір матки (табл. 2.3).

Для оцінки товщини ендометрія вимірювалися обидва його шари разом, тобто максимальна величина передньозаднього розміру М-ехо при поздовжньому скануванні (табл. 2.4).

Ехографічно гіперплазований ендометрій характеризується посиленням кровотоком при доплерометрії. На наявність атипової трансформації ендометрія можуть вказувати наступні критерії: контур слизової ендометрію горбистий, набуває клубочкової будови за рахунок появи множинних, неправильної форми, ехопозитивних включень високої щільності, котрі займають весь обсяг порожнини, або добре помітні на фоні звичайної гіперплазованої слизової середньої щільності у вигляді хаотично розташованих «плям». Товщина ендометрію коливається від 15 до 30 мм.

Таблиця 2.3

#### Розміри матки при УЗ-дослідженні

Показник	Величина (см)
Довжина	3,6.-5,9
Передньозадній розмір	2,8 – 4,2
Ширина	4,6 – 6,2

Таблиця 2.4

#### Ультразвукові критерії оцінки ендометрія

Показник	Величина (мм)
Початок першої фази циклу	5-7
Кінець першої фази циклу	9-12
Кінець другої фази циклу	10-14
Гіперплазія ендометрія	15-30

### **Ендоскопічні методи дослідження.**

Для отримання гістологічного матеріалу ендометрія проводили гістерорезектоскопію, або при неможливості її виконання роздільне вишкрібання стінок цервікального каналу та порожнини матки. У роботі використовували ендоскопічну апаратуру фірми "Olympus" (Японія). Операційний гістероскоп, складався з оптичної системи та тубуса з операційним каналом для введення інструментів, каналу для зрошення та аспірації рідини. Обстеження виконували під внутрішньовенною анестезією з розширенням цервікального каналу розширювачами Гегара до №10,5.

Як контрастне середовище застосовували стерильний 0,9% розчин натрію хлориду. Оцінювання ендоскопічної картини слизової оболонки матки проводилося з урахуванням таких критеріїв, як: характер поверхні слизової оболонки матки, висота функціонального шару ендометрія, стан трубчастих залоз ендометрія, судин слизової оболонки та усть маткових труб.

Проста гіперплазія ендометрію при виконанні гістерорезектоскопії характеризується: нерівною поверхнею слизової матки, має складкоподібний вигляд, рожевий колір, в поодиноких випадках характерне червоне забарвлення ендометрія. Товщина ендометрія змінюється від 10 до 18 мм. Визначаються залози, з рівномірним розміщенням проток. Характерним є виразність судинного малюнку.

### **Рентгенологічні методи дослідження.**

Мамографія є високоінформативним та найбільш поширеним методом дослідження молочних залоз. Оглядова мамографія проводилася на 7-12 день менструального циклу на апараті Mammostat (Німеччина). На рентгенівській маммограмі досліджували шкіру, сосок, ареолу, преамарний простір, залозисту тканину та ретроамарний простір. Виконання мамографії дає змогу отримання поліпозиційного зображення органу, візуалізації утворень не доступних пальпації з різними проявами (у вигляді вузла, мікрокальцинатів, локальних структурних перебудов).

### **Цитологічні методи дослідження.**

Цитологічне дослідження матеріалу з екто- та ендocerвіксу проводилось в лабораторіях патологоанатомічного відділення КЛ «Феофанія». Для оцінки результатів цитологічного дослідження було використано: класифікацію Папаніколау та термінологічну систему Бетесда.

### **Морфологічні методи дослідження.**

Гістологічне дослідження матеріалу з екто- та ендocerвіксу проводилось в лабораторіях патологоанатомічного відділення КЛ «Феофанія».

Для виконання морфологічних досліджень матеріалом для дослідження стала тканина ендометрію, отримана при гістерорезектоскопії або роздільному діагностичному вишкрібанні стінок порожнини матки та цервікального каналу а також при аспіраційній біопсії ендометрія, виконаній за допомогою мануального вакуумного аспіратора IPAS - Ipas Easy Grip з атравматичними аспіраційними кюретками Ipas MVA Plus (MBA Плюс) та канюль для виробника Woman Care Global (США), через 12 місяців з метою оцінки ефективності протирецидивної терапії).



**Рис.2.1 Мануальна аспіраційна вакуумна система «Ipas MVA Plus» з канюлею для вакуумного аспіратора «IPAS - Ipas Easy Grip» від Woman Care Global (США).**

Першочергово при здійсненні даного дослідження тканина ендометрія впродовж доби піддавалася фіксації за допомогою 10% розчину нейтрального формаліну. Наступним етапом на приладі для виконання гістологічної проводки здійснювали обробку матеріалу, та його заливку в парафін. З отриманих парафінових блоків готували зрізи товщиною до п'яти мікрон, котрі фіксувалися на предметні скельця і впродовж дванадцяти годин піддавалися інкубуванню в термостаті при температурі 37° С. Далі матеріал проходив автоматизоване фарбування з використанням гемоксиліну - еозину та накривання покривним скельцем.

Імуногістохімічні дослідження були виконані у відділенні патоморфології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС (керівник д.мед.н., професор Роша Л.Г.). Матеріал для імуногістохімічних досліджень проходив процес фіксації в 10% розчині формаліну впродовж доби та заливку парафіном. Виготовляли додатково шість гістологічних зрізів товщиною до 4 мкм, з наступним їх нанесенням на адгезивне скло та висушуванням впродовж вісімнадцяти годин при температурі 37°С. Антигенну активність відновлювали впродовж двадцяти хвилин за допомогою апарату PTLink в цитратному буфері рН 6,0, з наступним перенесенням до вологої камери та виконанням інкубування впродовж 20 хвилин з 3% розчином пероксидом гідрогену.

Імуногістохімічну реакцію проводили за допомогою пероксидазного методу DAKO LSAB + kit. З метою пригнічення ендогенної активності, зрізи інкубували з 3% розчином пероксиду гідрогену, з наступним промиванням та обробкою первинною сироваткою. Наступним етапом зрізи ретельно промивали в розчині PBS і інкубували з вторинними антитілами, котрі з'єднуються з первинними.

Наступним етапом було проведення промивання та інкубування із стрептовідином. Від моменту припинення реакції, зразки піддавалися процесу промивання та зафарбовування хромогенним розчином 3,3 – діамінобензидину, що викликає зафарбовування тканинних антигенів в точках їх локалізування в коричневий колір та дає змогу для проведення їх дослідження за допомогою методу світлової мікроскопії.

В подальшому з метою демаскування було здійснено процес нагрівання матеріалу, який був локалізований на штативі, з наступним переміщенням до скляного контейнера з цитратним буфером. Процес нагрівання здійснювався за допомогою мікрохвильової печі SAMSUNG M 745xm735r. Після закінчення даного етапу для повноцінного покриття зразків розчином, додавали дистильовану воду з подальшим нагріванням тривалістю до 7-8 хвилин при 640 Вт. Скляний посуд з розміщеними в ньому скельцями залишали в мікрохвильовій печі на 10 хвилин, та на такий самий час при кімнатній температурі.

Первинними імунними сироватками для проведення імуногістохімічного дослідження ендометрія були:

- мишачі моноклональні антитіла до естрогенових (клон 1d5; "Dako", USA) і прогестеронових рецепторів (клон 1A6; "Dako", USA);
- мишачі моноклональні антитіла до BCL - 2 (клон 124; "Dako", USA);
- кролячі поліклональні антитіла до Ki-67 (клон MIB-1, Dako", USA);
- CD138 - маркер плазматичних клітин ("Dako", USA);
- мишачі моноклональні антитіла до BAX (клон DO - 7; "Dako", USA);
- мишачі моноклональні антитіла до EC клітин (клон DO-EC; "Dako", USA);
- VEGF – судинний ендотеліальний фактор ("Dako", USA);

Контрольний зріз проходив процес обробки, відповідною неімунною сироваткою.

Імуногістохімічне дослідження включало в себе наступні етапи:

Першим етапом було депарафінування типовим методом та прогрівання зрізів в мікрохвильовій печі. Далі здійснювали промивання в дистильованій воді скелець впродовж 2 хвилин та занурювали в PBS розчин тривалістю на 5 хвилин. Обсушували, наносили краплю 3% перекисиду гідрогену на кожен зразок та виконували інкубування тривалістю до десяти хвилин при кімнатній температурі.

Наступним етапом було промивання зрізів розчином PBS впродовж п'яти хвилин, обсушування, нанесення певної імунної сироватки на кожен зріз.

Інкубація з первинними сироватками виконувалася у спеціальній камері, за температури 4° С загальною тривалістю до 18 годин, з наступним промиванням зрізів розчином PBS, обсушуванням, нанесенням вторинних антитіл та виконанням інкубування впродовж однієї години при кімнатній температурі.

Далі виконувалося змивання антитіл розчином PBS, процес обсушування та обробки з використанням стрептовідин-пероксидазного комплексу тривалістю до 25 хвилин, з наступним промиванням впродовж п'яти хвилин розчином PBS, обсушуванням та нанесенням розчину хромогену. Контроль зафарбування здійснювався за допомогою мікроскопа. Наявність специфічного фарбування досліджуваних зразків та його відсутність у контрольних зрізах дала змогу визначити позитивну реакцію з певною сироваткою. В подальшому зрізи промивали водою, зафарбовували гематоксиліном та зневоднювали. За допомогою методу гістологічного підрахунку «quickscore» визначали ступінь поширення імуногістохімічної мітки [198]:  $A \times B$ , де А – загальний відсоток позитивно зафарбованих клітин (шляхом підрахунку не менше ніж 1000 клітин в 10 полях зору), оцінюється за ступенями від 1 до 5 балів (1 = 0-20%; 2 = 21-40%; 3 = 41-60%; 4 = 61-80; 5 = 81-100%), В - інтенсивність зафарбовування (1 - слабка, 2 - помірна, 3 - висока). Індекс мітки ( $M \pm t$ ) виділяють низький (1-5 балів), середній (6 -10), високий (11 - 15).

#### **Статистичні методи.**

Статистичні дані визначалися за допомогою таблиць Microsoft Excel та прикладним програмам Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. В якості критичного рівня достовірності нульової гіпотези використовували  $p < 0,05$  (95%-й рівень значимості).

Вивчаючи кількісні параметри були визначені: середнє ( $M$ ), медіана ( $Me$ ), 95% довірчий інтервал, стандартне відхилення ( $\sigma$ ), середня похибка вибірки ( $m$ ). Для якісних даних використовувалася частота (%).

Досліджуючи відмінності значень кількісних ознак було використано точний непараметричний тест Фішера. Також було визначено достовірність відмінностей у порівнюваних середніх значеннях за параметричним тестом Стьюдента.



Ряд досліджуваних показників відноситься до номінальних характеристик. Для виявлення різниці значень таких ознак у різних груп пацієнтів в якості показника близькості спорідненості використовувалися критерії  $\chi^2$ -Пірсона. Також в результатах ряду статистичних досліджень були визначені показники, що вказують на достовірність відмінностей між групами ( $\omega$ ),  $p < 0,05$ , та відношення шансів (OR).

З метою здійснення порівняльного аналізу серед представниць основних та контрольної груп, застосовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Достовірними вважалися різниці при рівні значимості 5% ( $p < 0,05$ ).

Автор самостійно аналізувала захворювання, вивчала результати консервативної терапії та здійсненого оперативного лікування за період спостереження. Займалася обстеженням хворих основної та контрольної груп, самостійно здійснювала оперативні втручання.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко Ю.В., Ганущак А.В., Диндар О.А. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць асоціації акушерів - гінекологів України. 2018; 2: 25- 29. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172824](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172824)

2. Benyuk V, Goncharenko V, Kravchenko Yu. Patogenetic grounding of the non-cancerous uterine pathology phase therapy among reproductive age women. Одеський медичний журнал. 2018;2(166): С15-19. <http://journal.odmu.edu.ua/?p=5097>

3. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;46:6-11. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219458](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219458)

4. Beniuk VO, Ginzburg VH, Govsieiev D.O, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Kravchenko YV, Luchko AS. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relaps in premenopausal women. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2(58):63-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72>

### Розділ 3

## КЛІНІКО - СТАТИСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ

Згідно поставленої мети на першому етапі дослідження було проведено аналіз 153 медичних карт стаціонарних хворих з простою гіперплазією ендометрія без атипії. Згідно дизайну дослідження хворі були поділені на 3 групи. 1 групу – 82 спостереження склали жінки з відсутністю рецидиву після комплексного лікування, в 2 групу було включено пацієнток з рецидивуючими випадками ПГЕБА. До контрольної групи увійшли 30 жінок репродуктивного віку, яким проводився щорічний диспансерний нагляд.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що вік пацієнток 1 групи коливався від 21 до 42 років, в середньому  $34,6 \pm 4,8$ , даний показник серед жінок другої групи коливався від 24-44 років а середній показник склав  $39,3 \pm 4,5$ .



**Рис.3.1 Соціальний стан пацієнток репродуктивного віку з ПГЕБА.**

**А.- 1 група, Б.- 2 група**

Вивчення впливу соціального стану на розвиток та рецидивування доброякісних гіперпластичних процесів в ендометрії у пацієнток демонструє, що

найбільший відсоток хворих з ПГЕБА спостерігали у державних службовців, працівників дошкільних та вищих навчальних закладів, а також у офісних працівників умови праці яких супроводжувалися інтелектуально-розумовим та психо-емоційним перенапруженням: 1 група 65,5%, 2 – група 59,1% жінок (рис. 3.1).

Наступну групу склали пацієнтки, які працюють на промислових виробництвах: – 1 група 19,4%, 2 група 22,5%. Аналіз групи демонструє подібність розподілу хворих за категоріями. Таким чином характер впливу соціальних факторів показує односпрямовану тенденцію в розподілі хворих групи дослідження (1, 2 групи), а саме вказує на високий відсоток хворих з психоемоційними та інтелектуально-розумовими перенавантаженнями.

Дослідження менструальної функції вказало на ранній початок менархе (до 12 років), як у першій так і в другій групі хворих відповідно по відношенню до контрольної групи. Менархе пізніше 14 років спостерігали у 14 (17,1%) пацієнток першої та 15 (21,1%) другої групи відповідно, що значно відрізнялося від показників контрольної групи 2(6,6%) жінок (табл. 3.1).

Також, нами було встановлено, що у пацієнток досліджуваних груп спостерігали тривале становлення менструального циклу в порівнянні з контрольною групою. Так, показник встановлення менструальної функції більше двох років реєстрували в 1 групі у 38 (46,3%) жінок, в 2 групі 34 (47,8%), що суттєво відрізнялося від контрольної групи 3 (10%), ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи менструальну функцію, були виявленні основні види її порушення у пацієнток першої та другої груп, такі як менорагії та ациклічні маткові кровотечі на фоні затримки менструації (табл. 3.1).

Проводячи аналіз репродуктивного анамнезу було встановлено зв'язок між числом пологів та дебютом гіперпластичного процесу ендометрія. Вивчення структури абортів у жінок з ПГЕБА виявило високу частоту внутрішньоматкової агресії (медичні аборти, викидні), що призводять до ураження ендометрія (табл. 3.2).

Показник середньої кількості пологів серед пацієнток контрольної групи склав  $2,3 \pm 0,09$ , що є достовірно вищим порівняно з показниками жінок з груп дослідження, де середній показник був  $1,6 \pm 0,05$  в 1 групі та  $1,5 \pm 0,08$  в 2 групі.

**Табл.3.1.**

**Менструальна функція у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА абс.ч. %**

Менструальна функція	1 група (n=82)	2 група (n=71)	Контрольна група(n=30)
Menarche до 12 років	8 (9,7%)*	6(8,4%)*	1(3,3%)
Menarche після 14 років	14 (17,1%)*	15 (21,1%)*	2 ( 6,6%)
Тривалість становлення менструального циклу:			
– до одного року	9 10,9%)*	8 (11,2%)*	12 (40 %)
– до двох років	35 (42,6%)	29 (40,8%)	17 (56,6%)
– більше двох років	38 (46,3%)*	34 (47,8%)*	3 (10 %)
Менорагія	49 (59,7%)*	43 (60,5 %)*	-
Ациклічні маткові кровотечі з порушенням менструального циклу	23 (28,1%)*	22 (30,9%)*	-
Міжменструальні кров'яністі виділення	37 (45,1%)*	48 (67,6%)*	-
Скарг не мали	4 (4,8%)*	2 (2,8%)* ω	-

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

ω – різниця показників достовірна між групами 1 та 2,  $p < 0,05$

Зворотня тенденція спостерігалася по показнику кількості медичних абортів в анамнезі. Так, даний показник в 2 групі становив  $2,7 \pm 0,06$ , в першій групі  $2,1 \pm 0,07$ , тоді як в контрольній групі -  $1,7 \pm 0,09$  випадків.

Таким чином, у пацієнток обох груп спостерігали високу частоту абортів та зменшений показник кількості пологів, в порівнянні з контрольною групою, що може бути фактором ризику розвитку ГПЕ.

Наявність ектопічної вагітності в анамнезі відмічено у 5 (6,1%) хворих першої групи та 4 (5,6%) у жінок другої групи, що не має статистичної різниці ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.2

## Репродуктивний анамнез обстежених жінок з ПГЕБА, абс.ч.%

Репродуктивний анамнез	Групи обстежених		
	1 група (n=82)	2 група (n=71)	Контрольна група(n=30)
Не було пологів	2 (2,4%)	1 (1,4%)	1(3,3%)
1	42 (51,2%)	32 (45,4%)	12 (40,1%)
2	31 (38,8%)	23 (32,3%)	14 (46,6%)
3 та більше пологів	7 (8,5%)	5 (7,4%)	3 (10%)
Кількість пологів в групі на 1 жінку	1,6±0,06*	1,5±0,08*	2,3±0,09
Число переривань вагітностей в групі на 1 жінку	2,1±0,07*	2,7 ±0,06*	1,7±0,09
Ектопічна вагітність	5 (6,1%)	4 (5,6%)	-

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Для пацієнок з безрецидивним та рецидивуючим перебігом гіперпластичного процесу ендометрія характерні певні особливості перебігу вагітності порівнянно з контрольною групою (табл. 3.3). Зокрема, для жінок групи 1 та 2 характерна значна кількість випадків загрози переривання вагітності, мимовільних викиднів.

Таблиця 3.3

## Ускладнення перебігу гестаційного періоду та пологів, абс.ч.%

Ускладнення вагітностей та пологів	Групи обстежених		
	1 група (n=82)	2 група (n=71)	Контрольна група(n=30)
Загроза переривання вагітності	13 (15,8%)*	14 (19,7%)*	2 (6,6%)
Мимовільні викидні	8 (9,7%)*	6 (8,4%)	2 (6,6%)
Кесарів розтин	7 (8,5%)	5 (7,1%)	2 (6,6%)
Септичні захворювання в після пологів	4 (4,8%)	5 (7,1%)	2 (6,6%)

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

В результаті проведеного аналізу перебігу гестаційного періоду було встановлено, що найбільш поширеною патологією була загроза переривання вагітності 13 (15,8%) спостережень в першій групі, 14(19,7%) жінок в другій, в контрольній групі даний показник склав 2 (6,6%) спостереження, що може свідчити про фонові порушення гормонального гомеостазу, які мають вплив на перебіг вагітності.

На нашу думку значимим фактором, який впливає на розвиток та перебіг захворювання, вибір лікувальної тактики при ГПЕ є супутні та перенесені гінекологічні та соматичні захворювання.

Виконуючи аналіз структури гінекологічної патології було встановлено, що гіперпластичні процеси ендометрія найбільш часто поєднувалися з лейоміомою матки у 24,3% випадків пацієток 1 групи та 23,9 % жінок другої групи відповідно (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Структура гінекологічної патології  
жінок репродуктивного віку з ПГЕБА, абс.ч.%**

Захворювання	Групи обстежених		
	1 група (n =82)	2 група (n=71)	Контрольна група (n=30)
Лейоміома матки	20 (24,3%)*	17 (23,9%)*	4 (13,3%)
Аденоміоз	16 (19,5%)*	26 (36,6%)* ω	2 (6,6%)
Лейоміома матки та аденоміоз	8 (9,7%)*	11(15,4%)*	1 (3,3%)
Доброякісні новоутворення яєчників	10 (12,9%)*	11 (15,4%)*	1 (3,3%)
Доброякісна патологія шийки матки	38 (46,3%)*	42 (59,1%)*	11 (36,6%)
Хронічні запальні захворювання органів малого тазу	14 (17,1%)*	11(15,4%)*	3(10%)
Мастопатія			
Дифузна форма	19 (23,1%)*	17 (23,9%)*	3(10%)
Вузлова форма	5 (6,1%)*	4 (5,6%)*	-

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

ω – різниця показників достовірна між групами 1 та 2,  $p < 0,05$

Аденоміоз спостерігався у 19,5% жінок першої групи та 36,6% пацієнок другої групи ( $\omega$  – достовірність відмінностей між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$ , OR-2,4). Статистична різниця вказує на необхідність врахування даного факту, для індивідуалізації лікування даної категорії.

В більшості випадків ПГЕБА поєднується з фоновими захворюваннями шийки матки, у 38(46,3%) пацієнок першої групи та у 42(59,1%) жінок з другої групи.

Серед перенесених гінекологічних захворювань найбільш часто зустрічалися фонові захворювання шийки матки, а також хронічні запальні захворювання органів малого тазу.

Дисгормональні захворювання молочних залоз спостерігалися у хворих обох груп дослідження. Варто зазначити, що статистичної різниці між першою та другою групами пацієнок не встановлено, але в контрольній групі патологію молочних залоз реєстрували в 2 рази рідше, що вказує на певні односпрямовані порушення гормонального гомеостазу.

Вивчаючи екстрагенітальну патологію хворих констатували, що жінки основних груп мають низький показник здоров'я в порівнянні з контрольною групою (табл. 3.5).

Найбільш поширеними екстрагенітальними захворюванням у пацієнок першої та другої групи є захворювання гепато-біліарної системи, а саме хронічний холецисто-панкреатит спостерігався у 25(35,2%) жінок другої групи в порівнянні з 14(17,1%) пацієнок першої (достовірність відмінностей між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$ , OR-2,6) та 2(6,6%) контрольної груп ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу висока поширеність випадків варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Так, показник наявності даного захворювання першій групі склав 9(10,9%) в порівнянні з пацієнками другої групи 12(16,9%) та контрольною групою – 2 (6,6%) спостереження. Даний факт визначав необхідність індивідуалізації гормональної терапії.

Важливою частиною лікування ПГЕБА є лікування анемії. Найвищий показник анемізації хворих ми спостерігали в другій групі – 18 (25,3%) тоді, як в

першій групі цей показник склав 11(13,4%) спостереження відповідно, що визначало необхідність використання певних заходів в лікуванні даної категорії хворих ( $p < 0,05$ , OR-2,1).

Таблиця 3.5

**Структура екстрагенітальної патології у жінок  
репродуктивного віку з ПГЕБА абс.ч.%**

Екстрагенітальна патологія	Групи обстежених		
	1 група (n =82)	2 група (n=71)	Контрольна група(n=30)
Дитячі інфекційні захворювання	78 (95,1%)*	69 (97,1%)*	28(93,3%)
Анемія	11 (13,4%)	18 ( 25,3%) ω	-
Легкий ступінь	6 (7,3%)	10 (14,1%) ω	-
Середній ступінь	3 ( 3,6%)	4 (5,6%)	-
Тяжкий ступінь	2 (2,4%)	4 (5,6 %) ω	-
Захворювання ендокринної системи			
ЦД I тип	2 (2,4 %)	4 (5,6%) ω	-
ЦД II тип	3 (3,6%)	5 (7,1%)	-
Вузловий зоб	9 (10,9%)*	10 (14,1%)*	2 (7,1%)
Гіпотиреоз	5 (6,1%)	6 (8,4%)	-
Гіпертиреоз	1 (1,2%)	-	-
Серцево-судинні захворювання	9 (11,1%)*	10 (14,1%)*	1 (3,3%)
Гіпертонічна хвороба	1 (1,2%)	3 (4,2%)	-
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	9 (10,9%)*	12 (16,9%)*	2 (6,6%)
Захворювання ШКТ та гепатобіліарного комплексу:			
Хронічний гастрит	10 (12,1%)*	11 (15,4%)*	3 (10,1%)
Виразкова хвороба	3 (3,6%)	2 (2,8%)	1 (3,3%)
Жовчокам'яна хвороба	6(7,3%)	9 (12,6%)	-
Хр.холецисто-панкреатит	14 (17,1%)*	25 (35,2%)* ω	2 (6,6%)
Хронічний коліт	2 (2,4%)	3 (4,2%)	1(3,3%)
Респіраторні захворювання	4 (4,8%)	4 (5,6%)	1 (3,3%)
Захворювання сечовидільної системи	7 (8,5%)	8 (11,2%)	3 (10%)
Захворювання нервової системи	8 (9,7%)*	9 (12,6%)*	1 (3,3%)

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

ω – різниця показників достовірна між групами 1 та 2,  $p < 0,05$

Варто зазначити, що значну увагу ми приділили вивченню морфометричних показників у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія (табл. 3.6).



Дослідивши мофрометричні показники пацієток першої та другої груп, нами було встановлено, що нормальну масу тіла мали 28 (34,1%) жінок першої та 7 (9,8%) другої групи, надлишкова маса тіла визначалася у 22 (26,8%) пацієток першої та 18 (25,2%) хворих другої групи відповідно.

Таблиця 3.6

### Морфометричні критерії жінок репродуктивного віку з ПГЕБА.

Індекс маси тіла кг/м <sup>2</sup>	Групи обстежених хворих		
	1 група (n=82)	2 група (n=71)	Контрольна група (n=30)
До 18,5; недостатня маса тіла	2 (2,4%)	-	2 (6,6%)
18,5–24,9; норма	28 (34,1%)*	7 (9,8%)* ω	18 (60%)
25-29,9; надлишкова маса	22 (26,8%)	18 (25,2%)	7 (23,3%)
30-34,9; ожиріння I ст.	18 (21,9%)*	23 (32,4%)* ω	2 (6,6)
35-39,9; ожиріння II ст	8 (9,7%)*	14 (19,7%)* ω	1 (3,3%)
Більше 40; ожиріння III ст	3 (3,6%)*	9 (12,6%)* ω	-

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

ω – різниця показників достовірна між групами 1 та 2,  $p < 0,05$

Ожиріння першого ступеня реєстрували у 18(21,9%) пацієток першої групи, та значне переважання показників 23(32,4%) серед хворих 2 групи дослідження.

Ожиріння II ступеня визначено у 8 (9,7%) жінок 1 групи та у 14 (19,7%) пацієток 2 групи ( $p < 0,05$ , OR-2,4). Подібна тенденція спостерігалась при визначенні ожиріння III ступеня – 3 (3,6%) в першій групі та 9(12,6%) в другій відповідно ( $p < 0,05$ , OR-3,9).

Таким чином в 2 групі дослідження спостерігали статистично достовірне збільшення кількості жінок з ожирінням II, III ступеня, в порівнянні до показників пацієток 1 групи. Даний факт можна розцінювати, як предиктор рецидиву гіперпластичного процесу ендометрія.

Проведене дослідження дає змогу визначити клінічну характеристику жінок з ПГЕБА та встановити диспансерну групу підвищеного ризику розвитку ПГЕБА, в яку доцільно включити:

- жінок які мали раннє або пізнє menarche ( раннє menarche в першій групі у 9,7% жінок та 8,4% у пацієнток другої групи, пізнє menarche спостерігалось у 21,1% хворих 2 групи та 17,1% пацієнток 1 групи відповідно).
- пацієнтів з тривалим періодом становлення менструального циклу, більше 2 років (46,3% у пацієнток першої групи та 47,8% жінок 2 групи дослідження).
- жінок з наявністю 2 та більше медичних абортів в анамнезі.

Найчастіше у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА серед захворювань гепато-біліарного комплексу, реєстрували хронічний холецисто-панкреатит у 14 (17,1%) жінок першої групи та 23 (28,1%) хворих 2 групи, постгеморагічна анемія спостерігалась у 13,4 % хворих першої групи та 25,3% пацієнток 2 групи.

Порівняльний клініко-статистичний аналіз хворих з безрецидивним (1 група) та рецидивуючими (2 група) перебігом простої залозистої гіперплазії ендометрія вказав на певні особливості, а саме:

- у жінок з рецидивуючим перебігом ПГЕБА спостерігали більшу кількість абортів в анамнезі (2,1 – у хворих 1 групи, та 2,7 у хворих 2 групи).
- наявність супутнього аденоміозу у хворих 2 групи спостерігалась в 1,7 разів частіше ніж у хворих першої групи.
- постгеморагічна анемія у жінок безрецидивним перебігом ПГЕБА спостерігалась в 1,9 рази рідше, ніж у хворих з рецидивом ПГЕБА.

Дослідження морфометричних параметрів вказало, що в групі жінок з рецидивним перебігом ПГЕБА ожиріння 2 та 3 ступеня визначалось в 2 рази частіше ніж у пацієнток без рецидиву.

Отже, попередньо зазначені стани є преморбідними для даного патологічного процесу ендометрія та можуть бути предикторами розвитку ГПЕ, що дозволяє визначати групу підвищеного ризику та рецидиву для даної патології та застосовувати відповідні лікувально-діагностичні та персоналізовані лікувальні заходи.

#### **Матеріали даного розділу відображено в роботах:**

1.Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко Ю.В., Ганущак А.В., Диндар О.А. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник

наукових праць асоціації акушерів - гінекологів України. 2018; 2: 25- 29. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172824](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172824)

2. Нові критерії прогнозу розвитку рецидиву у жінок з гіпепластичними процесами ендометрію/ Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Кравченко Ю.В., Каленська О.В. // Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року», м.Київ, 17 вересня 2021 року. – с. 28-30.

3. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Нікі Абеді Астанег. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. DOI. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156>

4. Beniuk VO, Perepadia OV, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Kravchenko YuV. Identifying the predictors of recurrence of endometrium polyps in women of reproductive age. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 28-32 DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.7>

## РОЗДІЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ЖІНОК З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ БЕЗ АТИПІЇ ТА ЇХ АНАЛІЗ

#### **4.1 Аналіз ехографічних показників органів малого тазу у обстежених пацієнток**

Згідно мети дослідження нами обстежено 153 пацієнтки з ПГЕБА, яким проводили трансабдомінальну та транспіхвову ультрасонографію, при труднощах інтерпретації виконували 3D сканування та соноеластографічне дослідження. Особливу увагу приділено величині та структурі медіани М-ехо (табл. 4.1.1). Товщина ендометрію як в першій, так і в другій групах були співставними, показник вказував на наявність гіперплазії ендометрія. Особливий інтерес, на нашу думку, являла собою верифікація ультразвукових ознак між першою та другою групою з метою визначення прогностичних ультразвукових критеріїв розвитку рецидиву ГПЕ. Середня товщина ендометрія в 1 групі склала 18,3 мм, в 2 групі 17,6 мм, дані показники статистичної різниці між групами не мали ( $p \geq 0,05$ ). Показники розмірів матки (довжина ширина, передньо-задній розмір) статистичної різниці між групами не мали (табл. 4.1.1).

При виконанні ехографії відзначалося збільшення ехогенності і нерівномірний контур ендометрія, а також діагностувалася нерівномірна ехогенність субендометріальної зони міометрія у вигляді дифузно-вогнищевих і кістозних змін в обох групах в рівній статистичній значущості. Звертає на себе увагу той факт, що у 9 (10,9%) пацієнток 1-ї групи і в 11 (15,5%) другої групи були виявлені функціональні утворення діаметром від 3 см до 4,5 см, верифіковані як кісти яєчників.

Так, встановлено, що підвищену ехогенність ендометрія мали 61(74,6%) жінок 1 групи та 54 (76,1%) пацієнток 2 групи (табл. 4.1.1). Таким чином, дана діагностична ознака зустрічається у рівному відсотку в групах з рецидивом.

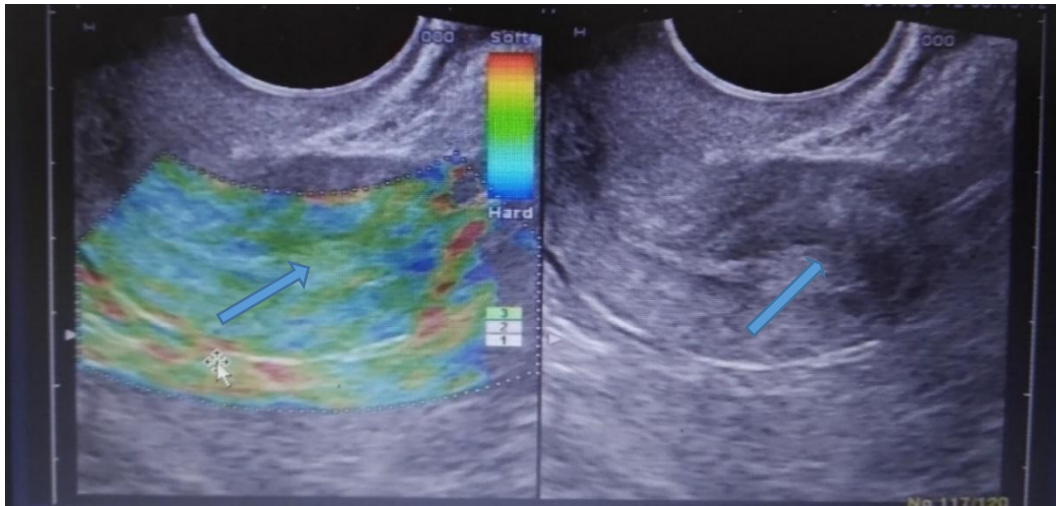
Подібна тенденція спостерігалася при визначенні неоднорідності структури ендометрія. Встановлено, що неоднорідність структури ендометрія в 1 групі склала 55 (67,4%), в 2 групі даний показник був - 51 (71,8%), статистичної різниці нами не встановило ( $p \geq 0,05$ ).

Таблиця 4.1.1

**Ультразвукові показники органів малого тазу  
у обстежених пацієнток з ПГЕБА абс.ч. (%)**

Параметри ультразвукової діагностики	1 група n=82	2 група n=71	$p \geq$
Довжина	64,16±5,24	67,61±5,19	$p \geq 0,05$
Ширина	57,19±3,12	56,64±2,45	
Передньо-задній розмір	54,15±1,28	56,45±3,15	
Товщина ендометрію, мм	18,32±3,41	17,60±4,41	$p \geq 0,05$
Підвищена ехогенність %	61 (74,6)	54 (76,1)	$p \geq 0,05$
Неоднорідна ехогенність ендометрію	55 (67,4)	51 (71,8)	$p \geq 0,05$
Нерівномірна ехогенність міометрію	49 (59,3)	38 (53,5)	$p \geq 0,05$
Рельєф порожнини матки	57 (69,3)	52 (73,5)	$p \geq 0,05$
Розширення вен міометрію та параметрію	33 (40,6)	27 (38,6)	$p \geq 0,05$
Зовнішній контур М-ехо нерівний	9 (10,6)	8 (11,1)	$p \geq 0,05$
Гіперехогенні вклучення	46 (56,6)	45 (61,5)	$p \geq 0,05$
V правого яєчника, см3	5,82±0,56	6,22±0,81	$p \geq 0,05$
Кільк. антр. фолл.	4,35±0,28	5,12±0,46	
V лівого яєчника, см3	5,92±0,36	6,12±0,56	$p \geq 0,05$
Кільк. антр. фолл.	4,09±0,29	4,97±0,29	
Ультразвукові ознаки наявності аденоміозу	19 (21,9%)	26 (36,6%)	$p \geq 0,05$

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

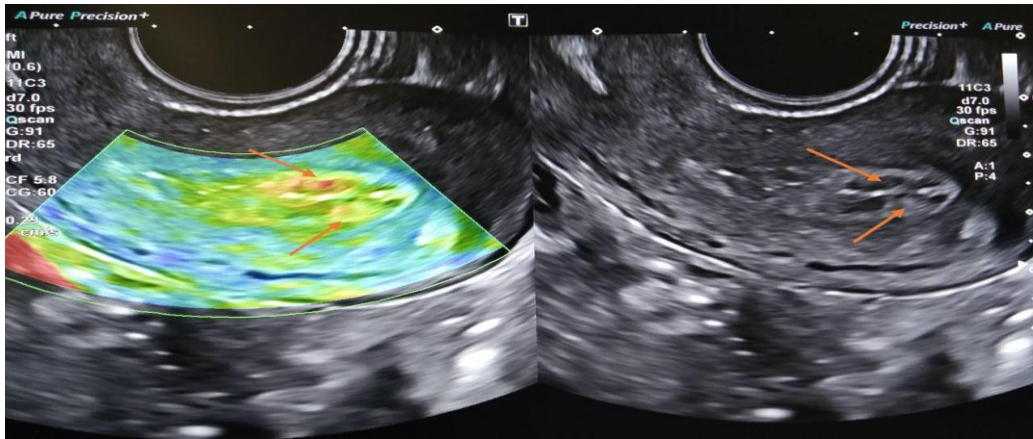


**Рис.4.1.1. Гіперплазія ендометрія при повздовжньому скануванні. Нерівність зовнішнього контуру М-ехо.**

Характер рельєфу порожнини матки був змінений у 57 (69,3%) пацієток 1 групи та у 52 (73,5%) пацієток 2 групи. Нерівність зовнішнього контуру М-ехо встановлено у 9 (10,6%) жінок 1 групи, у жінок 2 групи даний показник склав 8 (11,1%), що вказувало на відсутність статистичної різниці (рис. 4.1.1).

Ультразвукові параметри яєчників були співставними в обох групах ( $p \geq 0,05$ ), так об'єм правого яєчника дорівнював  $5,82 \pm 0,56$  у хворих 1 групи та  $6,22 \pm 0,8$  у жінок 2 групи, подібна тенденція спостерігалася при порівнянні об'єму лівого яєчника -  $5,92 \pm 0,36$  та  $6,12 \pm 0,56$  відповідно. Характерною особливістю жінок 2 групи є те, що аденоміоз спостерігався в 1,7 рази частіше ніж у пацієток 1 групи, що може вказувати на данну ознаку як предиктор рецидиву гіперпластичного процесу.

При виникненні труднощів верифікації патологічних утворень при трансвагінальному ультразвуковому скануванні додатково використовували режим соноеластографії. При проведенні соноеластографії гіперплазія ендометрія картувалась еластичним типом еластограми, зеленого кольору з множинними включеннями світло червоного кольору. При диференційній діагностиці гіперплазії ендометрія з поліпами ендометрія застосування соноеластографії дозволило чітко діагностувати поліпи як утворення підвищеної або зниженої щільності в залежності від гістологічної будови поліпу (рис. 4.1.1, 4.1.2).



**Рис. 4.1.2. Візуалізація ендометріального поліпу при транспіхвовій соноеластографії на фоні ПГЕБА**

Таким чином, проведені дослідження ультразвукових параметрів органів малого тазу у хворих з ПГЕБА продемонструвало наявність гіперпластичного процесу ендометрію у обстежених жінок, але статистичної різниці між групами з рецидивом гіперпластичного процесу (2 група) та безрецидивним перебігом (1 група) даної патології не визначило.

#### **4.2. Особливості біотопу піхви, мікробіологічна характеристика цервікального каналу та порожнини матки у жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії.**

Враховуючи, що однією з важливих патогенетичних ланок у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія є хронічний запальний процес одним з наших завдань стало дослідження особливостей біотопу піхви, визначення мікробіологічної характеристики цервікального каналу та порожнини матки у жінок з даною патологією.

Порушення механізмів місцевої резистентності сприяє персистенції мікробних агентів в ендометрії, та призводить до розвитку вторинних морфофункціональних змін ендометрія.

Відомо, що порушення біоценозу і бар'єрної функції піхви сприяють виникненню вагінітів і цервіцитів різної етіології, тому нами проведено аналіз біоценозу піхви у жінок з груп дослідження (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

## Мікроскопічна характеристика біоценозу піхви у жінок груп дослідження

Тип біотопу	Група №1 n=82	Група №2 n=71	Контрольна група n=30
Нормоценоз	23 (28,1%)	19 (26,0%)	11 (36,6%)
Проміжний тип	35 (42,2%)	31 (43,7%)	7 (53,3%)
Дисбіоз піхви	13 (15,8%)*	14 (19,9%)*	1 (3,3%)
Кольпіт	11 (13,4%)*	7 (9,7%)*	1 (3,3%)

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Аналіз отриманих даних показав, що в 1 групі у 23 (28,1%) жінок спостерігався нормоценоз, проміжний тип біоценозу визначений у 35 (44,2%) жінок, дисбіоз піхви встановлено у 13 (15,8%) пацієток, наявність кольпіту визначено у 11 (13,4%) хворих. В 2 групі жінок нормоценоз діагностований у 19 (26%) жінок, проміжний тип - у 31 (43,7%) випадків, дисбіоз - у 14 (19,9%) жінок, кольпіт спостерігався у 7 (9,7%) пацієток.

Звертає на себе увагу той факт, що відсоток виявлення дисбіозу піхви та кольпіту в 1 та 2 групі значно більший ніж в контрольній групі. З іншого боку, нормоценоз спостерігався в контрольній групі у 36,6% жінок, тоді як в першій групі у 28,1% та в другій у 26% пацієток. Порівняльний аналіз стану біоценозу піхви між першою та другою групою статистичної різниці не виявив. Наші мікробіологічні дослідження вказують, що при наявності порушень вагінального біотопу (дисбактеріоз, кольпіт) характерною була висока концентрація таких анаеробів, як *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium spp*, *Atopobium vaginae*. Дана категорія хворих отримувала відповідну терапію з подальшим контролем стану біоценозу піхви.



Таблиця 4.2.2

**Вірусно-бактеріальний вміст цервікального каналу  
при дослідженні ПЛР методом.**

<b>Мікроорганізми</b>	<b>Група №1 n=82</b>	<b>Група №2 n=71</b>	<b>Контрольна група n=30</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8 (9,3%)	6 (12,5%)	1 (3,3%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	12 (14,6%)*	10 (14,1%)*	2 (6,6%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	8 (9,3%)*	9 (12,6%)*	-
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	11(13,4%)*	14 (19,7%)*	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	1(1,4%)	-
<i>Papillomavirus</i> (високоонкогенні типи)	8 (9,3%)*	10 (14,0%)*	1 (3,3%)
<i>Papillomavirus</i> (низькоонкогенні типи)	7 (8,5%)	19 (12,6%)	-
<i>Herpes simplex virus I, II</i>	15 (18,2%)*	16 (22,5%)*	3 (9,9%)
<i>Cytomegalovirus</i>	3 (3,7%)	4(5,6%)	-

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Шийка матки є важливим природним бар'єром для висхідної інфекції, тому важливо було провести бактеріологічне дослідження цервікального каналу методом ПЛР та шляхом бактеріологічних посівів за допомогою аеробних та анаеробній технологій.

Як показали наші дослідження у 21 (70,0%) жінок контрольної групи визначали негативні результати по заданому спектру ПЛР, тоді як в першій групі у 56 (68,3%) та у другій у 51 (71,8%) жінки визначали позитивні результати, що вказує на високий інфекційний індекс.

З вірусних інфекцій найчастіше визначався вірус простого герпесу. Характерним було те, що він виявлявся у кожної п'ятої жінки 1 та 2 групи та в кожної десятої жінки контрольної групи, що обумовлено широкою поширеністю даного вірусу в популяції. В майже рівних відсотках між першою та другою групами спостерігали наявність *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, але в порівнянні з контрольною групою показники були вищі в 1,5-2 рази, що вказує на необхідність врахування інфекційного фактору в розвитку гіперпластичних процесів ендометрія (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.3

## Результати дослідження бактеріального вмісту цервікального каналу

	Група №1 n=82	Група №2 n=71	Контрольна група n=30
<b>Бактерії сімейства: <i>Staphylococcaceae</i>:</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprofiticus</i>	12(14,6%)*	8 (11,3%)*	2 (6,6)
<b>Бактерії сімейства: <i>Enterobacteriaceae</i>:</b> <i>Escherihia coli</i> <i>Proteus vulgaris</i>	11(13,4%)*	9 (12,6%)*	2, (6,6%)
<i>Corinebacterium spp.</i>	5 (6,1%)	7 (9,8)	-
<b>Бактерії сімейства: <i>Enterococcaceae</i>:</b> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 (12,1%)*	12(16,9%)*	2 (6,6%)
<i>C. albicans</i>	6 (7,3%)*	7 (9,8)	3 (9,9%)
<i>Prevotella spp</i>	11(13,4%)*	12 (16,9%)*	1 (3,3%)
<i>Veilonella spp</i>	8 (9,7%)	6 (8,4%)	-
<i>Porphyromonas spp.</i>	-	-	-
<i>Peptostreptococcus spp</i>	13 (15,8%)*	9 (12,6%)*	1 (3,3%)
<i>Atopobium vaginae</i>	3(3,6%)	4(5,7%)	-

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Аналіз бактеріального компоненту встановив високу частоту наявності як аеробних так і анаеробних бактерій у складі вірусно-бактеріальних асоціації. У вмісті цервікального каналу визначалися представники групи *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, а також анаероби *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Veilonella spp.*, *Peptostreptococcus spp.* (табл. 4.2.3).

Встановлено, що контамінація цервікального каналу у жінок першої та другої групи була достовірно більшою в порівнянні з контрольною групою. Так, бактерії групи *Staphylococcaceae* в 2 рази частіше виявлялися в першій та другій групах в порівнянні з контрольною групою. Подібна тенденція спостерігалася по визначенню бактерій груп *Enterobacteriaceae* та *Enterococcaceae*.

Застосування сучасних анаеробних технологій в визначенні анаеробних бактерій доповнило наші уявлення про склад біотопу цервікального каналу. Такі представники групи анаеробів як *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Veilonella spp.* спостерігалися у жінок контрольної групи в низькому

відсотку (3,3%), але в групах з ПГЕБА були присутні у 13,4% та 16,9% жінок відповідно. Проте, порівняльний аналіз між 1 та 2 групами статистично значущих розбіжностей не виявив (табл.4.2.3).

Важливою частиною нашого дослідження було визначення структури та рівня контамінації порожнини матки. Порівняльний аналіз показників інфікування матки та цервікального каналу вказує на подібний видовий характер вірусно-бактеріальних асоціацій. Для вмісту цервікального каналу характерною була наявність значної кількості збудників тоді, як при ураженні матки спостерігалась наявність не більше двох асоціацій. Більш того, наявність вірусного і/або бактеріального компонента визначалася лише у 47 (62,2%) жінок першої групи, та у 51 (70,8%) пацієток другої групи. В групі контролю виявлено 13,3 % пацієток з контамінацією порожнини матки - 4 спостереження.

Таблиця 4.2.4

**Вірусно-бактеріальний вміст порожнини матки  
за результатами обстеження методом ПЛР**

<b>Мікроорганізми</b>	<b>Група №1 n=82</b>	<b>Група №2 n=71</b>	<b>Контрольна група n=30</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3(3,6%)	4(5,6%)	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	4(4,8%)	3(4,2%)	1(3,3%)
<i>Mycoplasma genitalium</i>	5 (6,1%)	7 (9,8%)	-
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	4(4,8%)	5(7,1%)	-
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-	-
<i>Papillomavirus</i> (високоонкогенні типи)	8(9,3%)	6(14,0%)	-
<i>Papillomavirus</i> (низькоонкогенні типи)	8(9,6%)	19(8,4%)	-
<i>Herpes simplex virus I, II</i>	13 (15,8%)*	12 (16,9%)*	2(6,6%)
<i>Cytomegalovirus</i>	3 (3,6%)	3(4,2%)	-

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Звертає на себе увагу, що найчастіше в порожнині матки визначався вірус простого герпесу 13 (15,8%) пацієток першої групи та у 12 (16,9%) спостережень

другої групи, при цьому в контрольній групі лише у 2 (6,6%) жінок ми визначали наявність даного вірусу (табл.4.2.4).

Бактерії груп *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium* визначались в невеликому відсотку як в першій, так і в другій групах, що має односпрямовану тенденцію з дослідженням цервікального вмісту. Треба визначити той факт, що 16 (19,3%) хворих першої групи та 25(35,2%) другої групи мали *Papillomavirus* низько- та високоонкогенні штами, в контрольній групі даний вірус не визначався (табл.4.2.4)

Дослідження бактеріальної структури аспірату з порожнини матки продемонструвало домінування анаеробних бактерій груп *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Veilonella spp*. Проводячи паралелі з структурою мікробіологічного вмісту цервікального каналу, визначено зменшення відсотку хворих з контамінацією аеробами, відсоток наявності анаеробів зменшувався, але їх співвідношення мало односпрямовану тенденцію (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

**Бактеріологічне дослідження бактеріальної структури  
вмісту порожнини матки**

Мікроорганізми	Група №1 n=82	Група №2 n=71	Контрольна група n=30
<b>Бактерії сімейства: <i>Staphylococcaceae</i>:</b> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprofiticus</i>	1 (1,2%)*	2 (2,8%)*	-
<b>Бактерії сімейства: <i>Enterobacteriaceae</i>:</b> <i>Escherihia coli</i> <i>Proteus vulgaris</i>	-	-	-
<b><i>Corinebacterium spp.</i></b>	-	-	-
<b>Бактерії сімейства: <i>Enterococcaceae</i>:</b> <i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-
<i>Prevotella spp</i>	6 (4,8%)	4 (5,6%)	1 (3,3%)
<i>Veilonella spp</i>	4 (4,8%)*	3(4,2%)*	-
<i>Porphyromonas spp.</i>	-	1 (2,8%)*	-
<i>Peptostreptococcus spp</i>	5 (6,1%)*	4 (5,6%)*	-
<i>Atopobium vaginae</i>	-	-	-

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Таким чином, у 47 (62,2%) жінок першої групи, та у 51 (70,8%) пацієнток другої групи встановлено наявність хронічного вірусно-бактеріального ендометриту. В контрольній групі контамінація порожнини матки вірусно-бактеріальними асоціаціями встановлена у 4 (13,3%) пацієнток.

Проведення комплексного вірусно-бактеріального скринінгу показало, що 75,6% жінок першої та 76,1% пацієнток другої групи мають широкий спектр вірусно-бактеріальних асоціацій у цервікальному каналі, що створює передумови для інфікування порожнини матки патогенною та умовно патогенною флорою та вірусами.

Визначено, що 72,9% жінок першої та 76,1% пацієнток другої групи мають порушення біоценозу піхви, що потребує своєчасного виявлення та лікування.

#### **4.3 Дослідження функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно - яєчникової системи у жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії**

З метою оцінки гормонального статусу жінок з ПГЕБА проведено гормональне обстеження 153 жінок. Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювався за рахунок визначення концентрацій наступних гормонів: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл), естрадіолу (Е2), прогестерону (П), тиреотропного гормону (ТТГ).

З метою правильної оцінки результатів даного дослідження було визначено гормональний статус 30 пацієнток репродуктивного віку без ГПЕ (контрольна група).

Результати дослідження, представлені в табл.4.3.1, які вказують на те, що середній рівень сироваткових гонадотропних гормонів у пацієнтів з ПГЕБА перевищував стандартні значення і був достовірно вищим порівняно з пацієнтами контрольної групи. Так, рівень ФСГ у жінок 1 групи був в 1,6 рази вищим ніж у жінок контрольної групи. Подібна тенденція спостерігалась у 2 групі де рівень ФСГ в 1,7 разів перевищував відповідний показник у жінок контрольної групи.

Таблиця 4.3.1

**Показник гормонального профілю у жінок груп дослідження,  $M \pm m$** 

Гормони крові	1 група n=82	2 група n=71	Контрольна група n=30
ФСГ (мМо/мл)	11,04±2,05*	12,53±2,68*	7,32±0,35
ЛГ (мМо/мл)	9,14±1,83*	8,69±1,51*	4,59±0,36
Прл (нг /мл)	13,85±3,51	14,17±2,15	10,56±2,94
Е2 (пг/мл)	112,71±8,05*	123,26±14,67*	59,86±5,54
П(нг/мл)	1,32±0,32*	1,14±0,42*	2,1±0,02
ТТГ (МЕ/мл)	3,4±0,22	3,8±0,15	3,1±0,32

Примітка\* – різниця показників достовірна (у порівнянні з контрольною групою) ( $p < 0,05$ )

Рівень ЛГ в групах дослідження мав схожу тенденцію як і показники ФСГ – підвищення його рівня в 1 та 2 групах в 2 та 1,9 разів. Проводячи порівняльний аналіз між 1 та 2 групами, звертає на себе увагу відсутність статистичної різниці.

Подібна тенденція визначена при аналізі рівня пролактину, так рівень даного гормону у жінок першої групи склав 13,86 нг/мл, у пацієнтів 2 групи 14,17 нг/мл, таким чином рівні пролактину в обох групах були співставні.

Цікавим є підвищення рівня пролактину у 5 (6,1%) жінок 1 групи та у 3 (3,6%) жінок 2 групи, додаткові обстеження встановили наявність гіперпролактинемії не пухлинного походження. Дані діагностичні знахідки потребували додаткового обстеження для цієї категорії хворих та призначення відповідної терапії.

Дослідження рівня естрадіолу вказало на підвищення його рівня в 1 та 2 групах в порівнянні з контрольною групою. Так, рівень Е2 у жінок 2 групи був в 2 рази вище ніж у пацієнтів контрольної групи, у хворих 1 групи рівень Е2 був вищим в 1,9 разів по відношенню до контрольної групи, що свідчить про односпрямовану тенденцію. Статистичної різниці між 1 та 2 групою нами визначено не було, більш того у жінок 2 групи спостерігали значне коливання даного показника.

Визначення рівня прогестерону в групах показало, що середній рівень даного гормону у жінок контрольної групи був значно вище ніж у пацієнтів 1 та 2 груп ( $p < 0,05$ ). Так, рівень прогестерону у жінок 1 групи був в 1,7 рази нижче показника контрольної групи, в 2 групі була односпрямована тенденція де рівень прогестерону був в 1,8 разів нижче ніж у жінок контрольної групи.

З іншого боку, представляє інтерес той факт, що 11 (13,4%) жінок першої групи та 9 (12,6%) жінок 2 групи спостерігали майже нормальні рівні прогестерону які відповідали рівням прогестерону в контрольній групі. Таким чином, можливо зробити висновок, що навіть на фоні нормального рівня прогестерону у певної категорії хворих спостерігається розвиток гіперпластичного процесу ендометрія. На нашу думку, це пов'язано порушенням рецептивності до прогестерону або з порушенням балансу між про- та антиапоптичними системами в ендометрії. Даний факт вказує на необхідність пошуку нових детермінант як розвитку, так і рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, а також актуальність індивідуалізації лікування.

Дослідження функції щитоподібної залози показало наявність гіпотиреозу у 5 (6,1%) жінок першої групи та у 4 (5,6%) пацієток другої групи. Дана категорія хворих була додатково консультована ендокринологом з подальшим додатковим обстеженням та лікуванням.

Таким чином, виявлені гормональні взаємовідносини у пацієток з ГПЕ підтверджують важливість естрогенного впливу при формуванні патології ендометрія. У жінок з ПГЕБА спостерігається гіперпродукція гонадотропних гормонів з підвищенням рівня базальної секреції в 1,6-1,7 рази, що на наш погляд має компенсаторний характер.

У жінок з ПГЕБА формування проліферативного процесу проходить в умовах низької концентрації прогестерону в крові, що вказує на порушення лютеїнової фази циклу, та диктує доцільність дослідження гормональних гіпофізарно-наднирничко-яєчникових взаємовідносин.

Таким чином, виявлені особливості гормонального дисбалансу у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА дають підстави рекомендувати аналіз

гормонального гомеостазу з метою визначення індивідуалізованої стратегії лікування та як показник ефективності проведеної терапії в ході подальшого моніторингу хворих.

Отже, характерними ознаками гормонального дисбалансу у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА слугують гіпергонадотропіємія з перевищенням рівня базальної секреції в 1,7 разів, підвищення рівня естрадіолу в 1,9 разів, зменшення вмісту прогестерону в 1,8 разів.

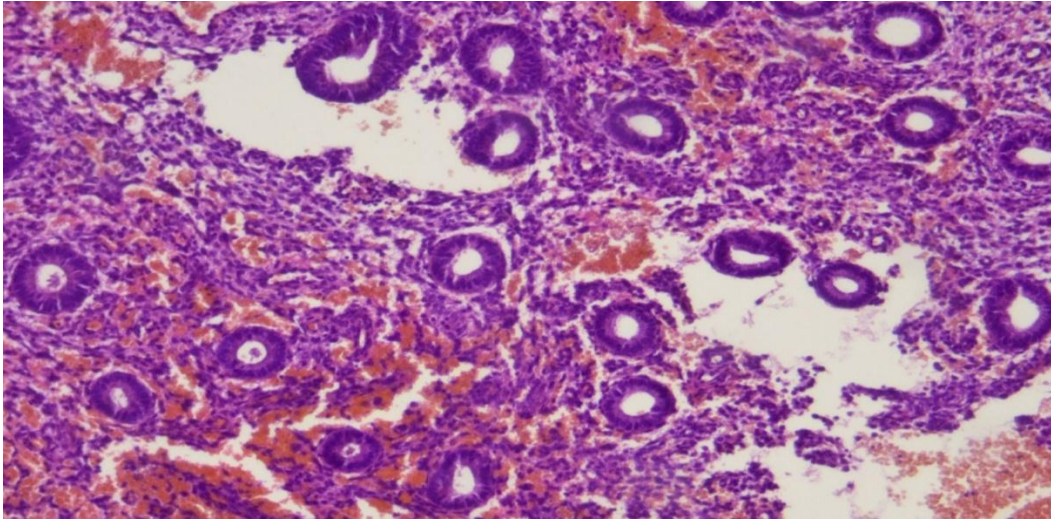
Порівняльний аналіз гормонального профілю хворих першої та другої груп статистичної значущої різниці не виявив, що вказує на необхідність пошуку предикторів рецидиву ПГЕБА не тільки на рівні взаємодії гормон-клітина, а на рівні внутрішньоклітинних взаємовідносин.

#### **4.4 Дані патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження жінок з простою гіперплазією ендометрія без атипії**

Для виконання пато-морфологічного дослідження гістологічний матеріал був отриманий шляхом гістерорезектоскопії або фракційного кюретажу стінок цервікального каналу та порожнини матки. Використовувалися вишкріби та резектати ендометрія і слизової цервікального каналу 153 жінок з ПГЕБА. Групу контролю склали хворі з інтактним ендометрієм.

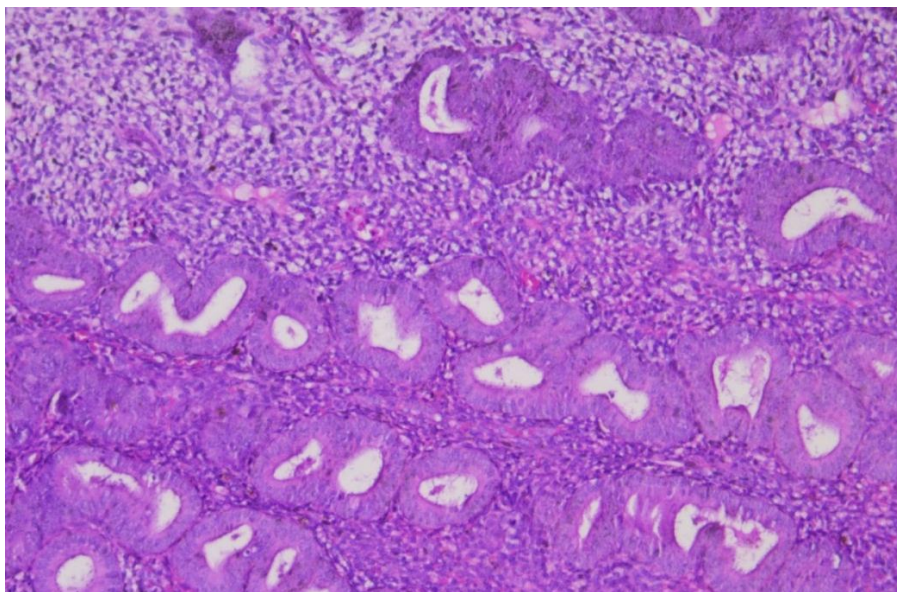
Отриманні дані вказали, що для ранньої стадії проліферації характерним є поява мітозів в епітелії маткових залоз та стромі, що обумовлено підвищенням рівня сироваткового E2. Виникнення мітозів є одним з критеріїв, який дозволяє діагностувати ендометрій ранньої фази проліферації. Залози ендометрія прямі, з вузьким просвітом, рівномірно розподілені в рихлій стромі. Епітелій залоз циліндричний з округлими та овальними темно зафарбованими ядрами і невеликою кількістю цитоплазми. Строма складається з дрібних округлих та веретеноподібних клітин з незначно вираженою цитоплазмою, обмежених сіткою ретикулярних волокон, характерна інфільтрація лімфоцитами в варіабельній кількості, спіральні артерії незначно розвинені (рис. 4.4.1).





**Рис.4.4.1** Нормальна картина ендометрія в фазі ранньої стадії проліферації. **Контрольна група.** Зabarвлення: гематоксилін та еозин. Ок.:10, об.:20

Пізня фаза проліферації характеризувалася інтенсивною проліферацією залозистого компоненту порівняно зі стромою ендометрія. Залозистий епітелій багаторядний з мітозами, ядра клітин залозистого епітелію округлої або витягнутої форми, деякі з ядерцями. Ядра розташовані переважно в базальній частині клітини. Серед епітеліальних клітин строма компактна. Ядра фібробластоподібних клітин округлої форми, великого розміру не інтенсивно зафарбовані (рис. 4.4.2).



**Рис. 4.4.2** Нормальна картина ендометрію в фазі пізньої проліферації. **Контрольна група.** Зabarвлення: гематоксилін та еозин. Ок.:10, об.:20.

Морфологічними ознаками ранньої стадії секреції є наявність базально розташованих вакуолей в клітинах залоз. За допомогою базальних вакуолей ядра багаті хроматином та знаходяться над вакуолями. В залозистому епітелії наявні поодинокі мітози. Поверхневий епітелій залишається циліндричним, базальні вакуолі відсутні. Відбувається поступове збільшення кількості базальних вакуолей та їх переміщення з базальної частини в апікальну, що характеризується відтісненням ядра в нижню частину епітеліальних клітин (рис. 4.4.3).

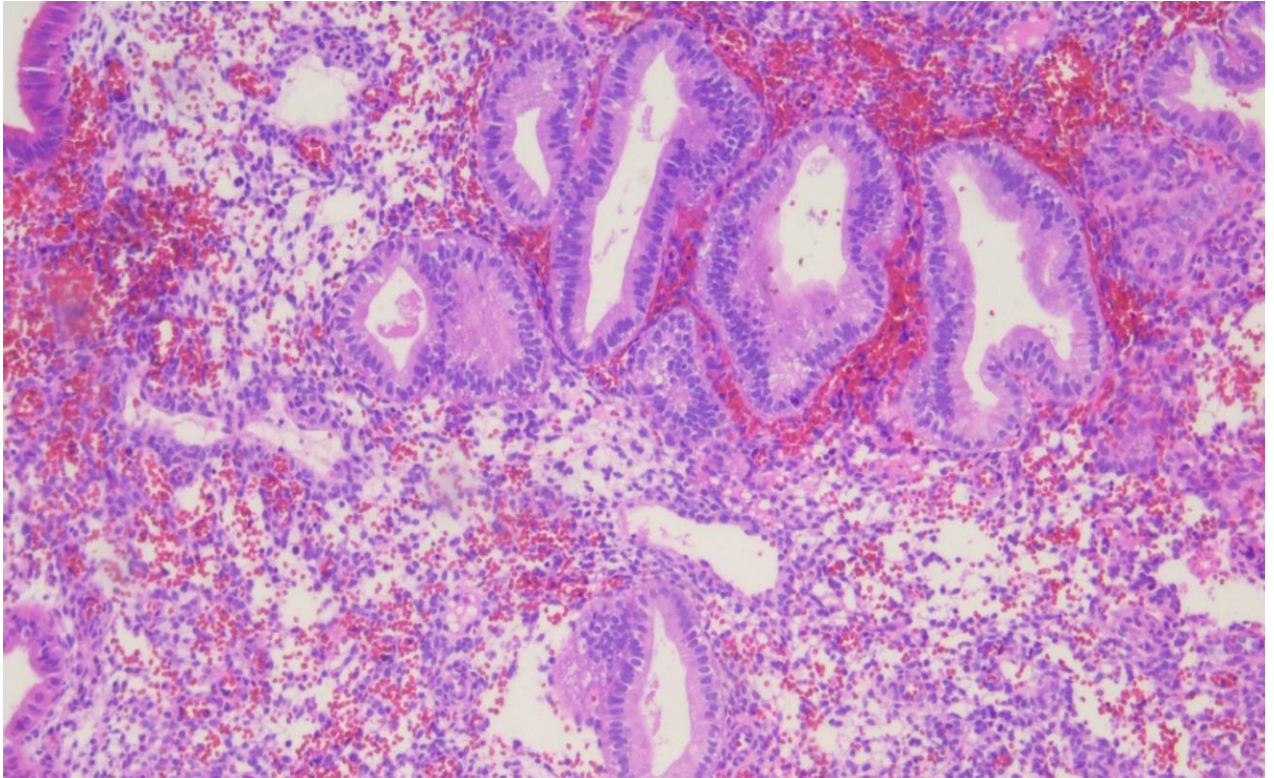
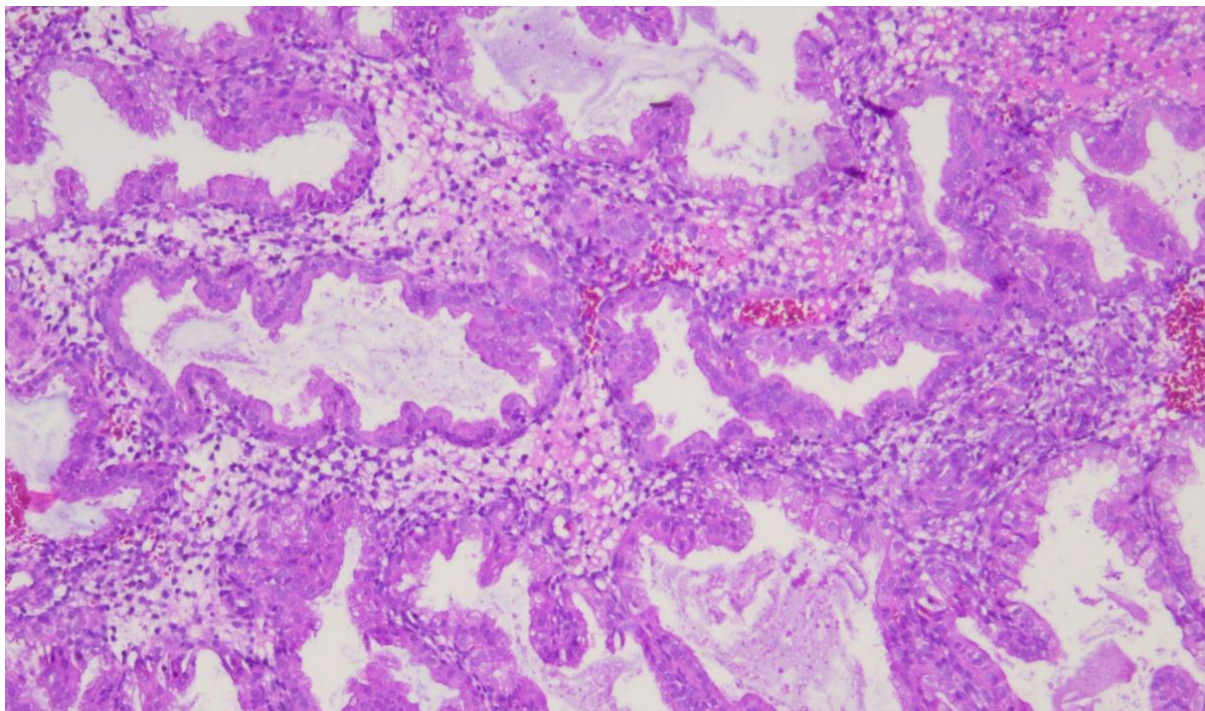


Рис. 4.4.3 **Нормальна картина ендометрію в фазі ранньої секреції. Контрольна група.** Забарвлення: гематоксилін та еозин. Ок.:10, об.:20.

Пізня фаза стадії секреції характеризувалася зменшенням набряку строми, появою спіралеподібних артерій та утворенням «клубків». Встановлено наявність чіткого формування спонгіозного та компактного шарів функціонального ендометрія. Компактний шар складається з клітин строми та займає 1,5 функціонального шару. Спонгіозний шар містить залози звитого характеру. Зменшується набряк строми, фібробластоподібні клітини навколо спіральних артерій трансформуються в скупчення предецидуальних клітин, які набувають епітеліоїдного вигляду, овальної форми з світлими, крупними, округлими ядрами

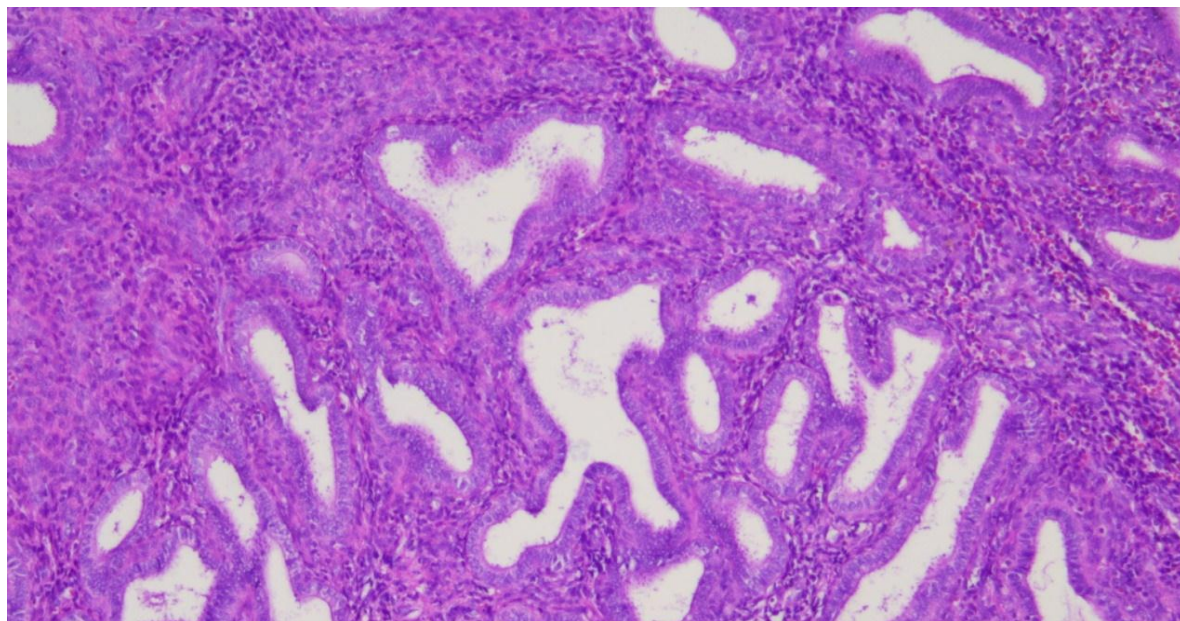


та помірною кількістю цитоплазми, яка містить глікоген. Одночасно з утворенням прецидуальних клітин посилюється інфільтрація ендометріальними гранулоцитами в цитоплазмі.(рис. 4.4.4).



**Рис.4.4.4 Нормальний ендометрій в фазі пізньої секреції. Контрольна група.** Забарвлення: гематоксилін та еозин. Ок.:10, об.:20.

Для простої гіперплазії ендометрія без атипії характерним є збільшення товщини ендометрія, кількості залозистих та стромальних елементів.



**Рис. 4.4.5 Проста гіперплазія ендометрія без атипії.** Забарвлення: гематоксилін та еозин. Ок.:10, об.:10.



Клітини залозистого епітелію з овальними темно зафарбованими ядрами, базофільною цитоплазмою, місцями спостерігаються мітози. В кістозно розширених залозах епітелій однорядний циліндричний, мітози відсутні. Строма в відносно великій кількості, з великою кількістю клітин з овальними ядрами, скудною цитоплазмою. Спіральні артерії незначно розвинені(рис. 4.4.5).

Дані патоморфологічні ознаки були співставні як в 1 так і в 2 групах, що не давало нам підстав визначити патоморфологічні прогностичні критерії рецидиву гіперпластичного процесу. Тому наступним кроком нашого дослідження було визначення іммуногістохімічних детермінант прогнозу рецидиву простої гіперплазії ендометрія у пацієток репродуктивного віку.

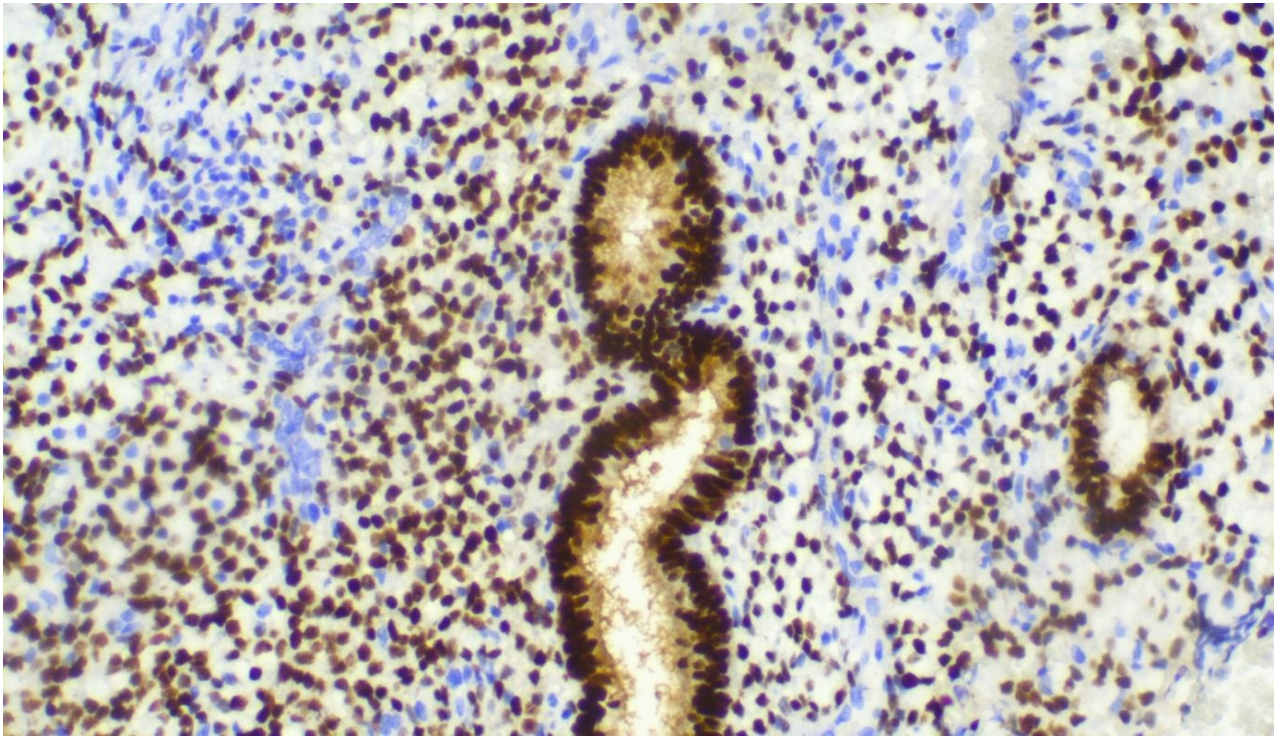


Рис. 4.4.6 Експресія ER рецепторів в ендометрії в нормі. Контрольна група. Імуногістохімічний маркер IER. 3б. Ок.10, Об.40.

Враховуючи реалізацію гормонального впливу на клітини ендометрія через специфічні рецептори, нашим завданням було провести дослідження рецепторного апарату гіперплазованного ендометрія в 1 та 2 групі з метою визначення прогностичних критеріїв.

Встановлено, що максимальний рівень експресії ER- $\alpha$  визначався в незміненому ендометрії в фазу проліферації (контрольна група). В умовах розвитку гіперпластичного процесу (1 та 2 групи) спостерігали зменшення рівня ER- $\alpha$  в стромі та залозах ендометрія. ( $P \leq 0,05$ ), але статистичної різниці між 1 та 2 групами встановлено не було.

Схожа картина спостерігалася при визначенні PR. Отже можна зробити висновок, що при ПГЕБА у жінок репродуктивного віку спостерігається зменшення як ER- $\alpha$  та і PR ( $P \leq 0,05$ ).

Таблиця 4.4.1

**Нормальна та патологічна експресія ER та PR в ендометрії у жінок репродуктивного віку (HISTOScore в балах)  $M \pm m$**

Рецептори	Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
ER бали	Залози	189,6 $\pm$ 7,3	131,3 $\pm$ 7,8 *	118,7 $\pm$ 9,6*
	Строма	165,2 $\pm$ 9,1	116,8 $\pm$ 9,3*	107,5 $\pm$ 8,9*
PR бали	Залози	197,6 $\pm$ 8,3	158,3 $\pm$ 8,5*	106,1 $\pm$ 9,6 * $\omega$
	Строма	174,9 $\pm$ 8,5	151,7 $\pm$ 9,1	129,1 $\pm$ 8,2* $\omega$

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

$\omega$  – різниця показників достовірна між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$

Звертає на себе увагу, що в 2 групі з рецидивуючим перебігом хвороби рівень рецепторів до прогестерону був статистично меншим в 1,5 рази ніж в 1 групі ( $p < 0,05$ , OR-2,3) та в 1,8 рази ніж в контрольній групі ( $p \leq 0,05$ ). Так, якщо у хворих контрольної групи рівень рецепторів до прогестерону досягав - 197,6 $\pm$ 8,3 бали, а в 1 групі - 158,3 $\pm$ 8,5 балів то у хворих з 2 групи 106,1 $\pm$ 9,6 ( $p \leq 0,05$ ). Таким чином, є підстави зробити висновок, що у хворих 2 групи подальша терапія препаратами прогестерону буде не достатньо ефективною в порівнянні з 1 групою. Даний факт, підкреслює необхідність індивідуалізації з урахуванням чутливості до гормональної терапії в лікуванні хворих з простою гіперплазією ендометрія.

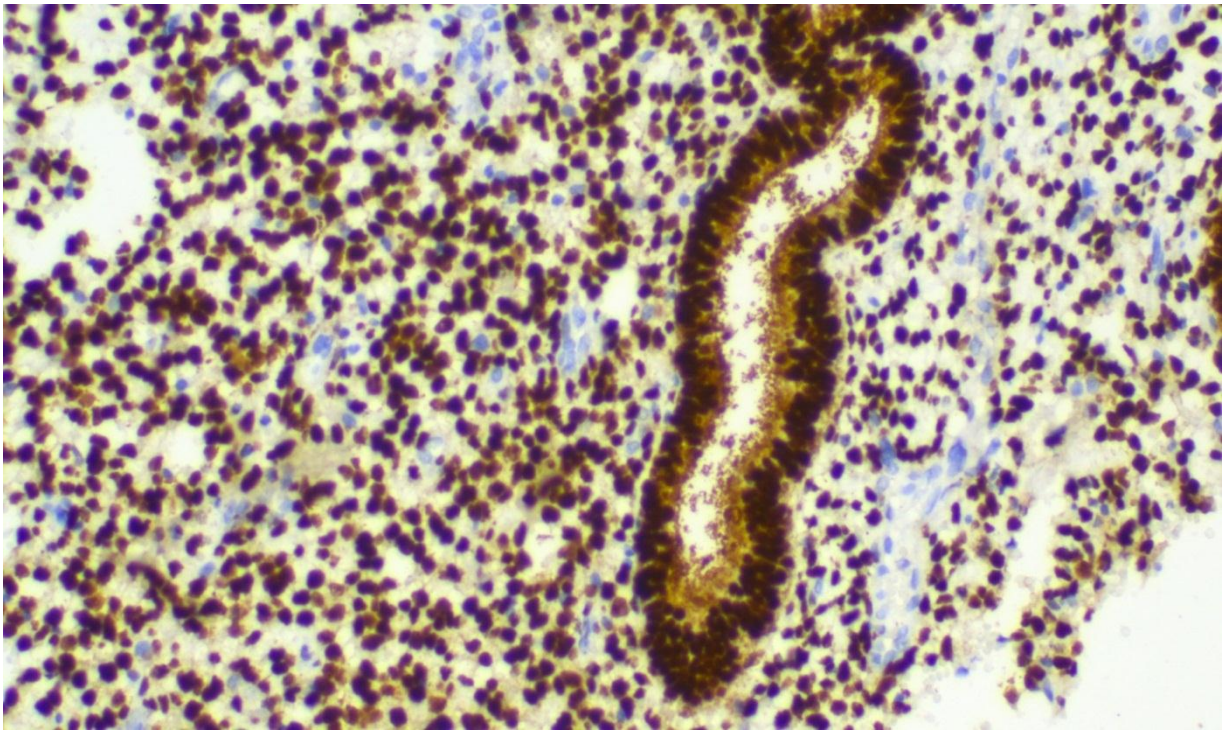


Рис. 4.4.7 **Експресія PR рецепторів в ендометрії в нормі.**  
Імуногістохімічний маркер IPR. Зб. Ок.10, Об.40.

З метою вивчення особливостей процесів апоптозу в умовах гіперпластичного процесу ендометрія провели дослідження рівня експресії інгібітора апоптозу BCL-2 та проапоптичного фактору BAX (рис. 4.4.8 та 4.4.9).

Встановлено, що в фізіологічних умовах рівень експресії даного фактору BCL-2 в клітинах ендометрію сягає  $0,5 \pm 0,04$ , що в 2 рази менше ніж у першій групі та в 2,8 рази менше ніж у жінок 2 групи (табл. 4.4.2.).

Таблиця 4.4.2

**Рівень експресії BCL-2 в ендометрії (бали),  $M \pm m$**

Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
Залози	$0,5 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,06^*$	$1,7 \pm 0,06^* \omega$
Строма	$0,4 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,01$	$0,6 \pm 0,08$

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .  
 $\omega$  – різниця показників достовірна між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$

Таким чином, при розвитку гіперпластичного процесу ендометрія спостерігається порушення апоптозу, що є однією з патогенетичних ланок даного патологічного стану. Показник BCL-2 у хворих 2 групи в 1,5 рази вище ніж у



хворих 1 групи, що вказує на більш виражене порушення рівноваги між про- та антиапоптичною системою в умовах гіперпластичного процесу ( $p < 0,05$ , OR-2,9). Дані особливості на нашу думку є критеріями прогнозу рецидиву гіперпластичного процесу в ендометрії, а їх усвідомлення надає можливість проведення персоналізованого лікування.

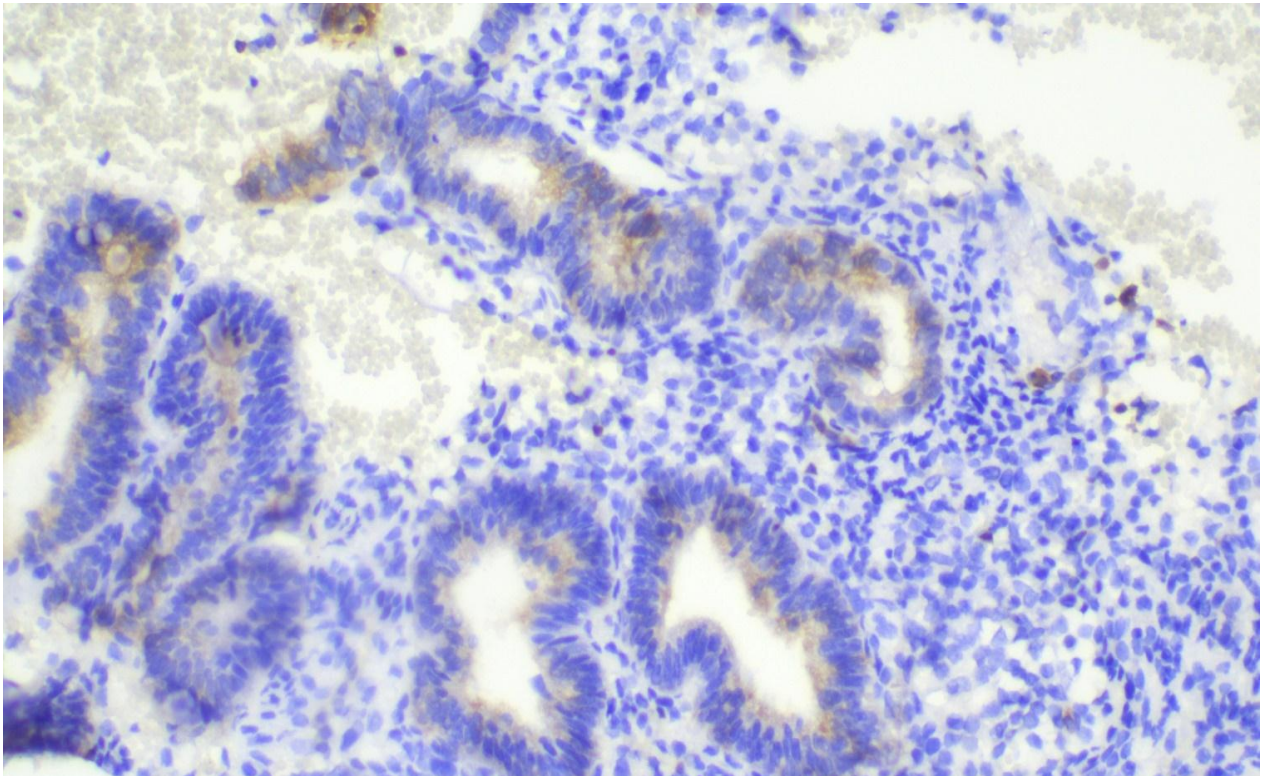


Рис. 4.4.8 Рівень експресії BCL-2 в ендометрії при ПГЕБА. Імуногістохімічний маркер BCL-2 (SP6). Зб. Ок.10 , Об.40.

Аналіз рівня експресії проапоптичного фактору BAX у контрольній групі спостерігався на рівні 0,45 бали, при цьому рівень даного фактору в епітелії залоз був в 1,9 вище ніж у стромі (табл. 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

**Експресія BAX в нормальному ендометрії та при патології (бали),  $M \pm m$**

Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
Залози	0,98±0,05	0,69±0,08*	0,45±0,06 ω
Строма	0,51±0,03	0,27±0,01*	0,24±0,08

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .  
ω – різниця показників достовірна між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$

Дослідження рівня експресії фактору ВАХ в 1 та 2 групі показав значне його зменшення як в стромальному компоненті, так і в епітелії залоз. Так в 1 групі даний показник в епітелії залоз був 1,4 рази менше, а в другій групі майже в 2 рази менше по відношенню до показників контрольної групи. Подібна тенденція спостерігалася при дослідженні даного фактору і в стромі ендометрія.

Таким чином, наші імуногістохімічні дослідження показали, що в умовах розвитку гіперпластичного процесу ендометрія спостерігається дисбаланс між про- та антиапоптичними системами, і, як наслідок, дисбаланс між процесами проліферації та апоптозу. Варто зазначити, що рівень експресії фактору ВАХ в 1 та 2 групі вказав, що в групі жінок з рецидивом ГПЕ (2 група) спостерігається виражена дисфункція проапоптичних систем, яка на нашу думку можливо і обумовлює рецидив гіперпластичного процесу ( $p < 0,05$ , OR-2,2) (табл.4.4.3).

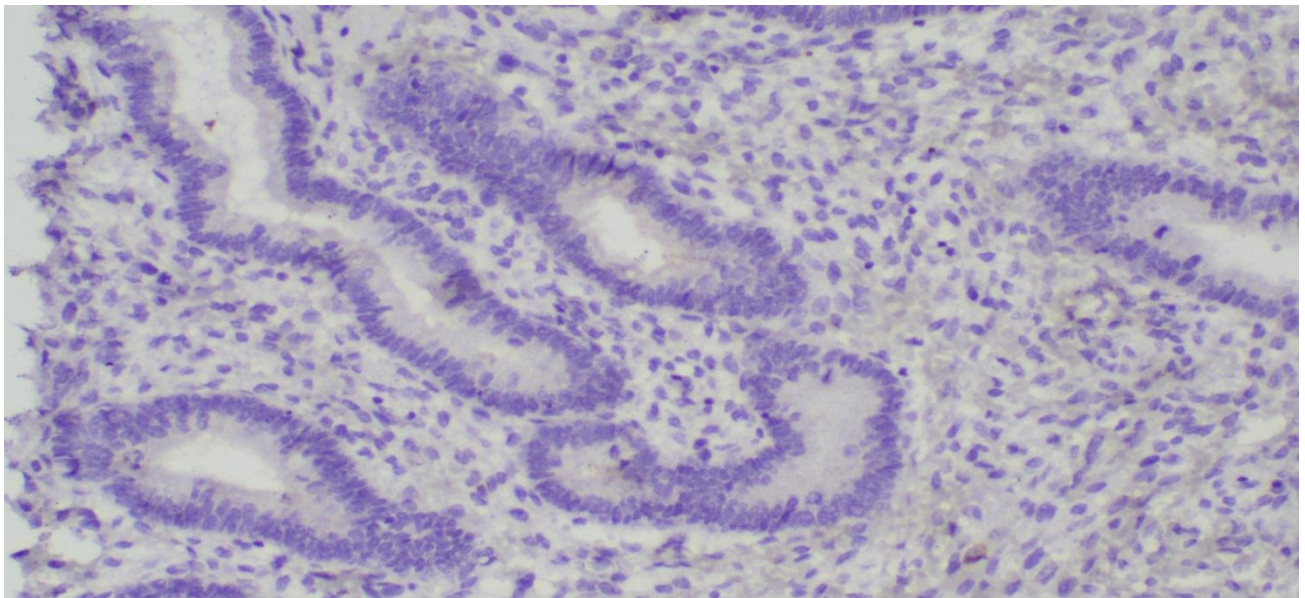


Рис. 4.4.9 Експресія ВАХ в ендометрії при ПГЕБА. Імуногістохімічний маркер ВАХ. Зб. Ок.10, Об.40.

Проводячи дослідження патогенетичних ланок розвитку гіперпластичного процесу в ендометрії з метою визначення предикторів рецидиву дослідили рівень експресії судинного ендотеліального фактору - VEGF (Vascular endothelial growth factor). При проведенні імуногістохімічного дослідження, експресію VEGF



спостерігали як профарбовування цитоплазми епітеліальних та стромальних клітин в коричневе забарвлення (рис 4.4.10 та 4.4.11).

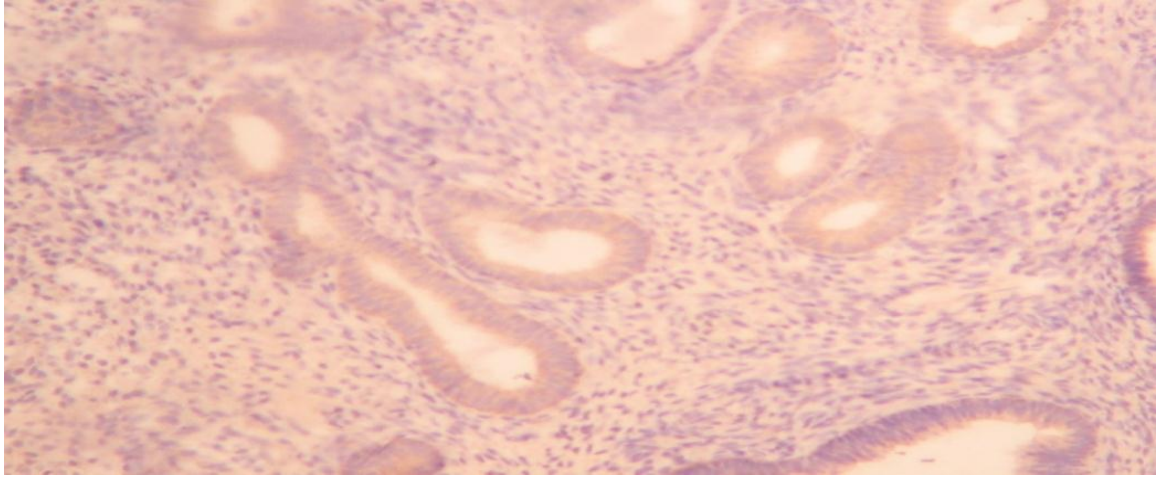


Рис. 4.4.10 **Експресія VEGF в нормальному ендометрії. Контрольна група.** Імуногістохімічний маркер VEGF. (SP6). Зб. Ок.10, Об.40.

Даний фактор регулює процеси неоваскуляризації ендометрія, ми вважали що в умовах зайвої проліферації і порушення про- та антиапоптичних систем мають визначатися особливості рівня VEGF в 1 та 2 групах в порівнянні з контрольною групою.

Встановлено, що рівень експресії VEGF при ПГЕБА перевищував фізіологічний рівень в 1,6 рази в залозах та 1,7 в стромі у жінок першої групи. Подібна тенденція спостерігалася при аналізі показників 2 групи, що визначається характером патологічного процесу (табл. 4.4.4).

Таблиця 4.4.4

**Рівень експресії VEGF в ендометрії (бали),  $M \pm m$**

Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
Залози	1,1±0,04	1,8±0,04*	1,7±0,06*
Строма	0,9±0,06	1,7±0,07*	1,9±0,08*

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Рівень експресії VEGF в 1 та 2 групах не мав статистично значущих відмінностей. Таким чином, даний імуногістохімічний критерій не може бути прогностичним в плані рецидиву гіперпластичного процесу ендометрія.

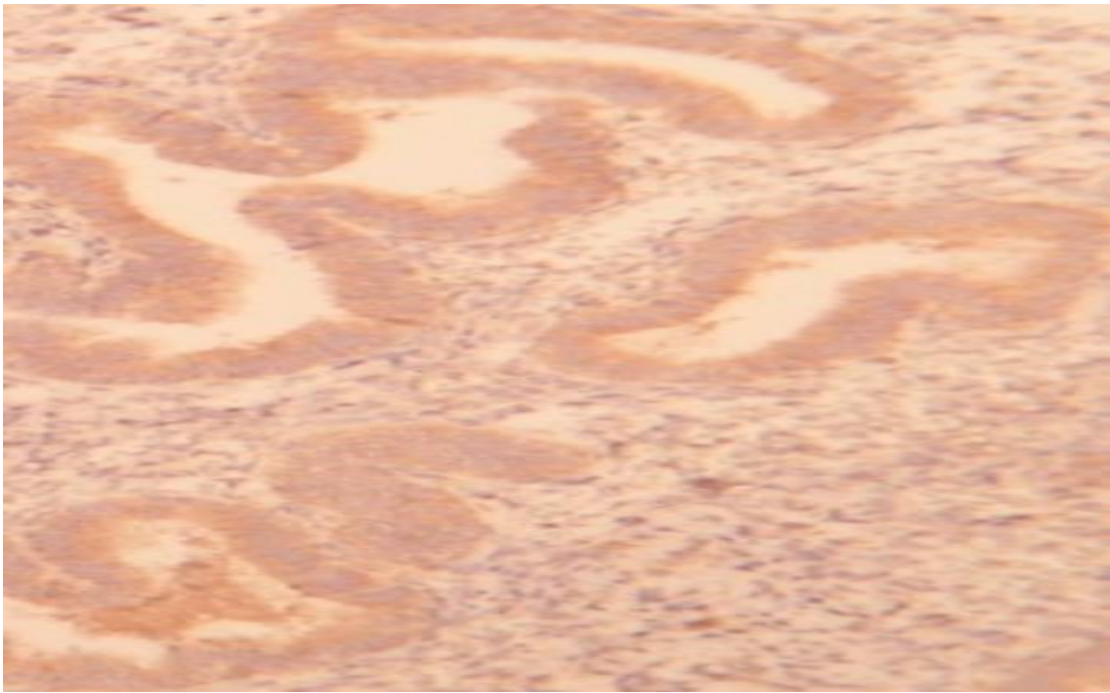


Рис. 4.4.11 Рівень експресії VEGF в ендометрії при ПГЕБА. Імуногістохімічний маркер VEGF. (SP6). Зб. Ок.10, Об.40.

Сучасна патогенетична концепція розвитку гіперпластичного процесу в ендометрії надає значну роль клітинам дифузної ендокринної системи, так званої - APUD-системи. За даними літератури, в розвитку гіперплазії ендометрія приймають участь не лише естрогени, про- та антиапоптичні фактори, але й пептидні гормони та біогенні аміни, що продукуються даною системою [17, 25, 73, 119].

Приймаючи до уваги актуальність дослідження даної ланки патогенезу в розвитку гіперпластичного процесу ендометрія ми провели дослідження експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотакнинної APUD-системи в ендометрії. Імуногістохімічні дослідження показали, що ЕС-клітини розташовувалися поодинокі, місцями у вигляді скупчень невеликих розмірів з дрібними не чисельними гранулами, що розміщувались у клітинах переважно перинуклеарно, в окремих – апікально, іноді займали всю цитоплазму клітини (рис. 4.4.12 та 4.4.13).

В контрольній групі рівень експресії ЕС-клітин становив  $2,4 \pm 0,06$  клітин в полі зору. В умовах розвитку гіперпластичного процесу спостерігали значне

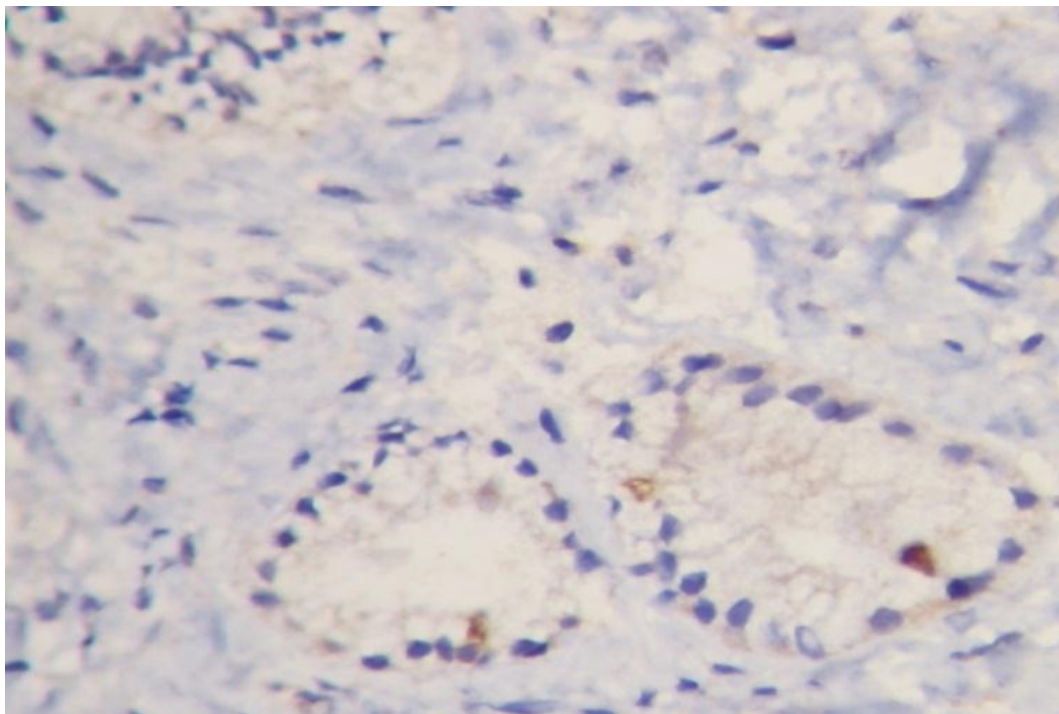
збільшення кількості апудоцитів. Так, даний показник у жінок 1 групи був в 2,2 рази вищим, ніж в контрольній групі, та 4 рази вищим в групі 2, також по відношенню до контрольної групи. Варто зазначити, що спостерігалася статистична різниця між показниками 1 та 2 груп ( $p < 0,05$ , OR-3,1), рівень експресії ЕС-клітин 1 групи був в 1,8 рази нижче (табл. 4.4.5).

Таблиця 4.4.5

**Рівень експресії ЕС-клітин в ендометрії, абс.  $M \pm m$**

Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
Залози	$2,4 \pm 0,04^*$	$5,3 \pm 0,04^*$	$9,7 \pm 0,06^* \omega$

Примітка: \* - різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .  
 $\omega$  – різниця показників достовірна між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$



**Рис. 4.4.12 ЕС-клітини APUD системи в нормальному ендометрії. Контрольна група. Імуногістохімічний маркер ЕС-С. Зб. Ок.10 , Об.40.**

Визначення експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин в нормі та в умовах гіперпластичного процесу показали перенапруження механізмів гальмування надмірної проліферації, значне перевищення рівня експресії ЕС-клітин при розвитку гіперпластичного процесу. Встановлений факт, визначив необхідність

урахування даної ланки патогенезу при прогнозуванні рецидиву гіперплазії ендометрія та необхідність застосування персоналізованого лікування.

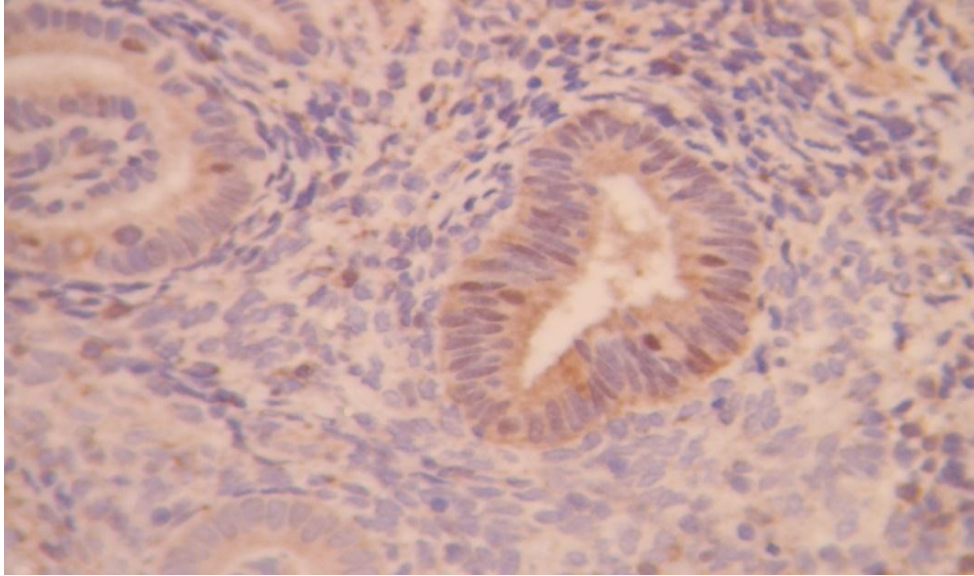


Рис. 4.4.13 ЕС-клітини внутрішньотканинної APUD системи при ПГЕБА. Імуногістохімічний маркер ЕС-С. Зб. Ок.10 , Об.40.

З метою оцінки інтенсивності процесів проліферації було проведено імуногістохімічне дослідження маркера клітинної проліферації Ki-67 який є димерною молекулою в епітелії залоз і стромальному ендометрії.

За даними літератури рівень експресії Ki-67 має особливу функцію, яка заключається у можливості виділення клітин, на всьому проміжку клітинного циклу в активній фазі при цьому Ki-67 відсутній тільки в G<sub>0</sub>-періоді [95, 110, 121].

Експресію маркера клітинної проліферації Ki-67 оцінювали за допомогою визначення загальної кількості зафарбованих ядер клітин в залозистому та стромальному компоненті (характерним є забарвлення ядер в коричневий колір) (рис. 4.4.14 та 4.4.15).

Як показали наші дослідження найвищий рівень експресії Ki-67 був визначений в незміненому ендометрії в фазі проліферації, як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія (табл. 4.4.6).

У жінок з ГПЕ без атипії було виявлено зниження рівня експресії Ki-67 порівняно з незміненим ендометрієм у суб'єктів обох груп ( $p < 0,05$ ).



Таблиця 4.4.6

**Експресія Ki-67 в ендометрії в нормі та при патології (%),  $M \pm m$** 

Локалізація	Контрольна група	1 група	2 група
Залози %	6,6±0,8	24,4±1,9*	26,3±2,8*
Строма %	5,3±1,78	10,2±1,3*	9,1±2,2*

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Вивчаючи ендометрій в секреторній фазі визначали значне пригнічення рівня проліферації в 1,8 разів в стромі та в 5,7 разів в залозах ендометрія. Отримані нами дані вказують, що рівень інтенсивності проліферативних процесів в ендометрії залежність від фази менструального циклу.

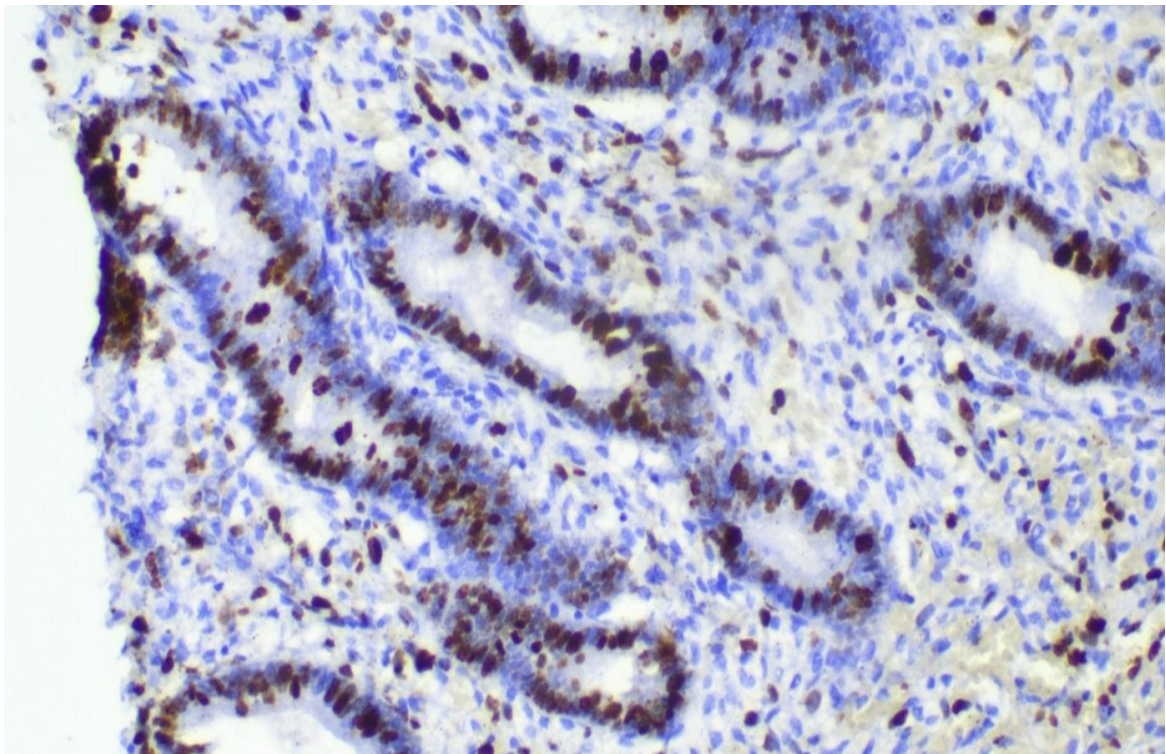


Рис. 4.4.14 Залози ендометрія в проліферативній фазі. Контрольна група Імуногістохімічний маркер Ki-67 (SP6). Зб. Ок.10, Об.40.

Порівняльний аналіз рівня експресії маркера клітинної проліферації Ki-67 між 1 та 2 групою статистично значущої різниці не виявив, але в порівнянні з контрольною групою спостерігалась односпрямована тенденція. Так, рівень

експресії Ki-67 в залозистому компоненті ендометрія в 1 групі склав 24,4, що в 3,7 рази вище ніж в контрольній групі.

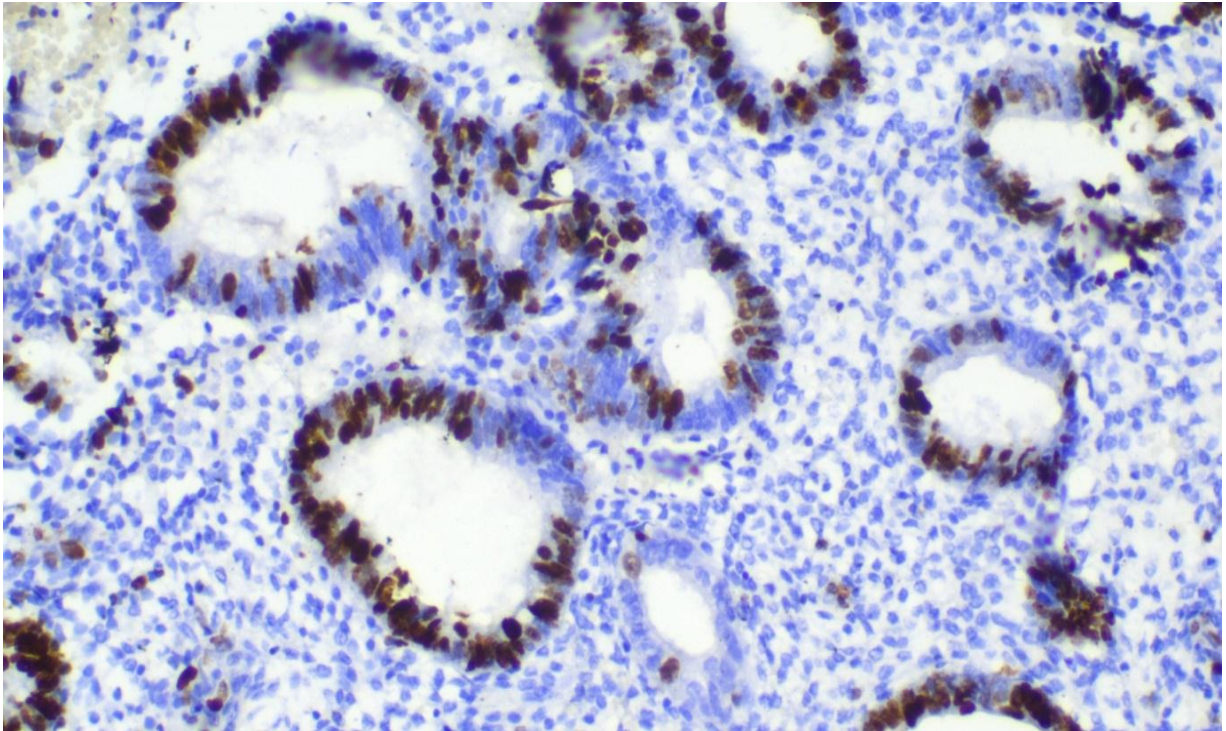


Рис. 4.4.15 Проста гіперплазія ендометрія без атипії. Імуногістохімічний маркер Ki-67 (SP6). 1 група.Зб. Ок.10, Об.10.

Розглядаючи сучасну концепцію ролі запального процесу в ендометрії, як фактору порушення тканиного гомеостазу, та як наслідок розвиток цілого каскаду порушень, а саме зміну рецептивності, дисбаланс між проліферацією та процесами апоптозу; наступним завданням стало визначення його ролі в патогенезі та рецидивуванні гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Саме це обумовило застосування вже класичної методики імуногістохімічного дослідження з використанням антигенів до маркеру CD-138. При цьому цитоплазма плазматичних клітин профарбовувалася в коричневий колір, що свідчило про інфільтрацію ендометрія та вказувало на наявність хронічного запального процесу ендометрія (рис.4.4.16).

Згідно протоколу вважали реакцію позитивною при виявленні більше 5 плазматичних клітини на 10 в полі зору у стромі ендометрію.



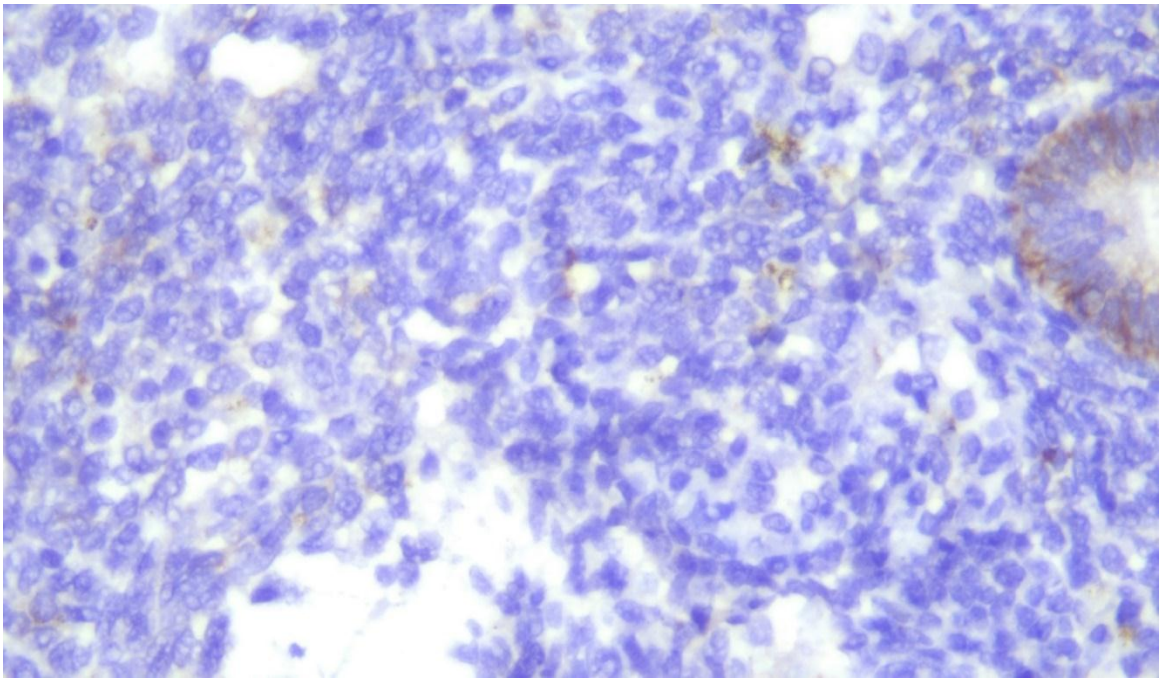


Рис. 4.4.16 Рівень експресії CD-138 в ендометрії. Імуногістохімічний маркер CD-138. Зб. Ок.10 , Об.40.

Як показали наші дослідження у 57,7% хворих 1 групи та у 59,7% другої групи визначено позитивна реакція CD138 (Clone MI15), що свідчить про наявність хронічного запального процесу в ендометрії (табл 4.4.7).

Таблиця 4.4.7

**Експресія CD 138 в нормальному ендометрії та при патології, M±m**

Локалізація	1 група n=71	2 група n=82	Контрольна група n=30
Строма	41(57,7%)*	49(59,7%)*	4 (13,3%)

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Таким чином, наші дані підтверджують патогенетичні уявлення щодо розвитку гіперпроліферативних процесів на основі запальних, та необхідність урахування даної ланки патогенезу. З іншого боку, проводячи порівняльний аналіз між 1 та 2 групами статистичної різниці частоти наявності хронічного ендометриту нами не встановлено, відсоток складав співставні значення.

Проведене дослідження показало, що в основі патологічного процесу є порушення співвідношення між проліферацією та процесами запрограмованої

клітинної загибелі, яке проявляється активізацією внутрішньотканинної APUD системи, порушенням рецепторних систем до прогестерону та естрогену (зниження рівня експресії ER та PR рецепторів), зростанням експресії VEGF, та антиапоптичного протеїну BCL-2, зниженням експресії проапоптичного фактору BAX.

Порівняльний аналіз патоморфологічних особливостей та імуногістохімічного профілю ендометрія обстежених жінок з рецидивом ГПЕ та без рецидивним перебігом продемонстрував, що для хворих з рецидивом ПГЕБА було характерним:

- підвищення рівня експресії ЕС-клітин в 1,8 рази по відношенню до показників пацієток з безрецидивним перебігом хвороби (достовірність відмінностей між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$ , OR-3,1).

- підвищення рівня антиапоптоичного фактору BCL-2 в 1,5 рази ( $p < 0,05$ , OR-2,9) та зниження рівня проапоптичного фактору BAX в 1,5 рази ніж у хворих з безрецидивним перебігом хвороби ( $p < 0,05$ , OR-2,2), що вказує на порушення балансу про- та антиапоптичних систем в гіперплазованому ендометрії.

- зменшення рівня експресії прогестеронових рецепторів в 1,5 рази в порівнянні з показником 1 групи ( $p < 0,05$ , OR-2,3) та в 1,9 разів відносно показника контрольної групи ( $p \leq 0,05$ ).

- зменшення рівня експресії рецепторів до естрогену в 1,4 рази ніж в 1 групі та в 1,6 рази ніж в контрольній групі ( $p \leq 0,05$ ).

Дослідження рівнів маркера клітинної проліферації Ki-67, маркера плазмоклітинної інфільтрації CD138 (Clone MI15) та фактору росту ендотелія судин - VEGF між 1 та 2 групою статистично значущої різниці не виявило, але в порівнянні з контрольною групою спостерігалась односпрямована тенденція.

Таким чином, проведене патогістологічне та імуно-гістохімічне дослідження визначило певні діагностичні предиктори рецидиву ПГЕБА що дозволило в подальшому запропонувати патогенетично обгрунтовану індивідуальну лікувальну тактику.



**Матеріали даного розділу відображено в роботах:**

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко Ю.В., Ганущак А.В., Диндар О.А. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць асоціації акушерів - гінекологів України. 2018; 2: 25- 29. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172824](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172824).
2. Benyuk V, Goncharenko V, Kravchenko Yu. Patogenetic grounding of the non-cancerous uterine pathology phase therapy among reproductive age women. Одеський медичний журнал. 2018;2(166):C15-19. <http://journal.odmu.edu.ua/?p=5097>
3. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Забудський ОВ, Каленська ОВ. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019 2(44): 35-42. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(44\).2019.180988](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(44).2019.180988).
4. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;46:6-11. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219458](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219458).
5. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Нікі Абеді Астанег. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156> .
6. Beniuk VO, Ginzburg VH, Govsiev D.O, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Kravchenko YV, Luchko AS. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relaps in premenopausal women. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2(58):63-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72>
7. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Абеді Астанег Нікі, Усевич ІА, Кравченко ЮВ. Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5:68-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265476>

8. Goncharenko VM, Beniuk VO, Kravchenko YuV, Kovaliuk TV, Komar VM. New approaches for improving the effectiveness of therapy of simple endometrial hyperplasia. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 68-72. DOI. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.18>

9. Beniuk VO, Perepadia OV, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Kravchenko YuV. Identifying the predictors of recurrence of endometrium polyps in women of reproductive age. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 28-32 DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.7>

10. Нові критерії прогнозу розвитку рецидиву у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію/ Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Кравченко Ю.В., Каленська О.В. // Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року», м.Київ, 17 вересня 2021 року. – с. 28-30.

## РОЗДІЛ 5

### ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПРОСТОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ

Приймаючи до уваги результати дослідження 1 етапу, особливості експресії рецепторів в гіперплазованому ендометрії, стан апоптозу у обстежених жінок, нами запропонована індивідуальна лікувальна програма, яка включала етапне лікування.

В дослідження включили 184 жінок з ПГЕБА. Лікувальна програма складалася з 4 етапів. На першому етапі проводилося видалення гіперплазованого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням. Другий етап включав в себе проведення гормональної терапії з метою супресії ендометрія. На третьому етапі проводилася стабілізація гормонального гомеостазу для попередження рецидиву. Диспансеризація протягом 3 років після завершення гормональної терапії проводилася на четвертому етапі лікувальної програми.

Після виконаного обстеження патологічні зміни в ендометрії визначалися шляхом виконання гістероскопії з вишкрібанням порожнини матки та цервікального каналу, з наступним гістологічним підтвердженням діагнозу.

Критерії включення хворих:

- відсутність онкопатології;
- відсутність супутньої патології матки, яка є показаннями до проведення гістеректомії;
- відсутність гормонального лікування впродовж 12 місяців;
- відсутність важкої екстрагенітальної патології, яка є протипоказанням для оперативного та/або гормонального лікування;
- інформована згода пацієнтки на участь в клінічному дослідженні.

Згідно мети нашого дослідження пацієнти з ПГЕБА були розподілені на дві групи: I група – 72 жінки з ПГЕБА, лікування яким проводили згідно протоколу МОЗ, без проведення імуногістохімічного дослідження ендометрія, хворі отримували дидрогестерон 10 мг двічі в день за схемою 6 місяців. До II групи

увійшли 112 пацієнок з ПГЕБА, яким проводилась індивідуалізоване лікування з урахуванням стану рецепторних систем (ER, RP), про- та антиапоптичних систем (BCL-2, BAX) та внутрішньотактинної APUD-системи (ЕС-клітини). Згідно плану дослідження група № II була розподілена на 3 підгрупи (табл.5.1.)

Таблиця 5.1

**Розподіл хворих з ПГЕБА яким проводилося лікування, абс.ч.(%)**

Група обстеження	n=184
Група № I стандартизоване лікування	72 (39,1%)
Група № II	112 (60,8%)
Підгрупа № II А індивідуалізоване лікування (дидрогестерон)	42 (22,8%)
Підгрупа № II В (ЛНГ ВМС 52 мг)	31 (16,8%)
Підгрупа № II С (трипторелін + ЛНГ ВМС 52 мг)	39 (21,1%)

Критеріями формування підгруп II А та II В були наступні дані ІГХ профілю:

- рівень рецептивності до прогестерону - більше 120 балів згідно шкали HISTOScore;
- рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 – менше -1,1 балів;
- рівень проапоптичного фактору BAX – більше 0,7 балів;
- рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотактинної APUD-системи – менше 5 клітини в полі зору.

Підгрупа II А – 42 (22,8%) жінки, що отримували дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців. Підгрупа II В - 31(16,8%) пацієнтка, яким після встановлення діагнозу ПГЕБА та визначення імуногістохімічного профілю ендометрія була введена ЛНГ-ВМС 52 мг (відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996 р.).

Критеріями формування підгрупи II С були наступні дані ІГХ профілю:

- низький рівень рецептивності до прогестерону - менше 120 балів згідно шкали HISTOScore;
- високий рівень експресії інгібітора апоптозу BCL2 - більше 1,1 балів;
- низький рівень проапоптичного фактору BAX – менше 0,7 балів;
- високий рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотактинної APUD-системи – більше 5 клітини в полі зору.

Підгрупі II С, 39 (21,1%) жінок, поетапно призначався трипторелін впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг впродовж 5 років.

Трипторелін вводився внутрішньом'язово в перші 5 днів циклу, далі введення проводилося з періодичністю 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців. ЛНГ-ВМС 52 мг була введена в відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996 р.

Контроль ефективності лікування проводили шляхом ультразвукового дослідження органів малого тазу через 6, 12, 18 та 24 місяці лікування та за результатами пайпель-біопсії та фракційного вишкрібання стінок порожнини матки і цервікального каналу під контролем гістероскопа за показаннями.

Згідно мети дослідження проведено клініко-статистичний аналіз даних обстежених та пролікованих жінок, що дало змогу визначити співставність груп та дослідити клінічні та анамнестичні особливості хворих з ПГЕБА (табл.5.2).

Згідно наведених даних таблиці пацієнтки обох груп співставні по віку, характеру менструального анамнезу та скаргах ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.2

### Особливості менструальної функції жінок з ПГЕБА абс.ч.(%)

Менструальна функція	I група (n=72)	II група (n=112)
Середній вік	41,6±2,7	43,7±3,1
Менархе до 12 років	6 (8,3)	11 (9,8)
Менархе після 14 років	12 (16,6)	16 (14,2)
Тривалість становлення менструальної функції:		
– до 1 року	7 (9,7)	10 (8,9)
– до 2 років	31 (43,1)	48 (42,8)
– більш 2 років	36 (50,1)	54 (48,2)
Менорагія	48 (66,6)	77 (68,7)
Ациклічні маткові кровотечі.	25 (34,7)	37 (33,1)
Міжменструальні кров'яністі виділення	37 (51,3)	48 (42,8)

Примітка: \* - різниця показників достовірна по відношенню до II групи,  $p < 0,05$

Дослідження репродуктивного анамнезу який включав кількість пологів, кількість штучних переривань вагітності на 1 жінку показало, що значимих розбіжностей між групами не спостерігалось (табл. 5.3)

Таблиця 5.3

**Репродуктивний анамнез у жінок з ПГЕБА, абс.ч.%**

Репродуктивний анамнез	I група (n=72)	II група (n=112)
Не було пологів	3 (4,1)	4 (1,4%)
1	37 (51,3)	62 (53,5)
2	27 (37,5)	38 (33,9)
3 та більше пологів	5 (6,9)	8 (7,1)
Кількість пологів в групі на 1 жінку	1,7±0,06	1,8±0,06
Кількість штучних переривань вагітності на 1 жінку в групі	2,7±0,07	2,6 ±0,06

Примітка: \*- різниця показників достовірна по відношенню до II групи,  $p < 0,05$ .

Аналіз структури інших гінекологічних захворювань демонструє, що у обстежених жінок обох груп однаково часто зустрічались такі захворювання, як лейоміома матки, хронічні запальні захворювання органів малого тазу, аденоміоз, захворювання шийки матки (табл.5.4).

Таблиця 5.4

**Структура гінекологічної патології жінок репродуктивного віку, абс.ч.(%)**

Захворювання	I група (n=72)	II група (n=112)
Лейоміома матки	18 (25,1)	26 (23,2)
Аденоміоз	16 (22,2)	23 (20,5)
Лейоміома матки та аденоміоз	7 (9,7)	12 (10,7)
Фонові захворювання шийки матки	37 (51,3)	54 (48,2)
Хронічні запальні захворювання органів малого тазу	19 (26,3)	32 (28,5)
Мастопатія		
Дифузна форма	12 (16,6)	19 (16,9)
Вузлова форма	5 (6,9)	9 (8,1)

Примітка: \*-різниця показників достовірна по відношенню до II групи групи,  $p < 0,05$ .

Також, увагу було приділено дослідженню структури екстрагенітальної патології, яке виявило, що у пацієток обох груп переважно зустрічались патологія щитоподібної залози, молочної залози та травної системи без суттєвої відмінності між групами (табл. 5.5).

В структурі екстрагенітальної патології домінували захворювання гепатобіліарного комплексу, захворювання щитоподібної залози, звертає на себе увагу показник наявності анемії у хворих з ПГЕБА, що визначало особливості для індивідуалізації лікування.

Таблиця 5.5

**Структура екстрагенітальної патології у жінок з ПГЕБА абс.ч.(%)**

Екстрагенітальна патологія	I група (n=72)	II група (n=112)
Анемія	10 (13,8)	13 (11,6)
Легкий ступінь	6 (8,3)	7 (6,2)
Середній ступінь	2 (2,7)	3 (2,6)
Тяжкий ступінь	2 (2,7)	3 (2,6)
Захворювання ендокринної системи		
ЦД I тип	2 (2,7)	8 (7,1) ω
ЦД II тип	3 (4,1)	5 (4,4)
Вузловий зоб	7 (9,7)	11 (9,8)
Гіпотиреоз	6 (8,3)	8 (7,1)
Гіпертиреоз	-	-
Серцево-судинні захворювання		
Гіпертонічна хвороба	5 (6,9)	8 (7,1)
Ішемічна хвороба серця	-	-
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	11 (15,2)	14 (12,5)
Захворювання ШКТ та гепатобіліарного комплексу		
Хронічний гастрит	2 (2,7)	3 (2,6)
Виразкова хвороба	6 (8,3)	9 (8,1)
Жовчокам'яна хвороба	12 (16,6)	16 (14,2)
Хр.холецисто-панкреатит	3 (4,1)	4 (3,5)
Хронічний коліт		
Захворювання сечовидільної системи	11 (15,2)	12 (10,7)
Захворювання нервової системи	8 (11,1)	9 (8,1)

Примітка: \* - різниця показників достовірна по відношенню до II групи,  $p < 0,05$ .

Отже, результати проведеного клініко-статистичного аналізу підтвердили співставність досліджуваних груп та відсутність статистично значущих відмінностей між групами, які отримували стандартний та індивідуалізований підхід у лікуванні.

Аналіз ефективності лікування хворих групи № I показав, що на протязі 1 року після проведеного лікування рецидив ПГЕБА спостерігали у 28 (38,8%)

хворих (табл 5.6). При цьому визначено, що поява рецидиву спостерігалася у 16 (22,2%) хворих впродовж перших 6 місяців після лікування, у 12 (16,6%) на 8-9 місяці після проведеного лікування. Таким чином, ефективність лікування без урахування даних ІГХ склала 61,2%, а рецидиви спостерігалися вже на першому році після лікування, що вказує на необхідність втілення патогенетично обумовленої індивідуалізованої тактики лікування.

Аналіз результатів лікування у групі № II вказав на певні особливості. Так при урахуванні показників ІГХ призначення дидрогестерону (підгрупа ІІА) було ефективним у 35 (83,3%) жінок з ПГЕБА, рецидив спостерігали у 7 (16,6%) хворих. Слід зазначити, якщо у групі № I рецидив ПГЕБА визначали на протязі перших 12 місяців після лікування, то у підгрупі ІІ А з визначенням показників ІГХ (рецептивність до прогестерону, стан апоптозу та APUD– системи в ендометрії) рецидив спостерігали переважно на 13 – 15 місяці після лікування (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

### Результати лікування хворих репродуктивного віку з ПГЕБА

Група	Кількість n=184	Ефективність Δ (%)	Рецидив n (%)
<b>Група № I стандартизоване лікування (дидрогестерон)</b>	72	44 (61,1)	28 (38,8)
<b>Група № II</b>			
Підгрупа № II А індивідуалізоване лікування (дидрогестерон)	42	35 (83,3)	7 (16,6)
Підгрупа № II В (ЛНГ ВМС 52 мг)	31	27 (87,1)	4 (12,9)
Підгрупа № II С (трипторелін 6 місяців + ЛНГ ВМС 52 мг)	39	36 (92,3)	3 (7,7)

Таким чином, можливо зробити висновок - призначення дидрогестерону при ПГЕБА з урахуванням показників ІГХ підвищує ефективність лікування на 21,9%, але при довгостроковому спостереженні (більше 12 місяців) вказує на необхідність тривалої гормональної терапії. Даний факт можливо пов'язаний з порушенням балансу між проліферацією та процесами апоптозу через певний час



після комплексного лікування, або наявністю довготривалого порушення гормонального гомеостазу.

Призначення ЛНГ-ВМС 52 мг з урахуванням даних ІГХ (II В група) показало високу ефективність, спостерігали відсутність рецидиву на протязі 24 місяців у 27 (87,1%) жінок. Перевагою даного лікування також була наявність як лікувального, так і контрацептивного ефектів.

У 4 (12,9%) пацієнок застосування ЛНГ-ВМС 52 мг було припинено, у 2 (6,4%) жінок у зв'язку з розвитком рецидиву гіперпластичного процесу, у 1 (3,2%) пацієнтки у зв'язку з розвитком гострого запального процесу та у 1 (3,2%) жінки у зв'язку з експульсією ВМС.

Комплексне лікування хворих підгрупи II С включало поетапне застосування оперативного лікування, та призначення терапії з урахуванням ІГХ профілю ендометрія. Приймаючи до уваги дані літератури (Бенюк В.О., Ковалюк Т.В., Гончаренко В.М., Курочка В.В.), що призначення триптореліну призводить до нормалізації рецептивності ендометрія до прогестерону, хворим поетапно було призначено лікування триптореліном впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг.

Динамічне спостереження за даною групою хворих впродовж 2 років показало ефективність такої терапії - 92,3%. Приводом до видалення ЛНГ-ВМС 52 мг у 2 (5,1 %) випадках спостережень став гострий запальний процес матки та спонтанна експульсія ВМС у 1 (2,5%) жінки. Варто зазначити, що рецидиву ПГЕБА в даній групі хворих визначено не було, що вказує на високу ефективність запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням показників ІГХ профілю ендометрія.

З метою дослідження впливу застосування триптореліну на протязі 6 місяців проведена пайпель-біопсія та повторні імуногістологічні дослідження ендометрія. Як показали результати наших обстежень (таблиця 5.7) призначення аГнРГ – триптореліну призвело до нормалізації рівня рецепторів до прогестерону (з 101 до 167 балів), нормалізацію про- та антиапоптичних систем, нормалізацію рівня експресії ЕС – клітин внутрішньотканинної APUD- системи (з 7,1 до 3,2 клітин в

полі зору), що і обумовило високу ефективність подальшого застосування ЛНГ-ВМС 52 мг.

Отже, застосування триптореліну впродовж шести місяців нормалізує рецепторний профіль ендометрія, сприяє встановленню фізіологічного балансу між проліферативними та апоптичними процесами. Це дозволяє проводити патогенетично спрямовану поетапну терапію з комбінованим використанням агоністів ГнРГ та ЛНГ-ВМС 52 мг жінкам з групи високого ризику рецидування гіперпроліферативних процесів ендометрія без атипії.

Таблиця 5.7

**ІГХПЕ у жінок з ПГЕБА , які застосовували аГнРГ впродовж 6 місяців, до лікування та після лікування.**

ІГХПЕ	Результати	
	До лікування	Після лікування
PR епітелій (в балах HISTOScore)	101,1±8,7	167,1±9,6*
BCL-2 (бали)	1,2±0,06	0,8±0,04*
BAH (бали)	0,5±0,06	0,9±0,04*
ЕС-клітини в п.з.	7,1±0,08	3,2±0,09*

Примітка: \*- різниця показників достовірна в порівнянні з показниками «до лікування»,  $p < 0,05$ .

Індивідуалізований підхід в лікуванні хворих з ГПЕ з урахуванням показників ІГХ профілю ендометрія дозволяє обрати оптимальну лікувальну тактику, визначити хворих, які потребують індивідуального підбору лікування та покращити результативність лікування хворих з ПГЕБА в репродуктивному віці на 31,1%.

**Матеріали даного розділу відображено в роботах:**

1. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Забудський ОВ, Каленська ОВ. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019 2(44): 35-42. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(44\).2019.180988](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(44).2019.180988).

2. Beniuk VO, Ginzburg VH, Govsiev D.O, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Kravchenko YV, Luchko AS. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relaps in premenopausal women. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2(58):63-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72>
3. Goncharenko VM, Beniuk VO, Kravchenko YuV, Kovaliuk TV, Komar VM. New approaches for improving the effectiveness of therapy of simple endometrial hyperplasia. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 68-72. DOI. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.18>

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіперпластичні процеси ендометрія є однією з актуальних проблем сучасної гінекології у зв'язку з високою поширеністю даної патології у жінок репродуктивного віку [4, 7, 12, 26, 30, 49].

За даними вітчизняних та зарубіжних авторів гіперплазія ендометрія виявляється у 14%-83% випадків гінекологічних захворювань та є однією з основних причин госпіталізації до гінекологічного стаціонару [60,64,113].

Зацікавленість лікарів даною патологією визначається схильністю до тривалого рецидивуючого перебігу, тяжкістю виявлення патогномонічних симптомів, труднощами при проведенні диференціальної діагностики та вибору методів лікування [19, 35, 41, 44, 50, 58, 67, 79, 91].

Незважаючи на численні дослідження, молекулярно-біологічні механізми розвитку гіперпластичних процесів ендометрія остаточно не визначені. В даний час відсутній єдиний погляд на пускові патогенетичні моменти проліферативних процесів в ендометрії, що зумовлює емпіричність лікувальних заходів та відсутність певної тактики у лікуванні ГПЕ у жінок, що не дозволяє суттєво знизити частоту даної патології.

Складність етіопатогенезу ГПЕ створює значні труднощі в виборі методів лікування. Цим можна пояснити відсутність єдиних рекомендацій щодо вибору лікарського засобу, дози та оптимальної тривалості його застосування, яка часто є неадекватною, у зв'язку з чим доводиться стикатися з рецидивами гіперпластичних процесів ендометрія [19, 51, 61].

Рецидивуючі маткові кровотечі, присутність онкологічної настороженості при тривалому існуванні проліферативних процесів на фоні супутньої патології, диктують необхідність застосування активнішої тактики лікування хворих [59, 60, 64, 67, 68, 74].

Таким чином, незважаючи на успіхи, досягнуті у вивченні етіопатогенезу, встановленні новітніх методів діагностики та терапії гіперпластичних процесів ендометрія, проблема лікування хворих з даною патологією залишається далекою

від свого рішення, що вказує на необхідність оптимізації тактики ведення хворих з ГПЕ, яка має бути спрямована не лише на створення адекватних комплексних підходів прогнозування, розвитку, рецидивування гіперпластичних ендометрія, а й розробку єдиних протоколів ведення хворих з ГПЕ.

Все вище вказане визначило мету проведеного дослідження – поліпшення результатів лікування пацієток репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія шляхом вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування даної патології, впровадження диференційованого патогенетично обґрунтованого лікувального алгоритму.

У відповідності до поставлених задач нами був розроблений дизайн дослідження, який включав два основних етапи. На першому етапі проводився аналіз медичної документації, обстеження та лікування 153 жінок репродуктивного віку зі встановленим діагнозом ПГЕБА.

Метою даного етапу було аналіз факторів ризику розвитку ПГЕБА в репродуктивному віці, проведення порівняльного аналізу між групою з наявністю рецидиву та групою з безрецидивним перебігом хвороби з метою визначення прогностично значущих патоморфологічних та імуногістохімічних критеріїв прогнозу розвитку рецидиву ПГЕБА, а також розробки індивідуалізованого патогенетично обґрунтованого лікування.

Другий етап включав в себе проведення клінічного дослідження лікування 184 жінок з ПГЕБА, метою якого є розробка та втілення персоналізованого лікування ПГЕБА з урахуванням критеріїв прогнозу розвитку рецидиву, рецептивності ендометрія, особливостей стану про- та антиапоптичних систем, рівня експресії клітин внутрішньо тканинної APUD-системи, проліферативного потенціалу.

На першому етапі в дослідження включено 153 пацієтки з встановленим діагнозом проста гіперплазія ендометрія без атипії у віці від 18 до 45 років, які проходили лікування в Центрі жіночого здоров'я Клінічної лікарні «Феофанія».

З метою проведення клініко-статистичного аналізу на першому етапі нами сформовано три групи хворих:

1 група – 82 (53,5%) жінок з безрецидивним перебігом простої гіперплазії ендометрія без атипії.

2 група – 71( 46,4%) пацієток з рецидивом простої гіперплазії ендометрія без атипії.

Контрольну групу склали 30 жінок репродуктивного віку, яким проводилося щорічне диспансерне обстеження.

Проведений аналіз впливу соціальних факторів на розвиток та рецидивування доброякісних гіперпластичних процесів в ендометрії у пацієток вказав, що найбільший відсоток хворих з ПГЕБА спостерігали у державних службовців, працівників дошкільних та вищих навчальних закладів, а також у офісних працівників умови праці яких супроводжувалися інтелектуально-розумовим та психо-емоційним перенапруженням: 1 група 65,5%, 2 – група 59,1% жінок. Наступну групу склали пацієтки, які працюють на промислових виробництвах: – 1 група 19,4%, 2 група 22,5%. Аналіз групи демонструє подібність розподілу хворих за категоріями. Таким чином характер впливу соціальних факторів показує односпрямовану тенденцію в розподілі хворих групи дослідження (1, 2 групи), а саме вказує на високий відсоток хворих з психоемоційними та інтелектуально-розумовими перенавантаженнями.

Дослідження менструальної функції вказало на ранній початок менархе (до 12 років), як у першій, так і в другій групі хворих відповідно по відношенню до контрольної групи. Менархе пізніше 14 років спостерігали у 14 (17,1%) пацієток першої та 15 (21,1%) другої групи відповідно, що значно відрізнялося від показників контрольної групи 2(6,6%) жінок.

Також, нами було встановлено, що у пацієток досліджуваних груп спостерігали тривале становлення менструального циклу в порівнянні з контрольною групою. Так, показник встановлення менструальної функції більше двох років реєстрували в 1 групі у 38 (46,3%) жінок, в 2 групі 34 (47,8%), що суттєво відрізнялося від контрольної групи 3 (10%), ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи менструальну функцію, були виявленні основні види її порушення у пацієнток першої та другої груп, такі як менорагії та ациклічні маткові кровотечі на фоні затримки менструації.

При проведенні аналізу репродуктивного анамнезу було встановлено зв'язок між кількістю пологів та розвитком гіперпластичного процесу ендометрія. Вивчення структури абортів у жінок з ПГЕБА виявило високу частоту внутрішньоутробної агресії (медичні аборти, викидні), що призводять до ураження ендометрія.

Середня кількість пологів в контрольній групі склала  $2,3 \pm 0,09$  в порівнянні з групами дослідження де середній показник склав  $1,6 \pm 0,05$  в 1 групі та  $1,5 \pm 0,08$  в 2 групі. Зворотня тенденція спостерігалася по показнику кількості медичних абортів в анамнезі. Так, даний показник в 2 групі становив ( $2,7 \pm 0,06$ ), в першій групі ( $2,1 \pm 0,07$ ), тоді як в контрольній групі був ( $1,7 \pm 0,09$ ). Таким чином, у пацієнток обох груп спостерігали високу частоту абортів та зменшений показник кількості пологів, в порівнянні з контрольною групою, що може бути фактором ризику розвитку ГПЕ.

В результаті проведеного аналізу перебігу гестаційного періоду було встановлено, що найбільш поширеною патологією була загроза переривання вагітності 13 (15,8%) спостережень в першій групі, 14 (19,7%) жінок в другій та 2 (6,6%) спостережень в контрольній групі, що може свідчити про фонові порушення гормонального гомеостазу, які мають вплив на перебіг вагітності.

На нашу думку значимим фактором, який впливає розвиток, перебіг, вибір лікувальної тактики при ГПЕ є супутні та перенесені гінекологічні та соматичні захворювання.

Виконуючи аналіз структури гінекологічної патології було встановлено, що гіперпластичні процеси ендометрія найбільш часто поєднувалися з лейоміомою матки у 24,3% випадків пацієнток 1 групи та 23,9 % жінок другої групи відповідно. Аденоміоз спостерігався у 19,5% жінок першої групи та 36,6% пацієнток другої групи ( $p < 0,05$ , OR-2,4). Статистична різниця вказує на

необхідність врахування даного факту, для індивідуалізації лікування цієї категорії пацієнток.

В більшості випадків ПГЕБА поєднується з фоновими захворюваннями шийки матки, у 38(46,3%) пацієнток першої групи та у 42(59,1%) жінок з другої групи.

Серед перенесених гінекологічних захворювань найбільш часто зустрічалися фонові захворювання шийки матки, а також хронічні запальні захворювання органів малого тазу.

Дисгормональні захворювання молочних залоз спостерігалися у хворих обох груп дослідження. Варто зазначити, що статистичної різниці між першою та другою групами пацієнток не встановлено, але в контрольній групі патологію молочних залоз реєстрували в 2 рази рідше, що вказує на певні односпрямовані порушення гормонального гомеостазу.

Вивчаючи екстрагенітальну патологію хворих констатували, що жінки основних груп мають низький показник здоров'я в порівнянні з контрольною групою.

Найбільш поширеними екстрагенітальними захворюванням у пацієнток першої та другої групи є захворювання гепато-біліарної системи, а саме хронічний холецисто-панкреатит спостерігався у 25(35,2%) жінок другої групи в порівнянні з 14(17,1%) пацієнток першої (достовірність відмінностей між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$ , OR-2,6) та 2(6,6%) контрольної груп ( $p < 0,05$ ).

Звертає на себе увагу висока поширеність випадків варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Так, показник наявності даного захворювання першій групі склав 9(10,9%) в порівнянні з пацієнтками другої групи 12(16,9%) та контрольною групою – 2 (6,6%) спостереження. Даний факт визначав необхідність індивідуалізації гормональної терапії.

Важливою частиною лікування ПГЕБА є лікування анемії. Найвищий показник анемізації хворих ми спостерігали в другій групі – 18 (25,3%) тоді, як в першій групі цей показник склав 11(13,4%) спостереження відповідно, що



визначало необхідність використання певних заходів в лікуванні даної категорії хворих ( $p < 0,05$ , OR-2,1).

Варто зазначити, що значну увагу ми приділили вивченню морфометричних показників у пацієток з гіперпластичними процесами в ендометрії.

Дослідивши морфометричні показники пацієток першої та другої груп дослідження нами було встановлено, що нормальну масу тіла мали 28 (34,1%) жінок першої та 7 (9,8%) другої групи, надлишкова вага визначалася у 22 (26,8%) пацієток першої та 18 (25,2%) хворих другої групи відповідно. Ожиріння I ступеня реєстрували у 18 (21,9%) пацієток першої групи, та значне переважання показників 23 (32,4%) серед хворих 2 групи дослідження.

Ожиріння II ступеня визначено у 8 (9,7%) жінок 1 групи та у 14 (19,7%) пацієток другої групи ( $p < 0,05$ , OR-2,4). Подібна тенденція спостерігалась при визначенні ожиріння III ступеня – 3 (3,6%) в першій групі та 9 (12,6%) в другій відповідно ( $p < 0,05$ , OR-3,9).

Таким чином, в 2 групі спостерігали статистично достовірне збільшення кількості жінок з ожирінням II, III ступеня, в порівнянні до показників пацієток 1 групи. Даний факт можна розцінювати, як предиктор рецидиву гіперпластичного процесу ендометрія.

Проведене дослідження дало змогу визначити клінічну характеристику жінок з ПГЕБА та встановити диспансерну групу підвищеного ризику розвитку ПГЕБА, в яку доцільно включити:

- жінок які мали раннє або пізнє menarche (раннє menarche в першій групі у 9,7% жінок та 8,4% у пацієток другої групи, пізнє menarche спостерігалось у 21,1% хворих 2 групи та 17,1% пацієток 1 групи відповідно.
- пацієнтів з тривалим періодом становлення менструального циклу, більше 2 років (46,3% у пацієток першої групи та 47,8% жінок 2 групи дослідження).
- жінок з наявністю двох та більше штучних переривань вагітності.

У жінок з ПГЕБА найбільш поширеними соматичними патологіями були захворювання гепато-біліарної системи, реєстрували хронічний холецисто-

панкреатит у 25 (35,2%) жінок першої групи та 23 (28,1%) хворих 2 групи, постгеморагічна анемія спостерігалася у 11,3% хворих першої групи та 25,3% пацієток 2 групи.

Порівняльний клініко-статистичний аналіз хворих з безрецидивним (1 група) та рецидивуючими (2 група) перебігом простої залозистої гіперплазії ендометрію вказав на певні особливості, а саме

- у жінок з рецидивуючим перебігом ПГЕБА спостерігали більшу кількість абортів в анамнезі (2,1 – у хворих першої групи, та 2,7 у хворих другої групи).
- наявність супутнього аденоміозу у хворих другої групи спостерігалася в 1,7 разів частіше ніж у хворих першої групи.
- постгеморагічна анемія у жінок з безрецидивним перебігом ПГЕБА спостерігалась в 1,9 рази рідше ніж у хворих з рецидивом ПГЕБА.
- Дослідження морфометричних параметрів вказало, що в групі жінок з рецидивним перебігом ПГЕБА ожиріння 2 та 3 ступеня визначалось в 2 рази частіше ніж у пацієнтів без рецидиву.

Підсумовуючи вище зазначене, можна сформулювати висновок, про те, що попередньо зазначені стани є преморбідними для даного патологічного процесу ендометрія та можуть бути предикторами розвитку ГПЕ, що дозволяє визначати групу підвищеного ризику та рецидиву для даної патології та застосовувати відповідні лікувально-діагностичні та персоналізовані лікувальні заходи.

При виконанні гормонального обстеження 153 жінок з ПГЕБА, визначали рівень фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону, пролактину, лютеїнізуючого та тиреотропного гормонів.

Результати дослідження, вказують на те, що середній рівень сироваткових гонадотропних гормонів у пацієнтів з ПГЕБА перевищував стандартні значення і був достовірно вищим порівняно з пацієнтами контрольної групи. Так, рівень ФСГ у жінок 1 групи був в 1,6 рази вище ніж у жінок контрольної групи. Подібна тенденція спостерігалась у 2 групі де рівень ФСГ визначався в 1,7 рази вищим, ніж у жінок контрольної групи. Рівень ЛГ в групах дослідження мав подібну тенденцію як і показники ФСГ – підвищення його рівня в 1 та 2 групах в 2 та 1,9

рази. Порівняльний аналіз між 1 та 2 групами продемонстрував відсутність статистичної різниці.

Подібна тенденція визначена при аналізі рівня пролактину, так рівень даного гормону у жінок першої групи склав 13,86 нг/мл, у пацієнтів 2 групи 14,17 нг/мл, таким чином, рівні пролактину в обох групах були співставні.

Дослідження рівня естрадіолу вказало на його підвищення в 1 та 2 групах в порівнянні з контрольною групою. Так, рівень E2 у жінок 2 групи був в 2 рази вищим, ніж у пацієнок контрольної групи, та в 1,9 рази вищим у жінок 1 групи. Статистичної різниці між 1 та 2 групою нами визначено не було, більш того у жінок 2 групи спостерігали значне коливання даного показника.

Визначення рівня прогестерону в групах показало, що середній рівень даного гормону у жінок контрольної групи був значно вищим, ніж у пацієнок 1 та 2 груп ( $p < 0,05$ ). Так, рівень прогестерону у жінок 1 групи був в 1,7 рази нижчим показника контрольної групи, в 2 групі була односпрямована тенденція де рівень прогестерону був в 1,8 рази нижчим, ніж у жінок контрольної групи.

З іншого боку, представляє інтерес той факт, що 11 (13,4%) жінок першої групи та 9 (12,6%) жінок 2 групи спостерігали майже нормальні рівні прогестерону, які дорівнювали рівню контрольної групи. Таким чином, можливо зробити висновок, що навіть на фоні нормального рівня прогестерону у певній категорії хворих спостерігається розвиток гіперпластичного процесу ендометрія. На нашу думку, це пов'язано порушенням рецептивності до прогестерону, або з порушенням балансу між про- та антиапоптотичними системами в ендометрії. Даний факт вказує на необхідність пошуку нових детермінант, як розвитку так і рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія, а також актуальність індивідуалізації лікування.

Таким чином, виявлені гормональні взаємовідносини у пацієнок з ГПЕ підтверджують важливість естрогенного впливу при формуванні патології ендометрія. Для жінок з ПГЕБА характерним є підвищення синтезу гонадотропінів, зі збільшенням показника їх виділення в 1,6-1,7 рази, що на наш погляд має компенсаторний характер.

У жінок з ПГЕБА формування проліферативного процесу проходить в умовах низької концентрації прогестерону в крові, що вказує на порушення лютеїнової фази циклу, та диктує доцільність дослідження гормональних гіпофізарно -наднирничко- яєчникових взаємовідносин.

Результати проведених обстежень у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА вказують на необхідність дослідження гормонального профілю з метою встановлення персоналізованої лікувальної тактики та визначення контролю лікування. Порівняльний аналіз гормонального профілю хворих першої та другої груп статистичної значущої різниці не виявив, що вказує на необхідність пошуку предикторів рецидиву ПГЕБА не тільки на рівні взаємодії гормон-клітина, а на рівні внутрішньоклітинних взаємовідносин.

За діагностичним алгоритмом нами проведено аналіз ехографічних показників органів малого тазу у обстежених пацієнток. Проводили трансабдомінальну та транспіхвову ультрасонографію, при труднощах інтерпретації виконували дослідження в соноеластографічному режимі. Особливу увагу було приділено величині та структурі медіани М-ехо. Товщина ендометрія як в першій, так і в другій групах були співставними, показник вказував на наявність гіперплазії ендометрія. Особливо важливим було встановлення різниці ультразвукових показників між першою та другою групою з метою визначення прогностичних ультразвукових критеріїв розвитку рецидиву ГПЕ.

Середня товщина ендометрію в 1 групі склала 18,3 мм в 2 групі 17,6 мм, дані показники статистичної різниці між групами не мали  $p \geq 0,05$ . Показники розмірів матки (довжина ширина, передньо-задній розмір) також між групами статистичної різниці не мали. Також, при виконанні ехографії відзначалося збільшення ехогенності і нерівномірний контур ендометрія, а також діагностувалася нерівномірна ехогенність субендометріальної зони міометрія у вигляді дифузно-вогнищевих і кістозних змін в обох групах в рівній статистичній значущості.

Звертає на себе увагу той факт, що у 7 (8,5%) пацієток 1-ї групи і в 11 (15,5%) другої групи були виявлені функціональні утворення діаметром від 3 см до 4,5 см, верифіковані як кісти яєчників.

Так, встановлено, що підвищену ехогенність ендометрія мали 61(74,6%) жінок першої групи та 54 (76,1%) пацієток другої групи. Таким чином, дана діагностична ознака зустрічається у рівному відсотку в групах з рецидивом та з безрецидивним перебігом хвороби.

Подібна тенденція спостерігалася при визначенні неоднорідності структури ендометрія. Встановлено, що неоднорідність структури ендометрія в першій групі склала 55 (67,4%), в другій групі даний показник був - 51 (71,8%), статистичної різниці нами не встановлено ( $p \geq 0,05$ ).

Вивчаючи рельєфність порожнини матки зміни спостерігали у 57 (69,3%) жінок першої групи та у 52 (73,5%) пацієток другої групи . Вивчення М-ехо-продемонструвало нерівність контуру у 9 (10,6%) хворих першої групи, у жінок другої групи даний показник склав 8 (11,1%), що вказувало на відсутність статистичної різниці. Ультразвукові параметри яєчників були співставними в обох групах  $p \geq 0,05$ , так об'єм правого яєчника дорівнював  $5,82 \pm 0,56$  у хворих 1 групи та  $6,22 \pm 0,8$  у жінок 2 групи, подібна тенденція спостерігалася при порівнянні об'єму лівого яєчника -  $5,92 \pm 0,36$  та  $6,12 \pm 0,56$  відповідно. Але звертає на себе увагу той факт, що у жінок 2 групи аденоміоз спостерігався в 1,7 рази частіше ніж у пацієтів 1 групи, що може вказувати на дану ознаку, як предиктор рецидиву гіперпластичного процесу.

Таким чином, проведене дослідження ультразвукових параметрів стану органів малого тазу у хворих з ПГЕБА визначило наявність критеріїв гіперпластичного процесу ендометрію в групах, але статистичної різниці між групами з рецидивом гіперпластичного процесу (2 група) та безрецидивним перебігом (1 група) даної патології не визначено.

Провели дослідження біотопу піхви, уточнили мікробіологічні особливості цервікального каналу та порожнини матки у жінок з ПГЕБА.

Враховуючи, що одним з важливих патогенетичних ланок у розвитку гіперпластичних процесів ендометрія є хронічний запальний процес одним з наших завдань було дослідження особливості біотопу піхви, визначення мікробіологічної характеристики цервікального каналу та порожнини матки у жінок з даною патологією.

Порушення механізмів місцевої резистентності сприяє персистенції мікробних агентів в ендометрії, що призводить до розвитку вторинних морфофункціональних змін ендометрія. Відомо, що порушення біоценозу і бар'єрної функції піхви сприяють виникненню вагінітів і цервіцитів різної етіології, тому нами було проведено аналіз стану біоценозу у пацієнок.

Аналіз отриманих даних показав, що в першій групі жінок у 23 (28,1%) спостерігався нормоценоз, проміжний тип біоценозу визначений у 35(44,2%) жінок, дисбіоз піхви встановлено у 13 (15,8%) пацієнок, наявність кольпіту визначено у 11 (13,4%) хворих. В другій групі жінок нормоценоз діагностований у 19 (26%) жінок, проміжний тип у 31 (43,7%) випадків, дисбіоз діагностований у 14 (19,9%) жінок, кольпіт спостерігався у 7 (9,7%) пацієтів.

Звертає на себе увагу той факт, що відсоток наявності дисбіозу піхви та кольпіту в 1 та 2 групі значно більше ніж в контрольній групі. З іншого боку нормоценоз спостерігався в контрольній групі у 36,6% жінок тоді як в першій групі у 28,1% та в другій у 26%. Порівняльний аналіз стану біоценозу піхви між першою групою та другою групою статистичної різниці не виявив. Наші мікробіологічні дослідження показали, що при дисбіозі та кольпіті піхви визначався високий вміст (вище референтних значень) анаеробних мікроорганізмів – *Prevotella bivia*, *Eubacterium spp.*, *Prevotella melanynogenica*, *Prevotella intermedia*, *Atopobium vaginae*. Дана категорія хворих отримувала відповідну терапію з подальшим контролем стану біоценозу піхви.

Можливість висхідного інфікування нівелюється природніми бар'єрами, одним з яких є шийка матки. Даний факт обумовив доцільність проведення бактеріологічного дослідження цервікального каналу методом ПЛР та посівів мікробіотопу за допомогою аеробних та анаеробній технологій. Як показали наші

дослідження у 21 (70,0%) жінок контрольної групи визначали негативні результати по заданому спектру ПЛР, тоді як в першій групі у 56 (68,3%) та у другій у 51 (71,8%) пацієнтки визначали наявність позитивних результатів, що вказує на високий інфекційний індекс.

З вірусних інфекцій найчастіше визначався вірус простого герпесу, при цьому наявність цього вірусу встановлено як у жінок з ГПЕ, так і в контрольній групі, що вказує на його значну поширеність у популяції. *Herpes simplex virus I, II* визначався у 18,2% хворих першої групи, у 22,5% жінок другої групи та у 9,9% жінок контрольної групи. В майже рівних відсотках між першою та другою групами спостерігали наявність *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, але в порівнянні з контрольною групою показники були вищі в 1,5-2 рази, що вказує на необхідність врахування інфекційного фактору в розвитку гіперпластичних процесів ендометрія.

Аналіз бактеріального компоненту встановив високу частоту наявності як аеробних так і анаеробних бактерій у складі вірусно-бактеріальних асоціацій. У вмісті цервікального каналу визначалися представники групи *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, а також анаероби *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Veilonella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Встановлено, що контамінація цервікального каналу у жінок першої та другої групи була значно вираженою в порівнянні з контрольною групою. Так, бактерії групи *Staphylococcaceae* в 2 рази частіше виявлялися в першій та другій групах в порівнянні з контрольною групою. Подібна тенденція спостерігалася по визначенню бактерій груп *Enterobacteriaceae* та *Enterococcaceae*.

Застосування сучасних анаеробних технологій в визначенні анаеробних бактерій доповнило наші уявлення про склад біотопу цервікального каналу. Такі представники групи анаеробів як *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veilonella spp.* спостерігалися у жінок контрольної групи в низькому відсотку хворих (3,3%), але в групах з ПГЕБА були присутні в певних відсотках (13,4% та 16,9% відповідно), але порівняльний аналіз між першою та другою групами статистично значущих розбіжностей в відсотковому розподілу не виявив.

Важливою частиною нашого дослідження було визначення структури та рівня контамінації порожнини матки. Так при проведенні порівняльного аналізу мікробного навантаження порожнини матки та цервікального каналу становлена схожість вірусно-бактеріальних асоціацій. Важливим аспектом у визначенні біотопу є багатокомпонентність асоціацій в цервікальному каналі на противагу 1-2 компонентного поєднання в порожнині матки.

Більш того, відсоток наявності вірусного і/або бактеріального компоненту визначався лише у 47(62,2%) першої групи, та у 51 (70,8%) другої групи. Для контрольної групи відсоток контамінації порожнини матки склав 13,3 % - 4 спостереження.

Звертає на себе увагу, що найчастіше в порожнині матки визначався вірус простого герпесу 13 (15,8%) пацієнок першої групи та у 12 (16,9%) спостережень другої групи, при цьому в контрольній групі лише у 2 (6,6%) жінок ми визначали наявність даного вірусу.

Бактерії груп *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium* визначались в невеликому відсотку як в першій так і другій групах, що має односпрямовану тенденцію з дослідженням цервікального вмісту. Треба визначити той факт, що 16 (19,3%) хворих першої групи та 25(35,2%) другої групи мали *Papillomavirus* низько- та високоонкогенні штами, в контрольній групі даний вірус не визначався.

Дослідження бактеріальної структури аспірату з порожнини матки вказало на домінування анаеробних бактерій груп *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Veilonella spp*. Проводячи паралелі з структурою мікробіологічного вмісту цервікального каналу, визначено зменшення відсотку хворих з контамінацією аеробами, відсоток наявності анаеробів зменшувався, але їх співвідношення мало односпрямовану тенденцію.

Таким чином, встановлено, що у 47(62,2%) першої групи, та у 51 (70,8%) другої групи спостерігаються ознаки хронічного ендометриту поєднаної вірусно-бактеріальної етіології. В контрольній групі контамінація порожнини матки вірусно-бактеріальними асоціаціями встановлена у 4 (13,3%) хворих.



Проведення комплексного вірусно-бактеріального скринінгу показало, що 75,6% жінок першої та 76,1% пацієток другої групи мають широкий спектр вірусно-бактеріальних асоціацій у цервікальному каналі, що створює передумови для інфікування порожнини матки патогенною та умовно патогенною флорою та вірусами.

Визначено, що 72,9% жінок першої та 76,1% пацієток 2 групи мають порушення біоценозу піхви, що потребує своєчасного виявлення та лікування.

Проведений ретельний аналіз результатів патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження жінок з ПГЕБА. Матеріалом для проведення пато-морфологічного дослідження були вишкріби та резектати ендометрія і слизової цервікального каналу. Групу порівняння склали пацієнтки спостереження з інтактним ендометрієм.

Останні роки йде широка дискусія стосовно ролі рецептивності ендометрія в патогенезі розвитку гіперпроліферативних станів. Одним з завдань нашого дослідження було уточнення патогенетичних ланок рецидиву ПГЕБА з урахуванням особливостей рецепторного фенотипу. Тому, приймаючи до уваги той факт, що гормональний вплив на клітини ендометрія реалізується через специфічні рецептори, нашим завданням було провести дослідження рецепторного апарату гіперплазованного ендометрія в 1 та 2 групі з метою визначення прогностичних критеріїв.

Встановлено, що максимальний рівень експресії ER- $\alpha$  визначався в незміненому ендометрії в фазу проліферації (контрольна група). В умовах розвитку гіперпластичного процесу (1 та 2 групи) спостерігали зменшення рівня ER- $\alpha$  як в стромальному так і в залозистому компоненті ( $p \leq 0,05$ ).

Подібна тенденція спостерігалася і при дослідженні рівня експресії рецепторів до прогестерону – PR. Таким чином, при простій гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку спостерігається зменшення як ER- $\alpha$  та і PR ( $p \leq 0,05$ ).

Звертало на себе увагу, що в 2 групі з рецидивуючим перебігом хвороби рівень рецепторів до прогестерону був статистично меншим в 1,5 рази ніж в 1

групі та в 1,8 рази ніж в контрольній групі ( $P \leq 0,05$ ). Так, якщо у хворих контрольної групи рівень рецепторів до прогестерону досягав -  $197,6 \pm 8,3$  бали, а в 1 групі -  $158,3 \pm 8,5$  балів то у хворих з 2 групи  $106,1 \pm 9,6$  (достовірність відмінностей між групами 1 та 2 -  $p < 0,05$ , OR-2,3). Таким чином, є підстави зробити висновок, що у хворих 2 групи подальша терапія препаратами прогестерону буде не достатньо ефективною в порівнянні з 1 групою. Даний факт, підкреслює необхідність індивідуалізації з урахуванням чутливості до гормональної терапії в лікуванні хворих з простою гіперплазією ендометрія.

З метою вивчення особливостей процесів апоптозу в умовах гіперпластичного процесу ендометрія провели дослідження рівня експресії інгібітора апоптозу Bcl-2 та проапоптичного фактору BAX.

Встановлено, що в фізіологічних умовах рівень експресії даного фактору BCL-2 в клітинах ендометрію сягає  $0,5 \pm 0,04$ , що в 2 рази менше ніж у першій групі та в 2,8 рази менше ніж у жінок 2 групи ( $p \leq 0,05$ ). Таким чином, при розвитку гіперпластичного процесу ендометрія спостерігається порушення апоптозу, що є однією з патогенетичних ланок даного патологічного стану. Але звертає на себе увагу, що в рівень BCL-2 у хворих 2 групи в 1,5 рази вище ніж у хворих 1 групи, що вказує на більш виражене порушення про- та антиапоптичних систем в умовах гіперпластичного процесу ( $p < 0,05$ , OR-2,9). Дані особливості на нашу думку є критеріями прогнозу рецидиву гіперпластичного процесу в ендометрії та надають можливість проведення персоналізованого лікування.

Аналіз рівня експресії проапоптичного фактору BAX показав, що даний фактор у контрольній групі спостерігався на рівні 0,45 бали, при цьому його рівень в епітелії залоз був в 1,9 вище ніж у стромі. Дослідження рівня експресії фактору BAX в 1 та 2 групі показав значне його зменшення в стромальному компоненті так і в епітелії залоз. Більш того, в 1 групі даний показник в епітелії залоз був 1,4 рази менше та майже в 2 рази менше в другій групі по відношенню до контрольної групи. Подібна тенденція спостерігалася при дослідженні даного фактору в стромі ендометрія.

Таким чином, наші імуногістохімічні дослідження показали, що в умовах розвитку гіперпластичного процесу ендометрія спостерігається дисбаланс між про- та антиапоптичними системами, і як наслідок дисбаланс між процесами проліферації та апоптозу. Варто зазначити, що рівень експресії фактору VAX в 1 та 2 групі вказав, що в групі жінок з рецидивом ГПЕ (2 група) спостерігається виражена дисфункція проапоптичних систем, яка на нашу думку можливо і обумовлює рецидив гіперпластичного процесу ( $p < 0,05$ , OR-2,2).

Проводячи дослідження патогенетичних ланок розвитку гіперпластичного процесу в ендометрії з метою визначення предикторів рецидиву дослідили рівень експресії фактору росту ендотелія судин - VEGF (Vascular endothelial growth factor). Даний фактор регулює процеси неоваскуляризації ендометрія, тому ми вважали що в умовах зайвої проліферації і порушення про- та антиапоптичних систем визначаються особливості рівня в 1 та 2 групах.

Встановлено, що рівень експресії VEGF при ПГЕБА перевищував фізіологічний рівень в 1,6 рази в залозах та 1,7 в стромі у жінок першої групи. Схожим був аналіз показників 2 групи, що визначається характером патологічного процесу.

Рівень експресії VEGF в 1 та 2 групах не мав статистично значущих відмінностей. Таким чином, даний імуногістохімічний критерій не може бути прогностичним в плані рецидиву гіперпластичного процесу ендометрія.

Сучасна патогенетична концепція розвитку гіперпластичного процесу в ендометрії включає в себе значну роль клітин дифузної ендокринної системи, так званої - APUD-системи. Згідно літературних джерел в патогенезі гіперпроліферативних змін ендометрія окрім естрогенів, мають вагому роль про- та антиапоптоичні фактори, пептидні гормони та біогенні аміни. Приймаючи до уваги актуальність дослідження даної ланки патогенезу в розвитку гіперпластичного процесу ендометрія ми провели дослідження експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотакнинної APUD-системи в ендометрії.

Імуногістохімічні дослідження показали, що ЕС-клітини розташовувалися поодинокі, в деяких місцях спостерігались їх скупчення. Характерною ознакою цих клітин є переважно перинуклеарне, рідше апікальне розташування дрібних малочисельних гранул. Іноді гранули займали всю цитоплазму ЕС-клітини.

В контрольній групі рівень експресії ЕС-клітин становив  $2,4 \pm 0,06$  клітин в полі зору. В умовах розвитку гіперпластичного процесу спостерігали значне збільшення кількості апудоцитів. Так, даний показник у жінок 1 групи був в 2,2 рази вище ніж в контрольній групі, та 4 рази вище в групі 2 також по відношенню до контрольної групи. Варто зазначити, що спостерігалася статистична різниця між показниками 1 та 2 груп ( $p < 0,05$ , OR-3,1), рівень експресії ЕС-клітин 1 групи був в 1,8 рази нижче.

Дослідження експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин в нормі та в умовах гіперпластичного процесу показали перенапруження механізмів гальмування надмірної проліферації, значне перевищення рівня експресії ЕС-клітин при розвитку гіперпластичного процесу. Визначило необхідність урахування даної ланки патогенезу при прогнозуванні рецидиву гіперплазії ендометрія та необхідність застосування персоналізованого лікування.

З метою оцінки інтенсивності процесів проліферації було проведено імуногістохімічне дослідження маркера клітинної проліферації Ki-67 який є димерною молекулою в епітелії залоз і стромальному компоненті ендометрія.

За даними літератури рівень експресії Ki-67 має особливу функцію, яка заключається у можливості виділення клітин, на всьому проміжку клітинного циклу в активній фазі при цьому Ki-67 відсутній тільки в G0- періоді.

Експресію маркера клітинної проліферації Ki-67 оцінювали за допомогою визначення загальної кількості зафарбовування ядер клітин в залозистому та стромальному компоненті (характерним є зафарбовування ядер в коричневий колір).

Як показали наші дослідження найвищий рівень експресії Ki-67 був визначений в незміненому ендометрії в фазі проліферації, як в епітелії залоз, так і

в стромі ендометрія. У жінок з ПГЕБА було виявлено зниження рівня експресії Кі-67 порівняно з незміненим ендометрієм у суб'єктів обох груп ( $p < 0,05$ ).

Фаза секреторної трансформації ендометрія характеризувалася різким зменшенням інтенсивності проліферативних змін в 1,8 рази в стромі та в 5,7 разів в залозах ендометрія. Отримані нами дані вказують, що вираженість проліферативних процесів в ендометрії залежать від фази менструального циклу.

Порівняльний аналіз рівня експресії маркера клітинної проліферації Кі-67 між 1 та 2 групою статистично значущої різниці не виявив, але в порівнянні з контрольною групою спостерігалась односпрямована тенденція. Так, рівень експресії Кі-67 в залозах ендометрія в 1 групі склав 24,4, що в 3,7 рази вище ніж в контрольній групі.

Розглядаючи сучасну концепцію ролі запального процесу в ендометрії, як фактору порушення тканинного гомеостазу, та як наслідок розвиток цілого каскаду порушень, а саме зміни рецептивності, дисбалансу між проліферацією та процесами апоптозу, наступним завданням стало визначення його ролі в патогенезі та рецидуванні ГПЕ.

Це обумовило використання вже класичної методики імуногістохімічного дослідження з антигенами до маркеру CD-138. При проведенні дослідження спостерігали забарвлення цитоплазми плазматичних клітин в коричневий колір. Ці клітини є відображенням плазматичної інфільтрації ендометрія та наявності хронічного запалення ендометрія.

Як показали наші дослідження у 57,7% хворих першої групи та у 59,7% другої групи визначено позитивна реакція CD138 (Clone MI15), що свідчить про наявність хронічного запального процесу в ендометрії .

Таким чином, наші дані підтверджують патогенетичні уявлення розвитку гіперпроліферативних процесів, та необхідності урахування даної ланки патогенезу. З іншого боку проводячи порівняльний аналіз між першою та другою групами статистичної різниці частоти наявності хронічного ендометриту нами не встановлено, відсоток складав співставні значення.

Патоморфологічне дослідження зразків матеріалу жінок з ПГЕБА з використанням імуногістохімічних методик демонструє, що основною патогенетичною ланкою розвитку гіперпроліферативних змін ендометрія є дисбаланс між процесами проліферації клітин та їх програмованою загибеллю (апоптозом). Це проявляється активацією внутрішньотканниної APUD системи (кількість ЕС-клітин в зразках збільшена, від 6 до 10 в полі зору), порушенням рецепторного профілю ендометрія (зниження рівня експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів), підвищенням концентрації фактору росту судин ендотелію (VEGF), антиапоптичного протеїну BCL-2 на фоні зниженої експресії проапоптичного фактору BAX. Порівняльний аналіз патоморфологічних особливостей та імуногістохімічного профілю ендометрія вказав, що для хворих з рецидивом ПГЕБА було характерним:

- підвищення рівня експресії ЕС-клітин в 1,8 рази по відношенню до показників пацієток з безрецидивним перебігом хвороби.

- підвищення рівня антиапоптоичного фактору BCL-2 у в 1,5 рази та зниження рівня проапоптичного фактору BAX в 1,5 рази ніж у хворих з безрецидивним перебігом хвороби, що вказує на порушення балансу про- та антиапоптичних систем в гіперплазованому ендометрії.

- зменшення рівня експресії прогестеронових рецепторів в 1,5 рази ніж в 1 групі та в 1,9 рази в порівнянні з групою контролю. ( $P \leq 0,05$ ).

- зменшення рівня експресії рецепторів до естрогенів в 1,4 рази ніж в 1 групі та в 1,6 рази порівняно з контрольною групою ( $P \leq 0,05$ ).

Дослідження рівнів маркера клітинної проліферації Ki-67, маркера плазмоклітинної інфільтрації CD138 (Clone MI15) та фактору росту ендотелія судин - VEGF між 1 та 2 групою статистично значущої різниці не визначило, але в порівнянні з контрольною групою спостерігалась односпрямована тенденція.

Таким чином, проведене патогістологічне та імуно-гістохімічне дослідження визначило певні діагностичні предиктори рецидиву ПГЕБА, що дозволило в подальшому запропонувати патогенетично обгрунтовану індивідуальну лікувальну тактику, що було виконано на другому етапі роботи.

Основною метою другого етапу була розробка та втілення індивідуальної лікувальної програми хворих з простою гіперплазією ендометрія, яка розроблена з урахуванням особливостей рецептивності ендометрія, та внутрішньотканинної APUD-системи, стану про- та антиапоптичних систем.

В дослідження включили 184 жінки з ПГЕБА. Згідно мети нашого дослідження пацієнти з ПГЕБА були розподілені на дві групи: I група – 72 жінки з ПГЕБА яким після оперативного лікування (гістероскопія) терапію проводили згідно протоколу МОЗ, але без визначення ІГХ профілю ендометрія, хворі отримували дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців.

Другу групу склали 112 пацієток з ПГЕБА яким після оперативного лікування (гістероскопія) проводилась індивідуалізоване лікування з урахуванням стану рецепторних систем (ER, RP), стану про- та антиапоптичних систем (BCL-2, BAX) та внутрішньотканинної APUD-системи (ЕС-клітини). Згідно плану дослідження група № II була розподілена на 3 підгрупи .

Критеріями формування підгруп II А та II В були наступні дані ІГХ профілю:

- рівень рецептивності до прогестерону - більше 120 балів згідно шкали HISTOScore;
- рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 – менше -1,1 балів;
- рівень проапоптичного фактору BAX – більше 0,7 балів;
- рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – менше 5 клітини в полі зору.

Підгрупа II А – 42 (22,8%) спостережень отримувала дидрогестерон 10 мг 2 рази на добу за схемою 6 місяців. Підгрупу II В склали 31(16,8%) пацієтка, яким після встановлення діагнозу ПГЕБА та визначення імуногістохімічного профілю ендометрія була введена ЛНГ-ВМС 52 мг .

Критеріями формування підгрупи II С були наступні дані ІГХ профілю:

- низький рівень рецептивності до прогестерону - менше 120 балів згідно шкали HISTOScore;
- високий рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 - більше 1,1 балів;

- низький рівень проапоптичного фактору ВАХ – менше 0,7 балів;  
 -високий рівень експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної АРUD-системи – більше 5 клітини в полі зору.

Підгрупі II С 39 (21,1%) жінок, поетапно призначався Трипторелін впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг строком на 5 років.

Трипторелін вводився внутрішньом'язово в перші 5 днів циклу, далі введення проводилося з періодичністю 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців, після цього була введена ЛНГ-ВМС 52 мг в відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996 р.

Ефективність лікування оцінювалася шляхом транспіхвового сканування органів малого тазу через 6, 12, 18 та 24 місяці після лікування та за результатами патоморфологічного дослідження зразків ендометрія, отриманих шляхом пайпель-аспірації вмісту порожнини матки та фракційного вишкрібання порожнини матки та слизової оболонки цервікального каналу під гістероскопічним контролем за показаннями.

Аналіз ефективності лікування хворих I групи показав, що на протязі 1 року після проведеного лікування рецидив ПГЕБА спостерігали у 28 (38,8%) хворих. При цьому визначено, що поява рецидиву спостерігалася у 16 (22,2%) хворих на протязі перших 6 місяців після лікування, у 12 (16,6%) на 8-9 місяці після проведеного лікування. Таким чином, ефективність лікування без урахування даних ІГХ склала 61,2%, а рецидиви спостерігалися вже на першому році після лікування, що вказує на необхідність втілення патогенетично обумовленої індивідуалізованої тактики лікування.

Аналіз результатів лікування у II групі вказав на певні особливості, так при урахуванні показників ІГХ призначення дидрогестерону (підгрупа ІА) було ефективним у 35 (83,3%) жінок з ПГЕБА, рецидив спостерігали у 7 (16,6%) хворих. Слід зазначити, якщо у групи № I рецидив ПГЕБА визначали на протязі перших 12 місяців після лікування, то у підгрупі II А з визначенням показників ІГХ (рецептивність до прогестерону, стан апоптозу та АРUD- системи в ендометрії) рецидив спостерігали переважно на 13 – 15 місяці після лікування.



Таким чином, можливо зробити висновок - призначення дидрогестерону при ПГЕБА з урахуванням показників ІГХ підвищує ефективність лікування на 21,9 %, але при довгостроковому спостереженні (більше 12 місяців) вказує на необхідність тривалої гормональної терапії. Даний факт можливо пов'язаний з порушенням балансу між проліферацією та процесами апоптозу через певний час після комплексного лікування, або наявністю довготривалого порушення гормонального гомеостазу.

Таблиця 9.1

**Результати лікування хворих репродуктивного віку з ПГЕБА**

Група	Кількість n=184	Ефективність Δ (%)	Рецидив n= (%)
<b>Група № I стандартизоване лікування (дидрогестерон)</b>	72	44 (61,1)	28 (38,8)
<b>Група № II</b>			
Підгрупа № II А індивідуалізоване лікування (дидрогестерон)	42	35 (83,3)	7 (16,6)
Підгрупа № II В (ЛНГ ВМС 52 мг)	31	27 (87,1)	4 (12,9)
Підгрупа № II С (трипторелін 6 місяців + ЛНГ ВМС 52 мг)	39	36 (92,3)	3 (7,7)

Призначення ЛНГ-ВМС 52мг з урахуванням даних ІГХ (II В група) показало високу ефективність, спостерігали відсутність рецидиву на протязі 24 місяців у 27 (87,1%) жінок. Перевагою даного лікування також було наявність як лікувального, так і контрацептивного ефектів.

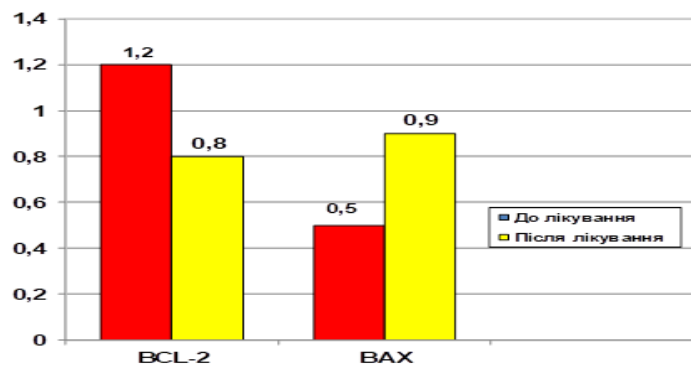
У 4 (12,9%) пацієток застосування ЛНГ-ВМС 52 мг було припинено, у 2 (6,4%) жінок у зв'язку з розвитком рецидиву гіперпластичного процесу, у 1 (3,2%) пацієнтки у зв'язку з розвитком гострого запального процесу та у 1 (3,2 %) жінки у зв'язку експульсією ВМС.

Комплексне лікування хворих підгрупи групи II С включало поетапне застосування оперативного лікування, та призначення терапії з урахуванням ІГХ профілю ендометрія. Приймаючи до уваги дані літератури (Бенюк В.О., Ковалюк Т.В., Гончаренко В.М., Курочка В.В.), що призначення триптореліну призводить до нормалізації рецептивності ендометрія до прогестерону, хворим

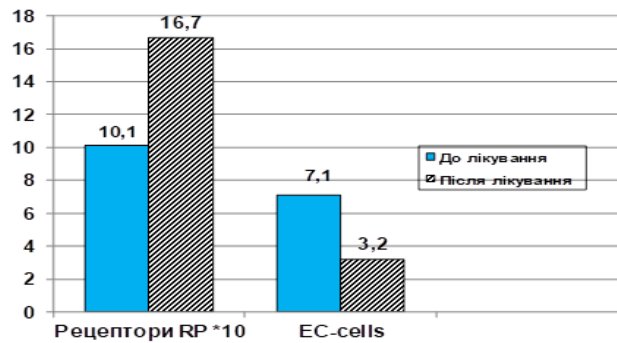
поетапно було призначено лікування триптореліном впродовж 6 місяців з наступним застосуванням ЛНГ-ВМС 52 мг.

Динамічне спостереження за даною групою хворих впродовж 2 років показало ефективність даної терапії - 92,3%. Приводом до видалення ЛНГ-ВМС 52мг у 2 (5,1 %) випадках жінок став гострий запальний процес матки та спонтанна експульсія ВМС у 1 (2,5%) пацієнтки. Варто зазначити, що рецидиву ПГЕБА в даній групі хворих визначено не було, що вказує на високу ефективність запропонованого патогенетичного лікування з урахуванням показників ІГХ профілю ендометрія.

З метою дослідження впливу застосування триптореліну на протязі 6 місяців нами проведена пайпель-біопсія та повторні імуногістологічні дослідження ендометрія. Як показали наші дані (призначення аГнРГ – триптореліну призвело до нормалізації рівня рецепторів до прогестерону (з 101 до 167 балів), нормалізацію про- та антиапоптичних систем, нормалізацію рівня експресії ЕС – клітин внутрішньотканинної APUD- системи (з 7,1 до 3,2 клітин в п.з.), що і обумовило ефективність подальшого застосування ЛНГ-ВМС 52 мг.



**Рис.9.1 Стан про- та антиапоптичних факторів до та після лікування триптореліном.**



**Рис.9.2 Рівень експресії прогестеронових рецепторів та EC-клітин до лікування та після лікування триптореліном**

Отже, застосування триптореліну впродовж 6 місяців нормалізує рецепторний профіль ендометрія, сприяє встановленню фізіологічного балансу між проліферативними та апоптичними процесами. Це дозволяє проводити патогенетично спрямовану поетапну терапію з комбінованим використанням агоністів ГнРГ та ЛНГ-ВМС 52 мг жінкам з групи високого ризику рецидування гіперпроліферативних процесів ендометрія без атипії.

Індивідуальний підхід у лікуванні хворих з гіперпроліферативними змінами ендометрія з врахуванням його ІГХ профілю дозволяє визначити раціональну лікувальну тактику, встановити категорію хворих з необхідністю індивідуалізації лікування, поліпшити результати терапії простої гіперплазії ендометрія без атипії в репродуктивному віці на 31,1%.

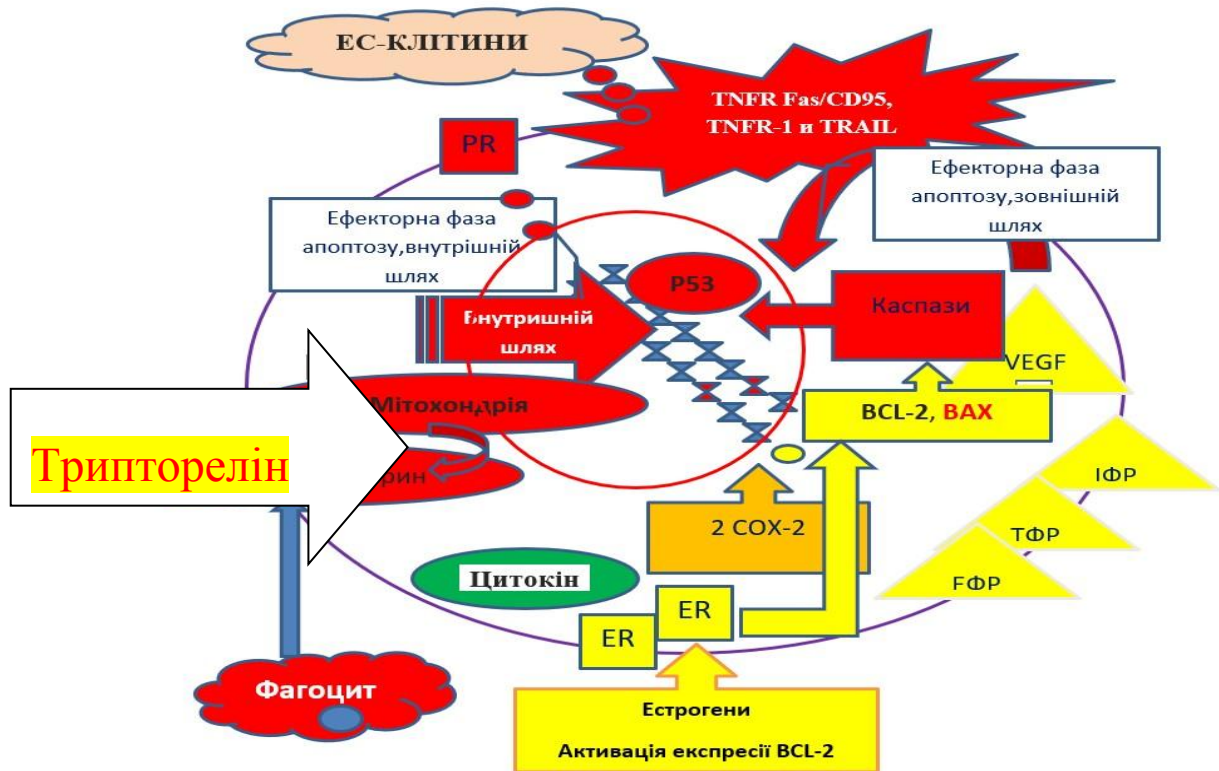


Рис.9.3 Патогенетичний взаємозв'язок між проапоптичними та антиапоптичними системами в ендометрії.

Призначення триптореліну у хворих з ПГЕБА призводило до менопаузи, та, як наслідок, до зменшення рівня естрадіолу, зменшення рівня антиапоптичного фактору BCL-2, підвищення рівня проапоптичного фактору BAX. Зменшення рівня естрадіолу припиняє проліферацію ендометрія, та, як наслідок, веде до посилення апоптозу. Відсутність фолікулогенезу призводить до зниження рівня прогестерону, що компенсаторно проявляється в підвищенні концентрації рецепторів до прогестерону в клітинах залоз ендометрія, таким чином спостерігається підвищення рецептивності до даного гормону (за рахунок зворотнього зв'язку). Порушення рецептивності на фоні хронічного ендометриту корегується призначенням антибактеріальної та протизапальної терапії в післяопераційному періоді, що з іншої патогенетичної ланки обумовлює лікувальний ефект комплексної терапії.

Таким чином, комплекс лікувальних заходів включає в себе вплив на декілька ланок патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія, показує

необхідність етапного індивідуалізованого лікування з урахуванням патогенезу даної патології.

Врахування даних імуногістохімічного профілю ендометрія у жінок з ПГЕБА визначає індивідуалізований підхід у веденні таких пацієнток, дозволяє визначити адекватну лікувальну стратегію, встановити категорію жінок, які потребують індивідуалізованого лікування, поліпшити результати терапії ПГЕБА в репродуктивному віці на 31,1%.

Запропоноване нами персоналізоване лікування (Рис 9.4) призводить до нормалізації рецепторного фенотипу, встановлення фізіологічних співвідношень між процесами проліферації та запрограмованої клітинної загибелі, нормалізує активність внутрішньотканинної APUD-системи, що дає можливість для виконання патогенетично направленої поетапної терапії серед жінок з високим ризиком рецидивування ПГЕБА.

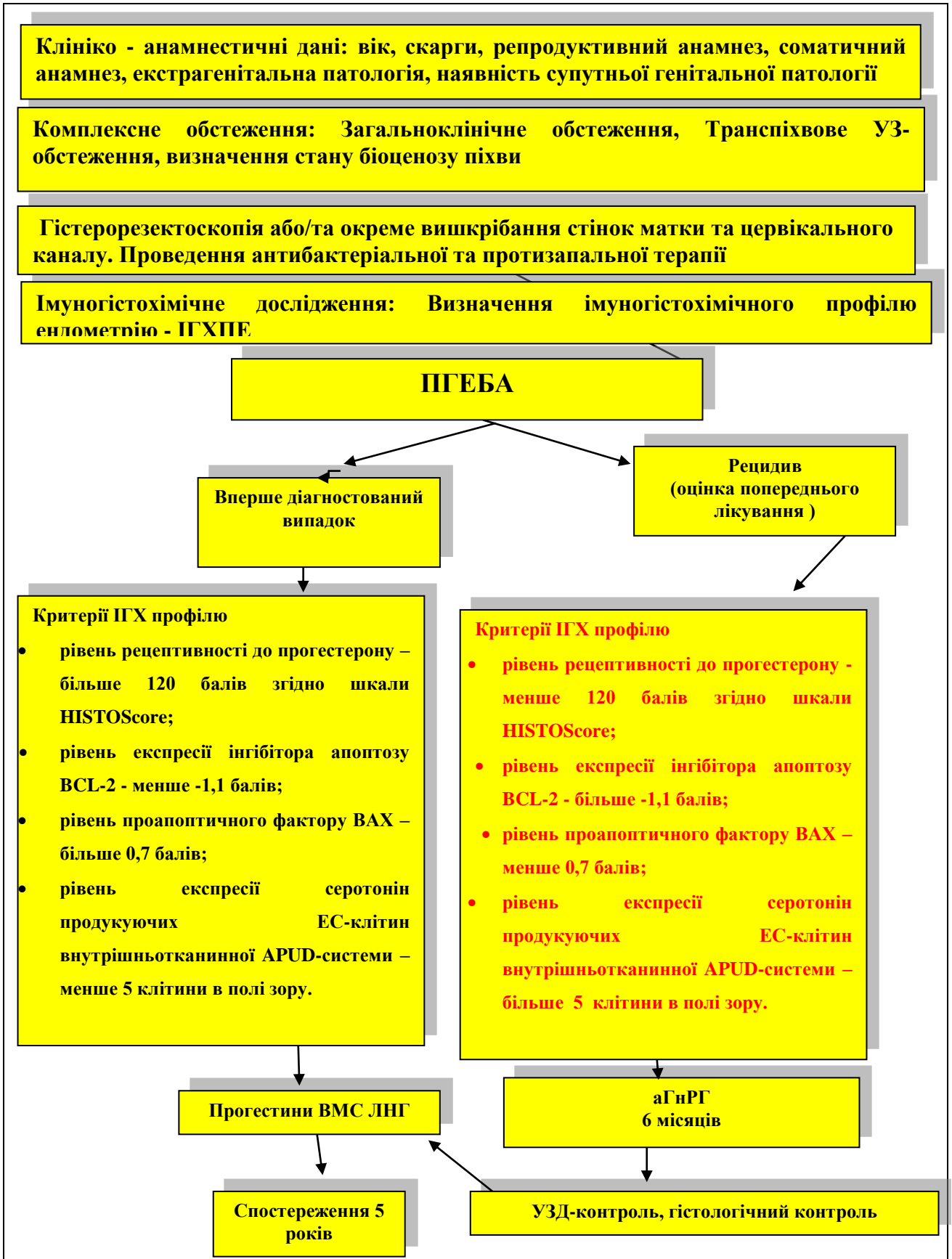


Рис. 9.4 Дизайн персоналізованого патогенетично обґрунтованого лікування ПГЕБА у жінок репродуктивного віку.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання – поліпшення результатів лікування пацієнок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія шляхом вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку і рецидивування даної патології, впровадження диференційованого патогенетично обгрунтованого лікувального алгоритму.

1. Згідно літературних джерел гіперпластичні процеси ендометрія займають 22-83% в структурі захворювань жіночої статеві системи. За даними нашого дослідження гіперпластичні процеси ендометрія складають 26,4% в структурі гінекологічної патології, при цьому рецидив спостерігається у 32,5% пацієнтів.
2. Порівняльний клініко-статистичний аналіз хворих репродуктивного віку з безрецидивним та рецидивуючим перебігом ПГЕБА вказав на основні предиктори рецидиву даної патології, а саме:
  - a. поєднання ПГЕБА з аденоміозом у хворих з рецидивом спостерігалось в 1,7 разів частіше ніж у хворих з безрецидивним перебігом хвороби.
  - b. постгеморагічна анемія у жінок з рецидивом ПГЕБА спостерігалась в 1,9 разів частіше ніж у хворих з безрецидивним перебігом.
  - c. захворювання гепато-біліарної системи у жінок з рецидивуючим перебігом ПГЕБА спостерігалися в 2,1 рази частіше по відношенню до хворих з безрецидивним перебігом хвороби.
  - d. наявність ожиріння II та III ступеня у жінок з рецидивуючим перебігом ПГЕБА визначалось в 2 рази частіше, ніж у пацієнок без рецидиву.
3. Проведене дослідження виявило порушення функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА, які проявлялися збільшенням секреції гонадотропінів в 2 рази, підвищенням рівня E2 в 1,9 разів, зменшенням рівня прогестерону в 1,8 разів, що було

характерним для групи жінок з безрецидивним перебігом хвороби та з рецидивом, при цьому статистично значимих відмінностей між групами встановлено не було.

4. Аналіз ультрасонографічних даних обстеження жінок репродуктивного віку з ПГЕБА вказав на відсутність розбіжностей ультразвукових критеріїв гіперпластичного процесу ендометрія в групах та, як наслідок, на відсутність ультразвукових предикторів рецидиву даної патології.
5. Дослідження бактеріальної та вірусної контамінації порожнини матки у жінок репродуктивного віку з ПГЕБА показало наявність хронічного вірусно-бактеріального ендометриту у 70,8% у жінок з рецидивуючим перебігом та у 62,2% пацієток без рецидиву.
6. Проведене дослідження показало, що в основі простої гіперплазії ендометрія без атипії лежить дисбаланс між процесами проліферації та запрограмованої клітинної загибелі, який проявляється підвищенням експресії антиапоптичного протеїну Bcl-2 в 2,4 рази, зниженням експресії проапоптичного фактору BAX в 1,6 рази, зниженні рівня експресії рецепторів до прогестерону та естрогену, підвищенням рівня фактору росту ендотелію судин – VEGF в 1,7 рази, збільшенням індексу проліферації в епітелії ендометрія Ki-67 в 2,8 рази, в активації внутрішньотканинної APUD системи – більше 5 клітин в полі зору.
7. Імуногістохімічними предикторами розвитку рецидиву простої гіперплазії ендометрія без атипії в репродуктивному віці є: зменшення рівня рецептивності до прогестерону - менше 120 балів згідно шкали HISTOScore; підвищення експресії інгібітора апоптозу Bcl-2 – 1,1 балів і більше; зменшення рівня проапоптичного фактору BAX – 0,7 балів і менше; збільшення експресії серотонін продукуючих ЕС-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – більше 5 клітини в полі зору.
8. Диференційований підхід до лікування хворих з ПГЕБА з урахуванням показників імуногістохімічного профілю ендометрія дозволяє визначити індивідуалізовану раціональну лікувально-профілактичну тактику з метою



запобігання рецидиву, поліпшити результати терапії простої гіперплазії ендометрія без атипії в репродуктивному віці на 31,1%.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В групу високого ризику по розвитку ПГЕБА для диспансерного спостереження в умовах жіночої консультації доцільно включити жінок із захворюваннями гепато-біліарного комплексу, аденоміозом, постгеморагічною анемією та ожирінням II-III ступеня.
2. Інтегральними показниками диференційованої індивідуалізованої лікувальної тактики та високої ймовірності розвитку рецидиву ПГЕБА є наступні показники ІГХ профілю ендометрія: рівень рецептивності до прогестерону – менше 120 балів згідно шкали HISTOScore; рівень експресії інгібітора апоптозу BCL-2 – більше 1,1 балів; рівень проапоптичного фактору BAX – менше 0,7 балів; рівень експресії серотонін продукуючих EC-клітин внутрішньотканинної APUD-системи – більше 5 клітини в полі зору.
3. Жінки після оперативного лікування простої гіперплазії ендометрія без атипії потребують диспансерного спостереження впродовж 5 років. Методом вибору для спостереження за станом ендометрію в цієї диспансерної групи є трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке слід проводити через 1,3,6,12 місяців після лікування та в подальшому – 1 раз на рік.
4. Для практичної охорони здоров'я доцільний наступний розроблений і впроваджений алгоритм ведення пацієток з ПГЕБА (див. рис.1).

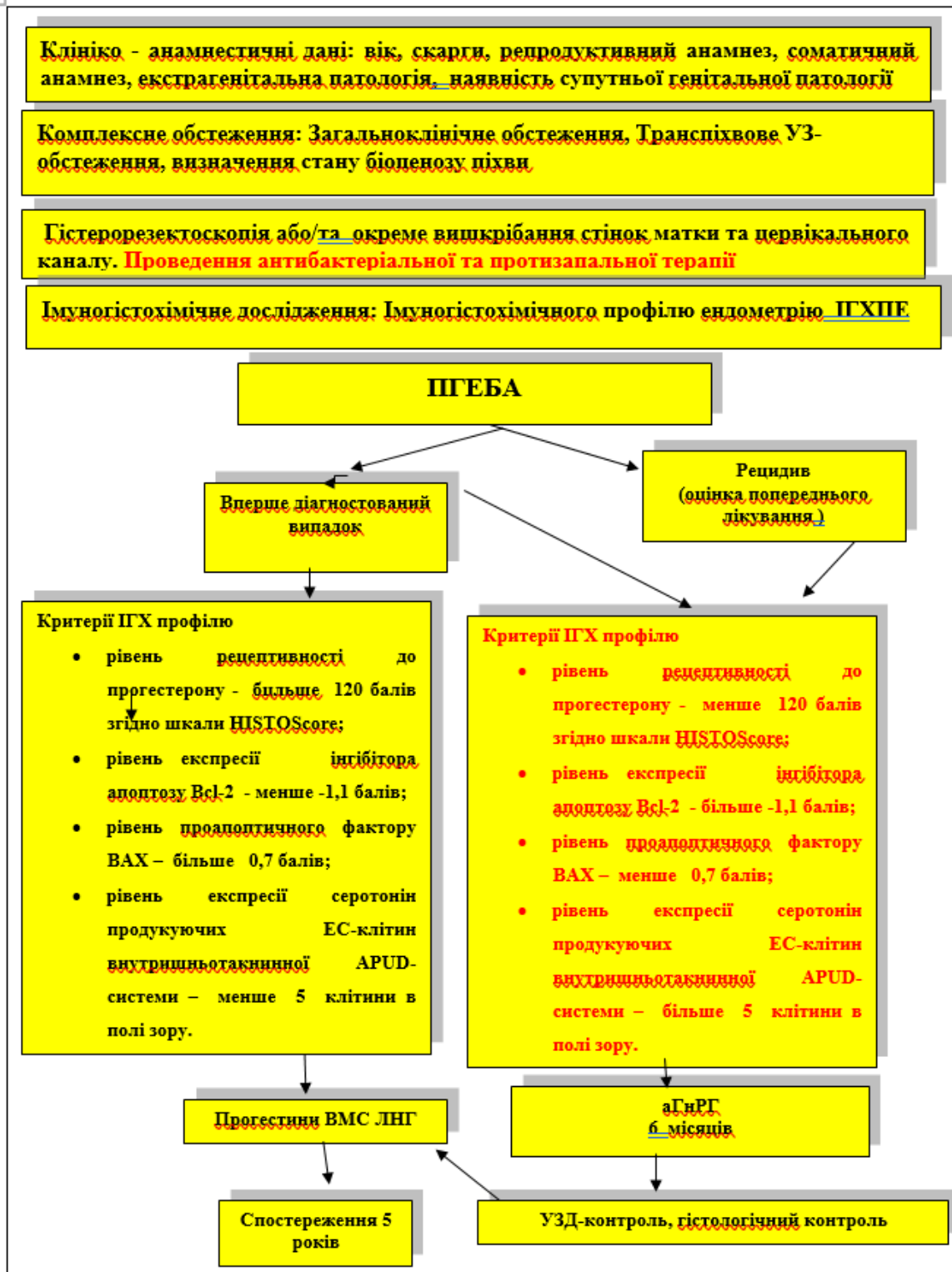


Рис 1. Алгоритм персоналізованого патогенетично обґрунтованого лікування ПГЕБА у жінок репродуктивного віку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко НВ, Кабаченко ЕВ, Барковский ДЕ. Влияние функции щитовидной железы на гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Сучасні медичні технології. 2016; 4: 28-30.
2. Авраменко НВ, Гридина ИБ, Ломейко ЕА. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин. Запорожский медицинский журнал. 2015; 6: 93–97.
3. Антипкін ЮГ, Вдовиченко ЮП, Грациоттін А, Камінський ВВ, Татарчук ТФ та ін. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Reproductive endocrinology. 2019; 47: 8-12.
4. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Диндар ОА. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2(42): 25-29.
5. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Сусак КІ, Друпп ЮГ, Бала ОО. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 7: 10-13.
6. Бенюк ВА, Макаренко МВ, Дындарь ЕА, Усевич ІА, та ін. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии. Справочник врача. К.:ТОВ «Доктор-Медиа». 2016; 510 с.
7. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Нікі Абеді Астанег. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. DOI. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156> .
8. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Абеді Астанег Нікі, Усевич ІА, Кравченко ЮВ. Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5:68-72. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265476>.

9. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Бенюк СВ, Алтибаєва ДМ. Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії. *Здоровье женщины*. 2017; 4: 115-117.

10. Бенюк ВО, Алтибаєва ДМ, Гончаренко ВМ, Курочка ВВ. Роль імунних механізмів у розвитку доброякісної патології матки. *Здоровье женщины*. 2016; 5: 30-32.

11. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Забудський ОВ. Етіопатогенетичні фактори розвитку аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Одеський медичний журнал*. 2018; 2(42): 19-22.

12. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Никонюк ТР. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016; 5: 137-142.

13. Бенюк ВО, Алтибаєва ДМ, Гончаренко ВМ, Курочка ВВ. Комплексна терапія аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2016; 4: 131-136.

14. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Мельнічук ОП, Гичка НМ. Рациональна тактика оперативного лікування жінок постменопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2016; 2(38): 42-47.

15. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Забудський ОВ, Ярмак ВС. Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016; 6: С 16-21.

16. Бенюк ВО, Усевич ІА, Гичка НМ. Репродуктивне здоров'я після ендоскопічного лікування. *Одеський медичний журнал*. 2018; 2(166): 10-14.

17. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Мельничук ОП, Ковалюк ТВ. Роль визначення імуногістохімічного профілю ендометрія в лікуванні хворих репродуктивного та пременопаузального віку з простою гіперплазією ендометрія. *Reproductive endocrinology*. 2016; 31; 49-53

18. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Забудський ОВ. Особливості перебігу післяопераційного періоду після абляції ендометрія у жінок постменопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. *Здоровье женщины*. С. 64-67.

19. Бенюк ВО, Гінзбург ВГ, Говсєєв ДО, Олешко ВФ, Ковалюк ТВ, Кравченко ЮВ, Лучко АС.Нові підходи до профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. *Reproductive endocrinology*.2021; 2(58): 63-66.

20. Булавенко ОВ, Громова ОЛ, Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Єфименко ОО та ін.Резолюція українського форуму експертів з аномальних маткових кровотеч.Репродуктивна ендокринологія. 2021; 6: 64-74.

21. Булавенко ОВ, Дзись НП, Фурман ОВ.Лечение гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с избыточной массой тела. *Здоров'я України*.2015; 2: 22-23.

22. Венцовский БМ, Жегулович ВГ. Место эндоскопической хирургии в гинекологии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2016; 6 :708-713.

23. Веропотвелян ПН, Нарытник ТТ, Веропотвелян НП, Гужевская ИВ. Современный взгляд на патогенез полипов эндометрия в постменопаузе. *Здоровье женщины*. 2015; 2(98): 19–24.

24. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016; 2: 102-106.

25. Вовк ІБ, Задорожна ТД, Горбань НЄ. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Medical Perspective*. 2020; 1: 134-140.

26. Вовк ІБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*.2016; 5: 10-18.

27. Вовк ІБ, Лисяна ТА, Нетреба НІ, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ.Роль запального фактора в генезі гіперпластичних змін ендометрія у жінок репродуктивного віку *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019; 1: 73-80.

28. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЕ. Влагалищная гормональная рилизинг-система–современное решение насущных проблем.*Здоровье женщины*. 2015; 8: 42-44.

29. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО. Малоінвазивні технології в оперативному лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного та перименопаузального віку. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2017; 1(2):10-17.

30. Гончаренко В.М. «Гіперпластичні процеси ендометрія. Прогнозування, діагностика, лікування та реабілітація». Автореф доктр. мед. наук. / НМУ ім.О.О.Богомольця - К: -2017. – 39 с.

31. Гончаренко ВМ, Ермак ВС. Ендоскопічне хірургічне лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2018; 4: 73-78.

32. Гончаренко В, Бенюк В, Кравченко Ю, Ганущак А, Забудській О, Каленська О. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням іммуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 2(44): 35-42.

33. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО. та ін. Патофизиологические механизмы нейроэндокринных нарушений у женщин перименопаузального возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. Клиническая патофизиология. 2016; № 2: 55-61.

34. Гончаренко В.М., Роша Л.Г., Тибінь Ю.В., Каленська О.В., Мельничук О.П. Організація та проведення іммуногістохімічних досліджень. Методичні рекомендації. К.:ТОВ «Доктор-Медиа». 2015; 510 с.

35. Горбань НЄ Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії. Вісник наукових досліджень. 2018; 1: С 39-44.

36. Горбань НЕ, Задорожная ТД, Вовк ИБ, Кондратюк ВК, Килихевич СН. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии. Запорожский медицинский журнал. 2019; 4(115): 491–498.

37. Горбань НЕ, Вовк ИБ, Гойда Н, Лінчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні—у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія//N Ye Gorban, IB Vovk,

NH Hoida, OV Linchak./ Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.2019 №3.С 77-83.

38. Горбатенко ІЮ, Гриль МШ, Денисюк. ЛІ.Апоптоз. Запрограмована смерть клітин. МНАУ. 2019; 1: 76-79.

39. Губський Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы,некроз, апоптоз. Нова Книга.2015; 360 С.

40. Диндар ОА, Бенюк ВО. Гінекологічна захворюваність у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом. Здоровье женщины. 2015; 6: 163-166.

41. Заболотнов ВА, Рыбалка АН, Шатила ВИ, Аникин СС. Хронический эндометрит-воспалительное заболевание тазовых органов. Где мы сейчас? Здоровье женщины. 2015; 10; 88–93.

42. Каленська ОВ, Гончаренко ВН, Бенюк ВА, Перепадя ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020; 46: 6-11.

43. Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок із СПКЯ. Reproductive endocrinology. 2018; 39: 27-32.

44. Кондратюк ВК, Ракша НЄ. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 2: 32-38.

45. Корнієнко С.М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки «холодної петлі». Репродуктивная эндокринология. 2017; 3(35): 44–49.

46. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 2: 52-57.

47. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Чубей ГВ. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки на тлі запальних захворювань органів малого тазу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.2013; 38: 234.



48. Корнієнко СМ. Ультрасонографічні критерії в диференційній діагностиці поліпів ендометрія та хронічного ендометриу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; 1: 49-54.

49. Корниенко СМ. Особенности анамнеза при патологии эндометрия у женщин пременопаузального возраста. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2(38): 240-244.

50. Корнієнко С. М. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. Scientific Journal. 2017; 6(14): 37-42.

51. Лупояд ВС, Пасиешвили ЮА, Мошко ВА. Практические вопросы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. Міжнародний медичний журнал. 2017; 4: 47-52.

52. Макаруч ОМ, Гаврилюк ГМ, Абдулрахман АМ. Особливості анамнезу, що формують здоров'я жінок репродуктивного віку із гіперпластичними процесами міометрію. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2016; 2(38): 266-269.

53. Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

54. Наказ МОЗ України № 869 від 05.05.2021 « Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної медичної (високоспеціалізованої) допомоги гіперплазія ендометрія.

55. Нікітіна ІМ, Микитиїн КВ, Горбань НЄ. Вплив інфекційного агента на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія у ранньому репродуктивному віці. 2022; 2(50): 80-88.

56. Подзолкова НМ, Татарчук ТФ, Дощанова АМ та ін. Нормалізація менструального цикла дидрогестероном. Акушерство и гинекология. 2018; 6:70.

57. Прима ІВ, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ. Оптимізація лікувально-діагностичного алгоритму при психогеній аменореї з позиції міждисциплінарного підходу. Здоровье женщины. 2018; 7: 26-30.

58. Сенчук, АЯ, Гичка СГ, Закордонець РМ. та ін. Клінічні і патоморфологічні критерії вибору методу лікування патології ендометрію. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 1(17) :129-131.

59. Скурятіна НГ, Гнатко ОП. Сучасні підходи до лікування рецидивуючих запальних захворювань статевих органів у жінок. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2019; 2: 49-57.

60. Садов'як ІД, Татарчук ТФ, Ідоєтова ЄЖ, Булавенко ОВ та ін. Гіперплазія ендометрія клінічна настанова, заснована на доказах. 2021; 18-23.

61. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Ретунська ІО. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2.(42): 179-183.

62. Татарчук ТА, Косей НВ, Регеда СІ, Калугіна ЛВ та ін. Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом, діагностованим за гармонізованими критеріями 2009 року. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019; 1(43): 100-106.

63. Татарчук ТА, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашніков ОО, Гламазда МІ.Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років?Reproductive endocrinology. 2018; 43: 15-27.

64. Татарчук ТА, Тутченко ТМ, Калугіна ЛВ. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового?. Reproductive endocrinology. 2015; 25: 7-13.

65. Татарчук ТФ, Косей НВ,Занько ТІ. Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії. Reproductive endocrinology. 2018; 44: 8-14 .

66. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Тутченко ТМ, Гамазда МГ. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. Журнал Національної академії медичних наук України.2019; 1: 77-87.

67. Татарчук ТФ. Предикторы нарушения репродуктивного здоровья .Reproductive endocrinology. 2018; 43: 62-67.

68. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения. Репродуктивна гінекологія.2017; 4(36): 14–22.

69. Armstrong AJ., Hurd WW., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *Invasive Gynecol.* 2012; 5:562-571.
70. Bittencourt CA, Simoes RD, Bernardo WM, Fuchs LF, Soares Jr JM, et al. // Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and sub mucosal leiomyoma in women at reproductive age with abnormal uterine bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; P.32-39.
71. Baker WD, Pierce SR, Mills AM. et al. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecol. Oncol.* 2017; 1: 34-38.
72. Beniuk VO, Perepadia OV, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Kravchenko YV. Identifying the predictors of recurrence of endometrium polyps in women of reproductive age. Publishing House "Baltija Publishing. 2020; 28-32.
73. Benyuk VO, Kalenskaya OV, Strokan AM, Bubnov RV. Immunohistological chemical research of the apoptosis in endometrium APUD-system state interaction in normal and pathological conditions. *Здоровье женщины.* 2016; 1(107): 63-67.
74. Brun JL, Descat E, Boubli B, Dallay d. Endometrial hyperplasia: a review // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris).* 2016; 6: 542-550.
75. Chandra V, Kim J, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016; 27:712–749.
76. Deeba F, Khan B. Histological pattern of endometrial samples in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med. Coll. Abbottabad.* 2016; 4 :721-724.
77. Dah-Ching Ding, Tang-Yuan Chu, Hwan-Wun Liu. Dedifferentiation of human uterine polyp stem cells into embryo-like cells during inducing pluripotency. *Int J Biol Sci* 2018; 14(11):1586-1598.
78. Lewinska A, Siwak J, Rzeszutek I, Wnuk M. Diosmin induces genotoxicity and apoptosis in DU145 prostate cancer cell line. *Toxicol In Vitro.* 2015; 3: 417–425.
79. Chen YL, Wang KL, Chen MY. et al. Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia: a retrospective

observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology Group. *Gynecol.* 2013; 1: 14-20.

80. Liang L, Perez, Kaled M. Outcomes of stage IA polyp-limited vs endometrium-limited epithelial high grade endometrial carcinoma (EMC). *Journal of clinical oncology.* 2017; 1: 33.

81. Corthier C, Thefoux, Bourdet A, Luton D, Koskas M. Fertility - sparing management of endometrial cancer and atypical hyperplasia. *Gynecol.* 2017; 2: 112-118.

82. Fisher G, Haddad M, Cormier K Endometrial cells on Pap tests: ideal reporting is more complex than just finding the right age. *Diagn.Cytopathol* 2017; 7: 1890-1900.

83. Franasiak JM. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2015; 104(6): 1364–1371.

84. Galczynski K ,Nowakowski L, Rechberger T, Semczuk A. Should we be more aware of endometrial cancer in adolescents?. *Dev.Period.Med.* 2016; 3: 169-173.

85. Gambadauro P, Martinez-Maestre MA, Schneider J, et al. Malignant and premalignant changes in the endometrium of women with an ultrasound diagnosis of endometrial polyp. *J ObstetGynaecol* 2014; 34: 611.

86. Goncharenko VM, Zabudskyi OV. Features of the post-operating period after the endometrial ablation in post-menopausal aged women with hyperplastic processes of endometrium. *Здоровье женщины.* 2019; 6: 60 -63.

87. Goncharenko VM, Beniuk VO, Kravchenko YV, Kovaliuk TV, Komar VM. New approaches for improving the effectiveness of therapy of simple endometrial hyperplasia. V.M. Goncharenko, Publishing House “Baltija Publishing“. 2020; 2: 68-72.

88. Grada Z, Paguette C, Eklund C., et al. Evaluating the Age Cutoff Criterion for Reporting Bening-Appearing Endometrial Cells in Routine Pap Tests: An 8-year Retrospective Review. *Acta Cytol.* 2017; 3: 194-198.

89. Gun Yoon, Chang Won Koh, Nara Yoon, Ji-Ye Kim, Hyun-Soo Kim. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8(3): 4826–4836.

90. Guiozou F, Dimakopoulos D, Vrekoussis T. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies Arch.Gynecol.Obstet. 2015;291(6):1347–1354.
91. Guidelines on clinical management of endometrial hyperplasia/ HKCOG Guidelines- 2015.- N16.-P.86-89.
92. Horban N, Vovk I, Lysiana T., Ponomariova I., Zhulkevych I. Peculiarities of Uterine Cavity Biocenosis in Patients with Different Types of Endometrial Hyperproliferative Pathology. Journal of Medicine and Life. 2019; 3: 266-270.
93. Horban N.Ye, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age.//N Ye Gorban. Вісник наукових досліджень. 2019; 2: 47-52.
94. Kaiyrykyzy A, Freese KE, Elishaev E, Bovbjerg DH, Ramanathan R, Hamad GG, et al. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis. Surg. Obes Relat Dis.2015; 11: 653–8
95. Kurchenko AI. The endometrium cytokine patterns for predictive diagnosis of proliferation severity and cancer prevention / Andrii I. Kurchenko, Vasyl A. Beniuk, Vadym M. Goncharenko, Rostyslav V. Bubnov, Nadiya V. Boyko, Andriy M. Strokan // EPMA Journal. – 2016. – Vol. 7, N. 1. – P. 44.
96. Lax SF. Endometritis: Rare disease with clinical importance? / S. F. Lax / Der Pathologe. – 2016. – Vol. (6). –P. 521–525. doi: 10.1007/s00292-016-0237-x.
97. Lewinska A, Siwak J, Rzeszutek I, Wnuk M. Diosmin induces genotoxicity and apoptosis in DU145 prostate cancer cell line. Toxicol In Vitro. 2015; 3: 417–425.
98. Moore K., Brewer M. Endometrial Cancer: Is This a New Disease?Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2017;37: 435–442.
99. Munakata S, Sasaki S, Tekase M.et al. Practical usefulness of atypical endometrial cell categories within the new classification of endometrial cytology when applied to conventional smears .Cytopathology.2017; 2: 131-139.
100. Management of endometrial hyperplasia. RCOG / BSGE Joint. February. Green-top guideline. 2016; 67: 31.

101. Meer AC, Hanna L.S. Development of endometrioid adenocarcinoma despite levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guidelines on the management of endometrial hyperplasia *Clin. Obes.* 2017;1: 54-57.

102. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // *Front Biosci.* 2006; 11: 1696-1701.

103. Méndez-López., Zavala-Pompa, Cortés-Gutiérrez E.I. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. *Arch. Med. Sci.* 2017;1: P. 228–235.

104. Moradan S., Ghorbani R., Lotri A. Agreement of histopathological findings of uterine curettage and hysterectomy specimens in women with abnormal uterine bleeding. *Saudi Med. J.* 2017; 5: 497-502.

105. Marnach M. L, Butler K. A, Herny M.R. et al. Oral progestogens versus levonorgestrel - releasing intrauterine system for treatment of endometrial intraepithelial neoplasia. *J. Womens Health (Larchmt).* 2017; 4: 368-373.

106. Moore K., Brewer M. A. Endometrial Cancer: Is This a New Disease? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37: 435–442.

107. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(6): 602.

108. Mouhayar Y, Yin, S, Mumford L. Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: A cost analysis and systematic review. *Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;1:107–115.

109. Nijkang N, Anderson R, Markham I, Fraser S, Manconi F. Blood microvasculature and lymphatic densities in endometrial polyps and adjacent and distant endometrium. *SAGE Open Med.* 2018; 6: 1-9.

110. Peres G.F, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN, Leite N. J, Elias LV, Domingues MA, Padovani CR, Dias R. Immunohistochemical expression of hormone receptors, Ki-67, endoglin (CD105), claudins 3 and 4, MMP -2 and -9 in endometrial polyps and endometrial cancer type *Dovepress.* 2018; 11: 3949—3958.

111. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2018; 111(6): 933–943.
112. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med*. 2016; 43(4): 185-92.
113. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG/BSGE Green-top Guideline No. 67. Management of Endometrial Hyperplasia. 2016; 1-31.
114. Suidan R.S, He W, Su C.C ,et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol. Endocrinol* 2017;1:55-60.
115. Sanderson PA, Hilary OD, Alistair RW, et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Human Reproduction Update*. 2017; 23(2): 232–254.
116. Sunita B, Sen.A. To evaluate immunoreactivity of cyclooxygenase-2 in cases of endometrial carcinoma and correlate it with expression of p53 and vascular endothelial growth factor. *J Cancer Res Ther*.2018; 14(6): 366–1372.
117. S. Hutt The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review / S. Hutt, A. Taylor, P. Ellis et al. *Acta Oncol*. 2019. Vol. 58. Issue 3. P. 342 - 352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886.
118. Shurpyak SO, Pyrogorova VI, Malachynska MY, Gerasimenko VV. Reproductive health and thyroid dysfunction. *Women's health*. 2018; 5(131):15-9.
119. Samani S, Bojnordi T, Merat S, Fouladi D // *J. Obstet Gynaecol*. Expression of p53, Bcl-2 и Bax in endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia and normal endometrium: a study histopathological.2018; 38(7) :999-1004.
120. Sabbioni L, Petraglia F., Luisi S. Non contraceptive :benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not?. *Gynecol. Endocrinol*. 2017; 5: 1-8.
121. Steinbakk A. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011; 204 (4): 450–454.
122. Suri V, Arora A. Management of Endometrial Cancer: A Review. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2015; 10: 309–16.

123. Tanos V, Berry K, Seikkula J. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J.Surg.* 2017; 43:7-16.

124. Tatarchuk T, Tronko M, Kalugina L, Pedachenko N, Danylova A, Kuchmenko T. /Female papillary thyroid cancer survivors are at increased risk of hyperproliferative pathology of the reproductive system. *Endocrine Abstracts* 2022; 81.

125. Umranikar S, Clark T, Saridogan E. et.al. BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. *Gynecological Surgery.*2016; 13(4): 289–303.

126. Uysal G., Acmaz G., Madendag Y. The efficacy of dienogest in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia//*Gynecol. Obstet.Invest.* 2018; 83(2): 151-155.

127. Vishal Chandra. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016; 27(1): 8.

128. Verma SK, Pal A, Jaswal S. A study of thyroid dysfunction in dysfunctional uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2020; 176(5) :2035-39.

129. Wartko PD, Beck TL, Reed SD. et.al. Association of endometrial hyperplasia and cancer with a history of gestational diabetes. *Cancer Causes Control.* 2017; 8: 819-828.

130. Workowski KA, Bolan GA. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2015; 3: 1–137.

131. Zhang Q G , Kanis MJ.et.al.Comparison among fertility-sparing therapies for well differentiate early stage endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Oncotarget.* 2017; 34: P.57642-57653.

132. Zhou H, Yang J. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and complex atypical hyperplasia in young women.*J.Gynecol. Cancer.*2017; 6: P.1178-1182.



## ДОДАТКИ

## Додаток А

## Список опублікованих за темою дисертації праць

1. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко Ю.В., Ганущак А.В., Диндар О.А. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. Збірник наукових праць асоціації акушерів - гінекологів України. 2018; 2: 25- 29. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172824](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172824) (Дисертант провела підбір частини пацієнток, аналіз та узагальнення даних, підготувала статтю).

2. Benyuk V, Goncharenko V, Kravchenko Yu. Patogenetic grounding of the non-cancerous uterine pathology phase therapy among reproductive age women. Одеський медичний журнал. 2018;2(166):C15-19. <http://journal.odmu.edu.ua/?p=5097> (Дисертант провела аналіз наукової літератури, підбір та обстеження пацієнток, статистичну обробку результатів, підготувала статтю)

3. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Забудський ОВ, Каленська ОВ. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019 2(44): 35-42. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(44\).2019.180988](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(44).2019.180988). (Дисертант провела підбір та обстеження пацієнток, аналіз та статистичну обробку результатів роботи)

4. Бенюк ВО, Перепадя ОВ, Гончаренко ВМ, Каленська ОВ, Кравченко ЮВ. Клініко-морфологічні паралелі в діагностиці поліпів ендометрія у віковому аспекті. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2020;46:6-11. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219458](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219458). (Дисертант провела узагальнення отриманих даних, написання статті)

5. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Нікі Абеді Астанег. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7-18. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156> . (Дисертант провела аналіз наукової літератури, підбір та обстеження частини пацієнток)

6. Beniuk VO, Ginzburg VH, Govsiev D.O, Oleshko VF, Kovaliuk TV, Kravchenko YV, Luchko AS. New approaches to prophylaxis of endometrium hyperplasia relaps in premenopausal women. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021;2(58):63-72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72> *(Дисертант провела обстеження і лікування пацієнок, узагальнила отримані дані)*

7. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Абеді Астанег Нікі, Усевич ІА, Кравченко ЮВ. Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2022;5:68-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265476> *(Дисертант провела оцінку результатів лікування, підготувала статтю до друку)*

8. Goncharenko VM, Beniuk VO, Kravchenko YuV, Kovaliuk TV, Komar VM. New approaches for improving the effectiveness of therapy of simple endometrial hyperplasia. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 68-72. DOI. <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.18> *(Дисертант провела обстеження та лікування пацієнтів, узагальнила отримані дані)*

9. Beniuk VO, Perepadia OV, Goncharenko VM, Kovaliuk TV, Kravchenko YuV. Identifying the predictors of recurrence of endometrium polyps in women of reproductive age. International scientific and practical conference “New trends and unresolved issues of preventive and clinical medicine” September 25-26, 2020, Lublin. – p. 28-32 DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-1.7> *(Дисертант провела обстеження та лікування пацієнтів, узагальнила результати)*

10. Нові критерії прогнозу розвитку рецидиву у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію/ Бенюк В.О., Гончаренко В.М., Кравченко Ю.В., Каленська О.В. // Безпека пацієнтів: на шляху до національного плану дій: Матеріали «Науково-практичної конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2021 року», м.Київ, 17 вересня 2021 року. – с. 28-30. *(Дисертант узагальнила результати та підготувала статтю)*