

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

**БАЗЮТА ЛЮДМИЛА ЗІНОВІЇВНА**

УДК 618.145-007.61-06:616-006-0567

**ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ, РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА  
ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Польова Світлана Петрівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України (м. Вінниця), професор кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Косей Наталія Василівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології
- доктор медичних наук, доцент **Педаченко Наталія Юріївна**, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Українського державного інституту репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ).

Захист відбудеться «13» червня 2017 р. о 13 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П.Майбороди, 8)

Автореферат розісланий «28» квітня 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л.В.Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Проблема гіперплазії ендометрія (ГПЕ) у пацієнток репродуктивного віку і прискіплива увага клініцистів до неї зумовлена високим ризиком малігнізації. За даними Національного канцерреєстру (2016) частота раку ендометрію (РЕ) становить 27 випадків на 100 тисяч жінок. За рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок репродуктивного віку важливо не лише попередити розвиток онкологічної патології ендометрію, а й зберегти і відновити фертильність (С.А. Цинтар, 2008; И.В. Жуковец, 2011, Н.А. Шешукова и соавт., 2011; Н.В. Косей, 2012; Т.Ф. Татарчук і співавт., 2015). За літературними даними, рівень ГПЕ у структурі гінекологічної патології становить 15-40%, а в поєднанні з лейоміомою матки – зустрічається у близько 75% жінок. У пацієнток фертильного віку ГПЕ виникає майже у кожній другій пацієнтки, призводячи до порушень менструальної функції, маткових кровотеч, анемії та безпліддя. Неможна не зазначити, що в результаті лікування ГПЕ репродуктивна функція реалізується лише у кожній третій жінки (М.А.Клещев, 2010, Л.А. Озолиня и соавт., 2011; M. Tas et al., 2013;).

Тенденція до поглибленого вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку ГПЕ, пошуку предикторів формування і трансформації у РЕ триває. Морфологічні і молекулярно-біологічні особливості ГПЕ залишаються недостатньо вивченими. На сьогоднішній день гіперпластичні процеси ендометрію розглядають, як морфологічно-гетерогенну групу прогресуючих змін гісто- і цитоархітектоніки ендометрія з проявами клітинної атипії аж до розвитку РЕ (Ю.Э. Доброхотова і співавт., 2011; О.В. Новикова і співавт., 2015; S. Iram et al., 2010; K. Upton, 2012).

На думку інших науковців, ризик розвитку РЕ за різних клінічних варіантів ГПЕ визначають генетичні порушення, які призводять до інактивації пухлинно-супресорних генів, підвищення проліферації, ангиогенезу, зниження процесів апоптозу тощо (О.С. Траилина і співавт., 2011; Н.Ю. Педаченко, 2016; J.V. Lacey, 2010; I.D. Gallos et al., 2011). Таке багатофакторне обґрунтування патогенезу ГПЕ стало причиною наукових розбіжностей. Відсутність єдиної концепції етіопатогенезу і провокуючих механізмів розвитку патології ендометрія наразі ставлять перед вченими більше запитань, ніж відповідей (Ю.Э.Доброхотова і співавт., 2011; Є.П.Коваленко і співавт., 2014; Н.О.Редько, 2015; М.А.Павловская, 2015; C.D.Runowicz et al., 2011). Ступінь ризику малігнізації ГПЕ визначається особливостями морфологічного стану ендометрія (М.А.Клещев і співавт., 2010; Н.А.Шешукова і співавт., 2011), проте чіткі критерії оцінки атипичних змін щодо прогнозу виникнення РЕ досконало не вивчені (А.Л.Унанян і співавт., 2012, Л.В.Дикарева і співавт., 2013; C.L.Trimble, et al., 2012; M.Skrzypczak et al., 2013).

Тому визначення молекулярних механізмів, які залучені у патогенез ГПЕ, формування моделі прогнозування патології ендометрія і вивчення маркерів патологічно змінених клітин набувають широкого впровадження (И.В.Жуковец, 2011; О.В.Новикова и соавт., 2015; E.J.Gallagher et al., 2011; G.T.Gurda et al., 2014).

Сучасні методи лікування ГПЕ також не дають можливості суттєво знизити рівень онкологічної трансформації ендометрію. Тому перспективним напрямком у вирішенні вказаних проблем стало формування груп онкологічного ризику пацієнок з даною патологією шляхом впровадження у медичну практику імуногістохімічних методів дослідження біоптатів ендометрію. Це може дозволити покращити якість діагностики, підвищити ефективність прогнозування та результативність лікування гіперпластичних процесів ендометрію у даного контингенту жінок.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-діагностичні критерії змін в гормональнозалежних органах і системах організму жінки в період перименопаузи та менопаузи» (реєстраційний номер 0114U003565) і кафедри акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Розробка та впровадження алгоритмів діагностики, лікування та профілактики актуальних захворювань репродуктивної системи жінки» (реєстраційний номер 0107 U 011173).

**Мета роботи.** Знизити рівень гіперплазії ендометрію у жінок репродуктивного віку шляхом розробки патогенетично обґрунтованого алгоритму формування груп підвищеного онкологічного ризику і диференційованого лікування ГПЕ на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія.

Для досягнення мети роботи були поставлені наступні **задачі дослідження.**

1. Провести аналіз частоти і структури ГПЕ у жінок репродуктивного віку і визначити значимі чинники ризику клінічного перебігу гіперплазії на основі вивчення анамнезу, репродуктивного і соматичного здоров'я жінок.

2. Вивчити клінічний перебіг і особливості гістоструктури ГПЕ у жінок репродуктивного віку на основі визначення генетичної схильності і каріотипування лімфоцитів периферичної крові.

3. Визначити особливості імуно-гормонального гомеостазу при ГПЕ залежно від показників апоптозу в ендометрії.

4. Дослідити експресію маркерів проліферації (Ki-67) та інгібітора апоптозу (сурвівін), а також рецепторів до статевих стероїдних гормонів у тканинах ендометрія до- і після запропонованого комплексного лікування.

5. Розробити і впровадити патогенетично обґрунтований алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику і лікувальних пацієнок репродуктивного віку з ГПЕ на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія.

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

*Предмет дослідження* - імуно-гормональний гомеостаз, гістологічна структура ендометрія, маркери апоптозу і проліферації ендометрія, рівень експресії рецепторів до статевих гормонів в ендометрії.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, радіоімунометричні, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше впроваджено патогенетично обґрунтований алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику ГПЕ у жінок репродуктивного віку на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія. Розроблено прогностичну, ранню діагностичну тактику щодо порушень структури ендометрія з урахуванням експресії маркерів проліферації (Ki-67) та інгібітора апоптозу (сурвівін), рецепторів до статевих стероїдних гормонів у компонентах гіперплазованого ендометрія. Встановлені імуно-гормональні, морфологічні та імуногістохімічні особливості різних типів ГПЕ. Отримані нові наукові дані щодо зростання експресії маркерів проліферації Ki-67 та інгібітора апоптозу сурвівіна (BIRC5), які призводять до структурних порушень ендометрія, зміни яких найбільш виражені за атипової ГПЕ. Встановлена залежність і прогноз перебігу ГПЕ від обтяженості спадковості та показників апоптозу. На підставі отриманих даних запропоновано алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику пацієток з ГПЕ. Оцінена ефективність запропонованого патогенетично обґрунтованого методу лікування ГПЕ з урахуванням показників апоптозу в ендометрії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено і впроваджено в практичну медицину сучасні підходи щодо прогнозу, ранньої діагностики ГПЕ у жінок репродуктивного віку, профілактики рецидивуючого перебігу на основі застосування молекулярно-генетичних, мікробіологічних, імунологічних та гормональних методів дослідження. Встановлено чинники ризику зростання частоти рецидиву ГПЕ у даного контингенту жінок і визначені критерії включення жінок до групи онкологічного ризику. Розроблено та впроваджено в практичну медицину комплекс клінічно-лабораторного обстеження і профілактики рецидивуючого перебігу ГПЕ у жінок фертильного віку.

**Впровадження результатів дослідження.** Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації результатів дослідження впроваджені у навчальний процес Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Ковельського медичного коледжу, у лікувальній практиці Одеського пологового будинку №2, Одеської обласної лікарні, Хмельницького міського та обласного перинатальних центрів, Хмельницьких міських поліклінік №1 і №4, Чернівецького обласного онкологічного диспансеру, Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівців, Сторожинецької і Шацької ЦРЛ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант самостійно сформулювала ідею і мету дисертаційної роботи. Розробку завдань дослідження здійснено за участі наукового керівника - проф. С.П. Польової. Автор особисто розробила основні наукові положення роботи, провела клінічні, гінекологічні, спеціальні інструментальні дослідження, аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно виконала набір і обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки і практичні рекомендації. У наукових працях,

опублікованих із співавторами, пошукувач самостійно зібрала матеріал, здійснила огляд літератури за темою дисертації, узагальнила та сформулювала висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури дисертанта.

**Апробація результатів роботи.** Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації оприлюднені та обговорені на: II-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання» (Чернівці, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук XXI ст.» (Львів, 2015); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (Дніпропетровськ, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства і гінекології» (Тернопіль, 2015); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (Київ, 2015); міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: Сучасні тенденції та фактори розвитку» (Львів, 2016); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Обеспечение здоровья нации и здоровья личности как приоритетная функция государства» (Одеса, 2016).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 7 статей у фахових виданнях, 6 тез у матеріалах і збірниках наукових конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 170 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, 6-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що нараховує 283 джерела, що займають 33 сторінки. Дисертація містить 17 таблиць і 22 рисунки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріали та методи дослідження.** З метою реалізації поставлених задач комплексно обстежено 90 пацієнок репродуктивного віку з ГПЕ (основна група), які знаходилися на лікуванні у Хмельницькому міському перинатальному центрі за період 2013 - 2015 рр. Середній вік жінок становив  $35,2 \pm 2,9$  роки. Для формування груп підвищеного онкологічного ризику жінки основної групи розподілені на три підгрупи: I-A підгрупа - 30 жінок із простою неатиповою гіперплазією ендометрія, I-B - 32 жінки із комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія і I-B підгрупа - 28 пацієнок з атиповою гіперплазією ендометрія. Контрольну групу склали 40 практично здорових жінок. Для порівняння окремих молекулярно-генетичних показників і визначення прогнозу перебігу ГПЕ обстежено 15 пацієнок (III група) з морфологічно верифікованою аденокарциномою ендометрія. У рамках обстеження жінок основної групи враховували наявність або відсутність спадкової обтяженості.

Проведено комплексне клінічно – лабораторне обстеження пацієнок з вивченням скарг, даних гінекологічного, соматичного, спадкового анамнезу та проведенням гістероскопії і УЗД з доплерометричним картуванням. Об'єм крововтрати оцінювали за шкалою Pictoral Blood Assessment Chart (PBAC).

*Клінічно-біохімічні дослідження включали:* загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму. Загальний аналіз крові досліджували на гематологічному аналізаторі «Celtrak-11» фірми «Baer» (Австрія). Біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «Vitra» фірми «Копе» (Фінляндія) за стандартними реактивами. Електрохімічний склад крові досліджували на аналізаторі «System» фірми «Bectan»(США).

*Фагоцитарну активність нейтрофілів крові* досліджували у фагоцитарній реакції за визначенням фагоцитарного числа та фагоцитарної активності у відсотках фагоцитуючих клітин. Вміст сироваткових імуноглобулінів класів М, G і А визначали імуноферментним аналізом на апараті «АИФ-Ц-01С» (Білорусь). Імунофенотипування лімфоцитів крові проводили з використанням проточного цитометра GALAXY фірми «ДАКО».

*Визначення субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів* проводили у реакції непрямой поверхневої імунофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Москва). Визначали цитокиновий статус: концентрації ІЛ-4, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\alpha$  і ІФН- $\gamma$  у периферичній крові пацієнток до- і після лікування.

Рівень естрадіолу ( $E_2$ ) визначали набором реагентів DSL-10-3700 (виробник BCM Diagnostics, USA); прогестерону (Пг) – набір реагентів «Стероїд ІФА-прогестерон» (Санкт-Петербург); кортизолу (Кр) – набором реагентів DSL-10-3700 (виробник BCM Diagnostics, USA).

*Мікробіологічне обстеження* включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту піхви. Препарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзи та метиленовим синім і мікроскопували при імерсії. Бактеріологічні дослідження проводили з використанням селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Методом секторального засіву на щільні середовища визначали ступінь мікробного обсіменіння і спектр аеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори. Кількість мікрофлори  $10^4$ - $10^5$  КУО/мл (4,0-5,0 lg КУО/мл), вважали за середній ступінь мікробного обсіменіння,  $10^6$  КУО/ мл (6 lg КУО/ мл) і вище - за високий.

*Діагностику кандидозу* здійснювали за допомогою мікроскопії вологих мазків з 10% розчином гідроокису калію (для виявлення псевдогіфів) і мазків, забарвлених за методом Грама. *Вірусна інфекція* включала визначення герпетичних, цитомегаловірусних і папіломавірусних уражень клітин за методом Романовського-Гімзи. *Хламідійну, цитомегаловірусну, мікоплазмену, уреоплазмену і герпетичну* інфекції визначали за наявності діагностично значних титрів антитіл G і M у сироватках крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) з використанням комерційних тест-систем «Вектор-Бест» (Росія).

*Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, черевної порожнини і заочеревинних лімфатичних вузлів* виконували за загальноприйнятими методиками на апаратах SIEMENS-SL-250 (Німеччина) та Aloka SSD-680 (Японія) із застосуванням вагінального транс'юсера (зі змінною частотою 7 МГц) з використанням кольорового доплерівського картування (КДК) і вимірюванням кровотоку в судинах матки.

*Гістероскопічне дослідження* проведено з використанням устаткування виробництва OLYMPUS (Японія), KARL STORZ і MARTIN (Німеччина). *Морфологічному дослідженню* підлягали біоптати ендометрія, який фіксували 4% розчином нейтрального формаліну і заливали парафіном за загальноприйнятим методом. Аналіз імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія проведено на різних стадіях трансформації ГПЕ.

Для *генетичного* дослідження застосований клініко-генеалогічний метод. Використані клініко-генеалогічні критерії, які дозволили відрізнити спадкові захворювання від спорадичних. Медико-генетичне консультування включало генетичний скринінг, консультування і формування груп генетичного ризику.

*Цитогенетичний метод.* Культивування лімфоцитів периферичної крові пацієнток проводили з використанням напівмікрометоду за модифікаціями. Застосовували середовища 199 або Ігла (Sigma), фітогемаглютинін (ФГА) (Sigma), ембріональну телячу сироватку (Sigma) і цільну гепаринізовану кров. Препарати фарбували за методикою G-забарвлення.

Хромосомний аналіз проводили шляхом каріотипування MetaSystems (Німеччина) з підрахунком числа хромосом, ідентифікацією та визначенням частоти аберантних клітин (у % до загального числа досліджуваних метафаз). Цифровий матеріал підлягав статистичній обробці.

Для *імуногістохімічного методу* (ІГХ) дослідження використовували серійні парафінові гістологічні зрізи товщиною 4 мкм. Виявлення антигенів у зрізах проводили імунопероксидазним методом подвійних антитіл (ДАКО) за загальноприйнятою методикою в автостейнері «Autosteiner Dako». В якості первинних антитіл використані моноклональні антитіла до антигену Ki-67 (клон MIB-1, Dako), ER- $\alpha$  (клон 1D5, Dako), PR (клон PGR 636, Dako), BIRC5 (1:250, клон EP2880Y, Dako). Аналіз результатів ІГХ-дослідження проводили за позитивним фарбуванням цитоплазми і ядерною експресією маркера. За позитивну реакцію маркера Ki-67 приймали інтенсивне фарбування ядер у темно-коричневий колір, які оцінювали методом підрахунку зафарбованих ядер на 100 клітин в трьох полях зору за шкалою: 0-20% - *низька* проліферативна активність; 21-50% - *помірна*; 51-100% - *висока* проліферативна активність.

Сурвівін (BIRC5) виявляли в зразках ендометрія фарбуванням цитоплазми і ядра. Позитивно зафарбовані клітини виражали у %. Використовували світловий мікроскоп AxioPlan 2 (Karl Zeiss, Германия) з фотокамерою і комп'ютером. Рецептори до гормонів ER- $\alpha$  і PR діагностували за фарбуванням ядер переважно коричневого та темно-коричневого кольору, яке проявлялося більш інтенсивно при застосуванні антитіл до PR- рецептора.

*Молекулярно-генетичний аналіз.* Кількість і якість виділеної ДНК із зразків тканини оцінювали в агарозному гелі електрофорезом (система відеодокументації Imago) і спектрофотометрично. Для ампліфікації ДНК використовували прилад Primus (MWG).

*Статистичну обробку* даних проведено із застосуванням стандартних комп'ютерних програм на персональному комп'ютері. Враховували середнє арифметичне (M), середнє квадратне відхилення, стандартну помилку середньої (m) та величину критерію Ст'юдента (t). Для більшості вибірок отримані дані про



відхилення розподілу у вибірках від нормального ( $p < 0,05$ ). Статистичну оцінку невеликих вибірок ( $n=6-15$ ) досліджували за допомогою непараметричного критерію Mann-Whitney (Манн-Вітні).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порушення оваріально-менструального циклу у жінок основної групи представлені менометрорагією – у 69 пацієнок ( $76,6 \pm 6,1\%$ ). Гіперполіменореєю й альгоменореєю спостерігали у 66 ( $73,3 \pm 6,9\%$ ) жінок основної групи, у групі контролю – у 4 ( $10 \pm 0,1\%$ ) пацієнок. У третій групі гіперполіменорея виявлена у 7 ( $46,6 \pm 3,1\%$ ) жінок. Середній обсяг крововтрати за шкалою РВАС у I-A підгрупі пацієнок склав  $239,1 \pm 9,7$  балів, у I-B –  $243 \pm 10,1$  I- B-  $253 \pm 13,1$  порівняно з контролем  $54,8 \pm 2,9$  балів. У пацієнок III групи -  $246 \pm 11,2$  балів.

Репродуктивний анамнез пацієнок вказував на високу частоту травматизації ендометрія у пацієнок основної групи, порівняно зі здоровими. На тривалий період (більше 15 р.) використання ВМС вказали 27 ( $30 \pm 2,1\%$ ) жінок основної групи, у групі контролю – 3 ( $7,5 \pm 0,5\%$ ) пацієнтки. Не залежно від типу ГПЕ найчастіше діагностували аномальні маткові кровотечі – у  $81,4 \pm 7,9\%$  у жінок основної групи. Більше трьох штучних абортів в анамнезі зареєстровано у 32 ( $35,5 \pm 2,7\%$ ) жінок основної групи, відповідно: у I-A – 9 (10%), I-B – 10 (11%) і I- B – 13 (14,4%) осіб та 8 (53,3%), ( $p < 0,05$ ) - у пацієнок III групи. У групі здорових пацієнок таких жінок не виявлено.

Результати УЗД геніталій вказали на наявність ГПЕ ендометрія у 73 ( $81,1 \pm 11,8\%$ ) пацієнок основної групи, у т.ч.- у 10 ( $11,1 \pm 1,4\%$ ) осіб виявлено поліпи ендометрія. У 17 ( $18,9 \pm 1,7\%$ ) пацієнок ендометрій відповідав фазі менструального циклу. Середня товщина ендометрія в I-A групі склала  $10,3 \pm 0,6$  мм, у I-B –  $10,9 \pm 0,3$  мм, I-B –  $11,2 \pm$  мм ( $p > 0,05$ ). Характеристика доплерографічних показників відповідала морфологічним змінам ендометрія: посилена васкуляризація, зростання швидкості кровотоку до  $13,2 \pm 1,3$  см/с і зниження індексу резистентності до  $0,61 \pm 0,1$ .

З метою контрацепції гормональні препарати використовували 48 ( $53,3 \pm 2,7\%$ ) жінок основної групи: відповідно у I-A групі – 24 ( $26,6 \pm 1,4\%$ ), у I-B групі – 17 ( $18,8 \pm 1,7\%$ ), у I-B групі – 7 ( $7,7 \pm 1,1\%$ ), у III групі – 5 ( $33,3 \pm 2,2\%$ ).

Результати досліджень показали достовірні розбіжності щодо чинників ризику розвитку ГПЕ у підгрупах пацієнок: відповідно 8 ( $8,8 \pm 1,2\%$ ), 6 ( $6,6 \pm 1,1\%$ ) і 9 ( $10 \pm 1,3\%$ ) пацієнтки основної групи вказували на контакт зі шкідливими речовинами, при тому у I-B групі показник був статистично значимо вищим, а в контрольній групі достовірно нижчим – у 5,0 % осіб. На перевтому вказували 47 ( $52,2 \pm 2,6\%$ ), 11 ( $27,5 \pm 1,5\%$ ) і 7 ( $46,6 \pm 2,7\%$ ) осіб I, II і III груп.

У 43 ( $47,7 \pm 2,9\%$ ) пацієнок основної групи виявлено кольпіти різної етіології. Серед мікробних агентів ПСШ переважали хламідії, мікоплазми, уреоплазми, гарднерели тощо. Всім пацієнткам перед діагностичним втручанням проведено санацію репродуктивного тракту з відновленням біоценозу піхви.

Встановлено, що анамнез пацієнок основної і контрольної груп обтяжений перенесеними запальними захворюваннями геніталій – у 33 ( $36,6 \pm 2,8\%$ ) жінок основної і у – 7 ( $17,5 \pm 1,9\%$ ) пацієнок контрольної групи. У  $30,3 \pm 2,4\%$  пацієнок основної групи мали місце післяпологові, а у  $31,1 \pm 2,2\%$  – післяабортні гнійно-

септичні ускладнення. У жінок контрольної групи вказані ускладнення зустрічались у  $3,5 \pm 0,6\%$  випадків.

Серед 26 ( $28,8 \pm 1,7\%$ ) жінок із простою ГПЕ без атипії виявлено порушення основного обміну: у 20 ( $22,2 \pm 1,4\%$ ) пацієток зі складною ГПЕ без атипії, показники перевищували такі у групі здорових пацієток – 7 ( $17,5 \pm 1,6\%$ ). Генеалогічний анамнез пацієток вказував на онкологічні захворювання у родичів у - 17 ( $18,8 \pm 1,7\%$ ) жінок, хворих на просту ГПЕ без атипії, у – 19 ( $21,1 \pm 2,3\%$ ) жінок з комплексною ГПЕ без атипії, у – 12 ( $13,3 \pm 1,2\%$ ) пацієток з ГПЕ з атипією та у 13 ( $86,6 \pm 8,9\%$ ) осіб з РЕ. У групі контролю - на онкологічні захворювання у родичів вказували лише 3 ( $7,5 \pm 1,4\%$ ) пацієтки. Доброякісні пухлини репродуктивної системи по жіночій лінії виявлені у 21 ( $23,3 \pm 1,3\%$ ) пацієтки першої і 8 ( $53,3 \pm 2,7\%$ ) жінок третьої груп, відповідно, статистично значимо перевищивши аналогічний показник у групі контролю – 4 ( $10 \pm 1,2\%$ ).

Імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові пацієток основної групи показало, що у  $74 \pm 5,9\%$  обстежених осіб наявні порушення імунограми, у контрольній групі виявлені лише в  $11 \pm 1,4\%$  жінок. Загалом у жінок основної групи спостерігали підвищений вміст ПК-клітин зі зниженням відносного вмісту Т-хелперів, порівняно з контролем, що розглядали, як критерій онкологічного ризику ГПЕ. Суттєве зниження вмісту Т-хелперів спостерігали у жінок із доброякісною патологією ендометрія.

Рівень природних кілерів (ПК) у сироватці крові на  $20 \pm 2,1\%$  перевищував контрольні показники, у жінок з АКЕ – на  $23 \pm 1,6\%$ . Рівень стероїдних і гіпофізарних гормонів у I фазі менструального циклу суттєво не відрізнявся між групами за більшістю показників, за винятком більш високої концентрації ЛГ і ФСГ у I-B групі порівняно з I-Б групою ( $p < 0,01$ ) і вмістом пролактину I-Б групи у порівнянні з I-А групою. Рівні ЛГ у сироватці крові суттєво не відрізнялися між групами у II фазі ОМЦ, за атипової ГПЕ становив –  $19,9 \pm 2,3$  проти  $15,4 \pm 1,9$  МО/л за комплексної неатипової ГПЕ.

Показники вмісту ФСГ і Пг відрізнялися у всіх групах порівняння: у I-B групі вміст ФСГ був суттєво нижчим ( $2,3 \pm 0,2$  МО/л) проти ( $7,9 \pm 1,4$  МО/л) у I-Б групі та статистично значимо нижчим порівняно з I-А групою ( $6,2 \pm 0,9$  МО/л), ( $p < 0,05$ ). Вміст Пг у крові пацієток I-B групи ( $112,8 \pm 22,4$ ) був вищим порівняно з I-Б ( $57,2 \pm 9,3$ ) групою і суттєво не відрізнявся порівняно з I-А групою ( $p < 0,05$ ). Рівні тестостерону статистично значимо не відрізнялися серед груп дослідження.

Біопсійний матеріал з патологічних ділянок ендометрія з передньої і/або задньої стінок матки підлягав цитологічному і гістологічному дослідженню. Результати гістероскопічної діагностики у  $89,5 \pm 9,1\%$  випадків підтверджено висновками патоморфологічного дослідження ендометрія.

За результатами цитогенетичного аналізу хромосом лімфоцитів крові у жінок з ГПЕ визначено початкові стадії експресії мутантних генів і фрагільних ділянок хромосом, які вказували на ранні стадії онкологічної трансформації ГПЕ. Найчастіше виявляли перебудови хромосом, які в подальшому призводили до хромосомної нестабільності. Суттєве підвищення рівня спонтанних хромосомних аберацій за атипової ГПЕ та АКЕ відбувалося за рахунок аберацій хромосомного типу та аномалій каріотипу.

Результати досліджень показали, що у пацієток основної групи без обтяженого сімейного онкоанамнезу рівень спонтанних хромосомних аберацій варіював у межах від  $7,1\pm 2,5\%$  до  $37,3\pm 5,0\%$ . Спостерігалася індивідуальна варіабельність кількості абераційних метафаз у пацієток. При ГПЕ без атипії рівень спонтанних хромосомних аберацій лімфоцитів становив  $7,1\pm 2,5\%$ , а за атипової ГПЕ та АКЕ, відповідно, становив  $29,9\pm 4,1\%$  та  $37,3\pm 5,0\%$  за рахунок аберацій хромосомного типу та аномалій каріотипу (анеуплоїдії та поліплоїдії) (табл.1).

Таблиця 1.

Хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові пацієток з патологією ендометрія та обтяженим онкоанамнезом

Гістологічний діагноз	Кількість жінок	Спонтанні хромосомні аберації, %	Аберації хромосомного типу, %	Аберації хроматидного типу, %	Аномалії числа хромосом, %
Неатипова ГПЕ	13	$19,5\pm 2,0$	$5,9\pm 1,1$	$1,46\pm 0,3$	$17,0\pm 1,5$
Атипова ГПЕ	7	$29,1\pm 6,5$	$7,2\pm 2,3$	$4,5\pm 1,7$	$17,3\pm 5,5$
Аденокарцинома ендометрія	7	$36,4\pm 6,1$	$7,5\pm 1,9$	$6,5\pm 2,0$	$22,4\pm 4,8$

У пацієток основної групи з обтяженим онкоанамнезом частіше зустрічалися аберації хроматидного типу ( $1,46\pm 0,3\%$ ;  $4,5\pm 1,7\%$ ;  $6,5\pm 2,0\%$ ), порівняно з пацієтками без обтяженого анамнезу ( $1,6\pm 0,5\%$ ;  $1,7\pm 0,7\%$ ;  $2,4\pm 0,6\%$ ) (рис. 1).

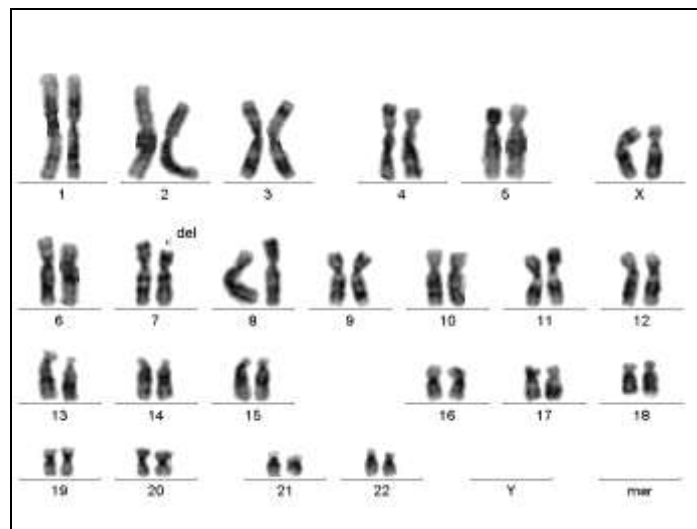


Рис. 1. Каріотип лімфоцитів периферичної крові пацієтки К. з атиповою гіперплазією ендометрія, 46 XX; del (7)(p1.3-p2.5); одинична абераційна клітина.

Таким чином, у жінок з атиповою комплексною ГПЕ на тлі обтяженого родинного анамнезу спостерігається високий рівень спонтанних хромосомних аберацій (мутацій) та аномалій числа хромосом, при тому у пацієток без сімейної історії раку, даних за мутації майже не спостерігали. За наявності клітинної атипії

та АКЕ зазначені хромосомні перебудови сягають високого рівня, як у жінок з наявністю пухлинної патології у родичів, так і у пацієток без обтяженого сімейного онкоанамнезу, що, з одного боку, дозволяє припустити наявність спадкової схильності до розвитку гормонозалежної гіперпроліферативної патології, а з іншого – спорадичний характер виникнення злоякісних пухлин ендометрію.

Цитогенетичне дослідження лімфоцитів периферичної крові дозволило виявити фрагільні (крихкі) сайти хромосом у пацієток основної групи, які за локалізацією збігалися з багатьма генами, що приймають участь у розвитку РЕ. Серед них гени міс-мач репарації (*MSH6/GTBP*, *PMS1*, *MSH2*), *ERBB2(HER2/neu)*, *PTEN*, *NRAS*. Локалізація окремих генів хромосом збігалася з локалізацією фрагільних сайтів в обстежених нами жінок з АКЕ. За результатами цитогенетичного аналізу хромосом лімфоцитів крові у жінок з ГПЕ визначено початкові стадії експресії мутантних генів і фрагільних ділянок хромосом, які вказували на ризик онкологічної трансформації ГПЕ.

Результати аналізу різних морфотипів ГПЕ методом ІГХ з визначенням експресії маркерів інгібітора апоптозу (сурвівін) (рис.2), проліферації (Ki-67) та рецепторів стероїдних гормонів (*ER- $\alpha$*  і *PR*) показали, що експресія сурвівіну

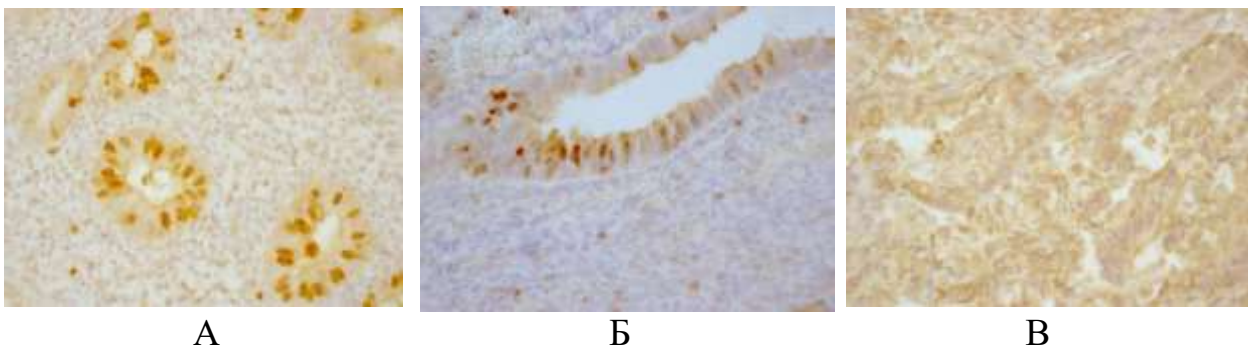


Рис. 2. Експресія білка сурвівіна в цитоплазмі клітин незміненого ендометрія у фазі проліферації (А), при неатиповій ГПЕ (Б), і АКЕ (В) (ІГХ імунопероксидазна реакція, х 400).

зростала по мірі прогресування патологічного процесу у залозах ендометрія і була найвищою при АКЕ ( $87,6 \pm 11,2\%$ ). Експресія Ki-67 була нижчою за будь-якого типу ГПЕ, порівняно зі зразками незміненого ендометрія стадії проліферації ( $p < 0,05$ ) і вищою за будь-якого типу ГПЕ і АКЕ, ніж у фазі секреції ( $p < 0,05$ ). ГПЕ без атиpii характеризувалася низькою експресією Ki-67 з достовірним зростанням експресії при передракових змінах ендометрія. При РЕ рівень експресії практично відповідав показникам стадії проліферації (рис.3).

Рівень експресії Ki-67 підвищувався з посиленням патологічного процесу, при тому індекс проліферативної активності в епітелії ендометрія у фазі проліферації становив  $73,5 \pm 11,8\%$ , у стромі –  $8,2 \pm 6,7\%$ , а у фазі секреції відповідно становив:  $3,4 \pm 1,3\%$  і  $7,6 \pm 2,1\%$ . Найнижча проліферативна активність

ендометрія спостерігалася за неатипової ГПЕ: у залозах -  $24,3 \pm 12\%$ , у стромі –  $18,2 \pm 10,7\%$ .



Рис. 3. Експресія білка Кі-67 в епітелії залоз і стромі незміненого ендометрія фази проліферації (А), при неатиповій ГПЕ (Б), і АКЕ (С) (ІГХ імунопероксидазна реакція, х 400)

Інтенсивність експресії естрогенових рецепторів була значно нижчою в ендометрії за комплексної неатипової ГПЕ, порівняно з простою неатиповою ГПЕ і нормальним ендометрієм. Відповідно рівень експресії PR – був нижчим (відповідно  $97,4 \pm 18,9$  і  $125,1 \pm 19,6$ ), а порівняно з атипівим ендометрієм – суттєво нижчим ( $94,1 \pm 17,8$ ). Інтенсивність фарбування коливалася від 1 до 3 з перевагою рівня інтенсивності 1, характерним для обох видів рецепторів. Коефіцієнт ER/PR в ендометрії при комплексній неатиповій гіперплазії становив 0,63, а експресія в середньому становила для ER 59,1 і PR 93,6. Коефіцієнт ER/PR за атипової ГПЕ становив 1,25. Спостерігалася низька експресія PR у стромі і низька активність у залозах при АКЕ, порівняно із нормальним ендометрієм та простою неатиповою ГПЕ. PR виявлялися в окремих залозах і не у всіх клітинах з низькою інтенсивністю забарвлення.

На основі отриманих даних і встановлених механізмів розвитку ГПЕ нами запропоновано патогенетично-обґрунтований комплекс профілактики рецидивів і консервативного лікування ГПЕ (рис. 4), яке включало застосування гестагенів – дідрогестерон по 20 мг двічі на добу; дезагреганти: ацетилсаліцилову кислоту, захищену гідроксидом магнію – по 75 мг 1 раз на добу; гепатопротектори (екстракт артишоку по 2 капс. тричі на день) і локальної імунокорекції препаратом рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини та аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін. Суппозиторії використовували по одному на добу 500 тис. МО ректально, курсом лікування 14 днів впродовж 3-6 міс. За атипової ГПЕ гормонотерапію проводили гестагенами з агоністами ГнРГ відповідно до режиму та доз у поєднанні з комплексним лікуванням. Моніторинг стану репродуктивної системи і шлунково-кишкового тракту проводили один раз у 6 міс. Критерієм диференційованого підходу до використання консервативного (гормонального) та оперативного лікування (абляції ендометрія, пангістеректомії) вважали динамічні зміни активності факторів апоптозу впродовж року після діагностичної гістероскопії.

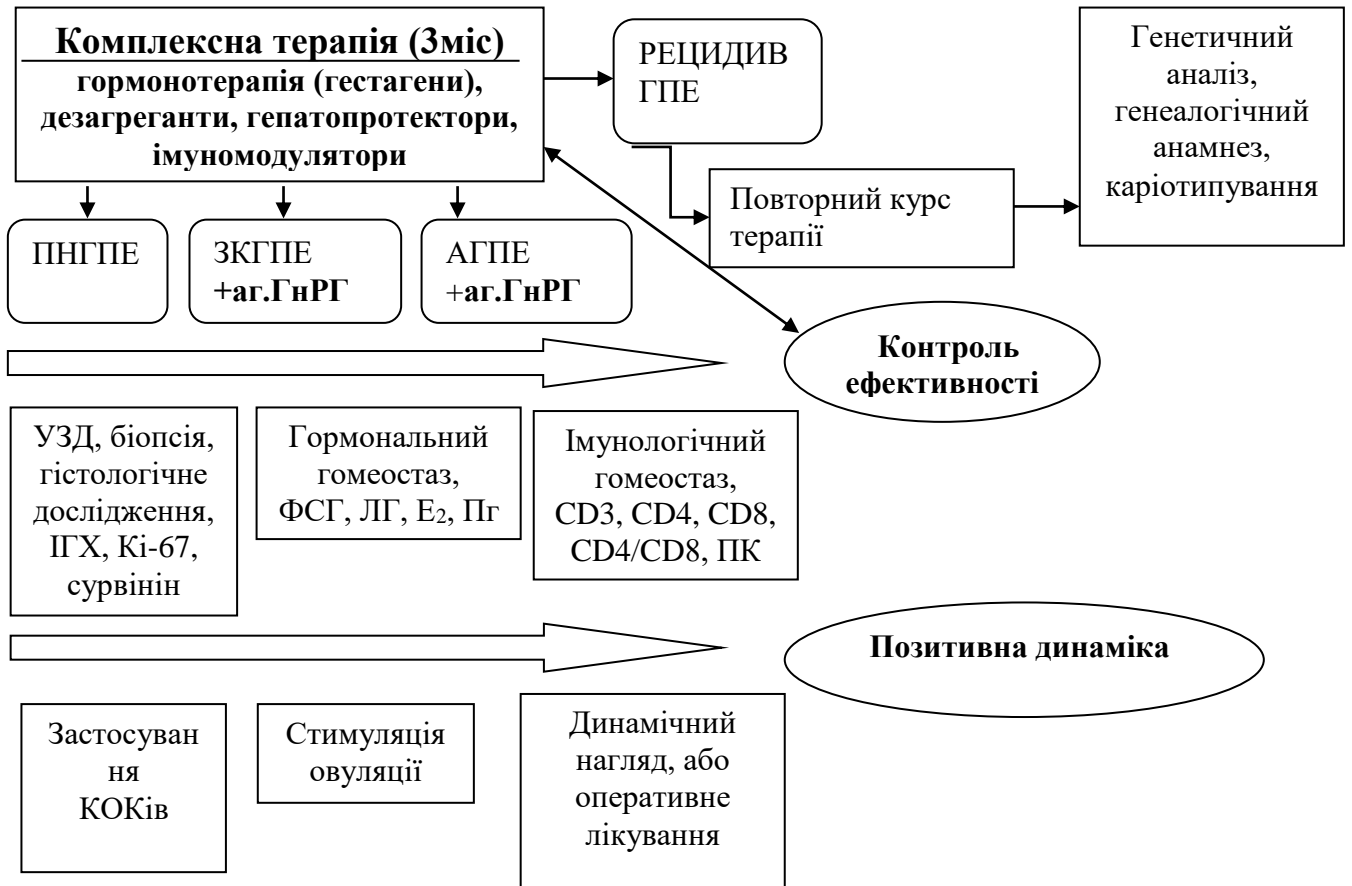


Рис. 4 Алгоритм комплексного лікування рецидивів гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку

Застосування комплексного лікування у пацієнток репродуктивного віку дозволило знизити кількість рецидивів ГПЕ у 1,92 рази, кількість випадків порушень менструального циклу - у 2,46 рази і підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року в 1,81 рази, порівняно з традиційними методами терапії. Загалом через 3 міс. частота аномальних маткових кровотеч (АМК) в основній групі пацієнток знизилася з  $81,4 \pm 8,1\%$  до  $23,6 \pm 4,1\%$ , а через 6 місяців – до  $18,6 \pm 3,9\%$ . Частота дисменореї після лікування відповідно зменшилася у I-A підгрупі з  $34,9 \pm 3,1\%$  до  $16,4 \pm 2,2\%$ ; у I-B – з  $41,7 \pm 3,5\%$  до  $13 \pm 2,0\%$ ; I-B – з  $43,9 \pm 4,1\%$  до  $17,1 \pm 1,5\%$  ( $p > 0,05$ ). Середній обсяг крововтрати через 3 міс. після проведення комплексного лікування відповідно знизився у I-A підгрупі з  $239,1 \pm 9,7$  до  $72,8 \pm 7,3$  балів; у I-B – з  $243 \pm 10,1$  до  $97,5 \pm 9,6$  балів; I- B – з  $253 \pm 13,1$  до  $63,5 \pm 4,9$  балів порівняно з контролем –  $54,8 \pm 4,2$  балів.

## ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний аналіз дослідження показав, що частота виявлення гіперплазії ендометрія серед жінок репродуктивного віку становить  $5,4 \pm 1,3\%$  і за останні 5 років не має тенденції до зниження. У структурі захворювання

переважає проста атипова гіперплазія дифузного характеру, яка в кожному п'ятому випадку трансформується у комплексну, а у кожній десятій пацієнтки – у атипову гіперплазію у вигляді вогнищового ураження. Частота виявлення аденокарциноми у репродуктивному віці становить  $1,3\pm 0,5\%$ .

2. Групу низького онкологічного ризику формують пацієнтки з гіперплазією ендометрія з достовірними відмінностями рівнів естрадіолу ( $78,3\pm 16,5$  пг/мл) і прогестерону ( $3,7\pm 0,4$  пг/мл) сироватки крові у I і II фазах менструального циклу ( $177,4\pm 21,2$  і  $45,6\pm 11,2$  пг/мл), індексом природньої резистентності вищим 1; без обтяженого родинного онкоанамнезу і рівнем спонтанних хромосомних аберацій відповідно  $7,1\pm 2,5$  –  $29,9\pm 4,1\%$ ; та  $19,5\pm 2,0\%$  –  $29,1\pm 6,5\%$ ; з низькою проліферативною активністю маркера проліферації Ki-67 ( $24,3\pm 1,2\%$ ) і інгібітора апоптозу сурвівіна (*BIRC5*)  $87,6\pm 6,2\%$ .

3. Групу середнього онкологічного ризику формують пацієнтки з гіперплазією ендометрія з статистично значимими відмінностям рівнів естрадіолу ( $201,2\pm 19,8$  пг/мл) і прогестерону ( $57,2\pm 9,3$  пг/мл) сироватки крові, індексом природньої резистентності нижчим 3 і вищим 9; без обтяженого або з обтяженим родинним онкоанамнезом і рівнем спонтанних хромосомних аберацій відповідно  $29,9\pm 4,1\%$  і  $23\pm 3,3\%$  і аномалією числа хромосом  $29,1\pm 6,5\%$ ; з високою активністю маркера проліферації Ki-67 ( $42,8\pm 1,3\%$ ) та інгібітора апоптозу *BIRC5*  $92,5\pm 9,3\%$ .

4. Групу високого онкологічного ризику формують пацієнтки з гіперплазією ендометрія з обтяженим родинним онкоанамнезом і рівнем спонтанних хромосомних аберацій відповідно  $37,3\pm 5,0\%$  і аномалією числа хромосом  $28,9\pm 2,7$  з високою проліферативною активністю маркера проліферації Ki-67 ( $73,5\pm 11,8\%$ ) та інгібітора апоптозу *BIRC5* ( $97,6\pm 4,1\%$ ), індексом природньої резистентності (ППР) нижчим 3 і вищим 9 і коефіцієнтом ER/PR вищим 1,6.

5. У жінок з комплексною атиповою ГПЕ спостерігається високий рівень спонтанних хромосомних аберацій (мутацій) ( $29,1\pm 6,5\%$ ) та аномалій числа хромосом ( $17,3\pm 5,5\%$ ) на тлі обтяженого сімейного анамнезу, при тому у пацієнток без сімейної історії раку даних мутацій майже не спостерігається ( $1,7\pm 0,7\%$ ). За наявності клітинної атипії та аденокарциноми ендометрію хромосомні перебудови сягають високого рівня, як у жінок з наявністю пухлинної патології у родичів ( $36,4\pm 6,1\%$ ), так і у пацієнток без обтяженого сімейного онкоанамнезу ( $29,9\pm 4,1\%$ ), що дозволяє припустити наявність спадкової схильності до розвитку гормонозалежної гіперпроліферативної патології з одного боку, та спорадичний характер виникнення злоякісних пухлин едометрію – з іншого.

5. Розроблений диференційований комплекс лікування у пацієнток репродуктивного віку з урахуванням факторів онкологічного ризику і маркерів проліферації Ki-67 і Сурвівіну дозволив знизити кількість рецидивів в  $1,92\pm 0,2$  рази ( $p<0,05$ ), рівень порушень менструального циклу - у  $2,46\pm 0,5\%$  рази ( $p<0,05$ ) та підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року в  $1,81$  рази ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Консервативне лікування гіперплазії ендометрія рекомендоване пацієнткам з необтяженою спадковістю при наступних показниках апоптозу: низькій і помірній експресії Ki-67, підвищеній експресії сурвівіну, коефіцієнті ER/ PR, що наближається до 1, низькою експресією PR.

2. Моніторинг стану репродуктивної системи і шлунково-кишкового тракту з визначенням у тканині ендометрія фактора проліферації Ki-67, маркера інгібітора апоптозу BIRC5 та експресії ER/PR після проведеної гістероскопії необхідно проводити 1 раз у 6 міс. пацієнткам з гіперплазією ендометрія, в родинному анамнезі яких є хворі на рак ендометрія, молочної залози, яєчників і шлунково-кишкового тракту, первинно-множинні пухлини (в т.ч. репродуктивної системи); пацієнткам з гормонально-метаболічними порушеннями (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, хвороби щитоподібної залози, ожиріння).

3. Комплекс профілактики рецидивів і консервативного лікування гіперплазії ендометрія включає застосування гестагенів – дідрогестерон по 20 мг двічі на добу, ацетилсаліцилову кислоту, захищену гідроксидом магнію по 75 мг 1 раз на добу, екстрат артишоку по 2 капс. тричі на день і локальної імунокорекції препаратом рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини та аргініл-альфа-аспартил-лізил-валіл-тирозил-аргінін по одному супозиторію 500 тис. МО на добу ректально, курсом лікування 14 днів впродовж 3-6 міс.

4. Профілактичне лікування рецидиву гіперплазії ендометрія у пацієнток основної групи необхідно проводити залежно від гістіотипу гіперплазії і групи онкологічного ризику: за простої неатипової гіперплазії рекомендується застосовувати гестагени, за атипової – терапія гестагенами з агоністами ГнРГ відповідно до режиму та дозування у поєднанні із запропонованим комплексним лікуванням.

5. Критерієм диференційованого підходу до використання консервативного (гормонального) або оперативного лікування (абляції ендометрія, пангістеректомії) є динамічні зміни активності факторів *KI-67* і *BIRC5* впродовж року після проведення діагностичної гістероскопії.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Базюта Л.З. Діагностика гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2015.- Т.14, № 1.- С.54-56. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення.*

2. Базюта Л.З. Діагностика гормональних порушень при патології ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Клін. та експеримент. патол.- 2015.- Т.14, № 2 (52).- С.6-9. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*



3. Базюта Л.З. Клінічно-генеалогічна характеристика пацієнток з пухлинною патологією ендометрія /Л.З. Базюта, С.П. Польова, Н.В. Корандо // Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатол.- 2015.- № 2.- С.62-65. *Здобувачем набрано клінічний матеріал і виконано статистичну обробку даних, проведений їх аналіз і узагальнення.*

4. Базюта Л.З. Діагностика порушень клітинного імунітету у жінок з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Бук. медичний вісник.- 2015.- Т.19, № 3 (75).- С.7-10.

5. Базюта Л.З. Морфологічна діагностика патології едометрія у жінок репродуктивного віку /Л.З. Базюта, С.П. Польова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2015.- Т.14, № 3(53).- С.68-70. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

6. Базюта Л.З. Проблема гіперпластичних процесів в ендометрію у жінок репродуктивного віку / Л.З. Базюта, С.П. Польова, С.А. Цинтар // Лікарська справа. Врачебное дело.- 2015.- № 7- 8.- С.3-9. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення.*

7. Базюта Л.З. Кариотипирование хромосом лимфоцитов крови у пациентов с гиперплазией эндометрия / Л.З. Базюта, С.П. Полевая, В.П. Полевой // Биология ва тиббиет муаммолари.- 2016.-№ 1 (86).- С.26-32. *Здобувач провела літературний пошук, проаналізувала більшу частину клінічного матеріалу, зробила узагальнення.*

8. Базюта Л.З. Гормональні порушення при патології ендометрія / Л.З. Базюта, С.П.Польова, В.В.Гарбузюк // Тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції «Природничі читання».- Чернівці, 2015.-С.169-170. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

9. Базюта Л.З. Діагностика порушень імунного гомеостазу у жінок з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Зб. тез наукових робіт учасників міжнар. Наук.-практ. конф. «Актуальні питання розвитку медичних наук ХХІ ст.».- Львів, 2015.- С.17-19. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення.*

10. Базюта Л.З. Роль спадковості у пацієнток з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Зб. матер. міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики». - Дніпропетровськ, 2015.- С.30- 35.

11. Базюта Л.З. Цитогенетична характеристика лімфоцитів периферичної крові пацієнток з патологією ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Мат. міжнар. Наук.- практич. конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук».- Київ, 2015.- С.16-20. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

12. Базюта Л.З. Морфологічні аспекти гіперплазії ендометрія // Л.З. Базюта, С.П. Польова // Зб. матеріалів міжнарод. науково - практичної

конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку.- Львів, 2016.- С.9-12. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

13. Базюта Л.З. Стан гормонального гомеостазу при гіперплазії ендометрія /Л.З. Базюта, С.П. Польова, С.А. Цинтар// Зб. матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості, як пріоритетна функція держави».- Одеса, 2016.-С.9-12. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

## АНОТАЦІЯ

**Базюта Л.З. Обґрунтування профілактики, ранньої діагностики та лікування гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.- Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01- акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».- Київ, 2017.

Робота присвячена системному аналізу і комплексному дослідженню репродуктивної функції жінок фертильного віку із гіперплазією ендометрія з урахуванням спадковості, молекулярно-генетичних особливостей ендометрія, імунно-гормональних, морфологічних та імунногістохімічних особливостей гіперплазії ендометрія різних типів.

Встановлено, що коливання рівнів естрадіолу і прогестерону сироватки крові перешкоджають повноцінним перетворенням ендометрія і сприяють порушенням його морфоструктури. Показано, що у 74% обстежених осіб наявні порушення імунного гомеостазу. У жінок з гіперплазією ендометрія спостерігалось підвищення вмісту ПК-клітин з помітним зниженням вмісту Т-хелперів, що розглядали, як критерій онкологічного ризику виникнення гіперплазії ендометрія. Маркером імунофенотипування осіб з підвищеним ризиком патології ендометрія вважали індекс природньої резистентності нижчий 3-х і вищий 9-ти.

Генеалогічним дослідженням пацієнток з обтяженим і необтяженим онкоанамнезом встановлено аутосомно-домінантний тип успадкування патології ендометрія. Рівень спонтанних хромосомних аберацій у пацієнток без обтяженого онкоанамнезу суттєво не відрізнявся від такого у жінок з обтяженим, за винятком пацієнток із комплексною ГПЕ, проте за обтяженого онкоанамнезу частіше зустрічалися аберації хроматидного типу:  $1,46 \pm 0,3\%$ ;  $4,5 \pm 1,7\%$ ;  $6,5 \pm 2,0\%$ , порівняно з пацієнтками без обтяженого анамнезу щодо онкопатології -  $1,6 \pm 0,5\%$ ;  $1,7 \pm 0,7\%$ ;  $2,4 \pm 0,6\%$  осіб.

Доведено, що зростання експресії маркерів проліферації Ki-67 та інгібітора апоптозу сурвівіна (BIRC5) сприяють розвитку структурних порушень ендометрія, зміни яких найбільш виражені за атипової гіперплазії ендометрія, що дозволило прогнозувати перебіг гіперплазії ендометрію залежно від спадковості та показників апоптозу.

Розроблений алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику і профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія дозволив знизити кількість

рецидивів гіперплазії у 1,92 рази, частоту порушень менструального циклу - у 2,46 рази і підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року у 1,81 рази порівняно з традиційним методом лікування.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, репродуктивна функція, прогноз, профілактика, діагностика, лікування.

## АННОТАЦІЯ

**Базюта Л.З. Обоснование профилактики, ранней диагностики и лечения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.-** Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».- Киев, 2017.

В работе проведен системный анализ и комплексное исследование репродуктивной функции женщин фертильного возраста с гиперплазией эндометрия с учетом наследственности, молекулярно-генетических особенностей эндометрия, иммунно-гормональных, морфологических и иммуногистохимических особенностей гиперплазии эндометрия разных гистотипов.

Установлено, что изменения уровней эстрадиола и прогестерона плазмы крови при гиперплазии препятствуют развитию полноценных преобразований в эндометрии. Маркером иммунофенотипирования пациенток с повышенным риском развития патологии эндометрия является индекс естественной резистентности ниже 3 и выше 9.

Исследования показали, что гиперплазия эндометрия формируется на почве низкой пролиферативной активности и относительно низкого апоптоза, на что указывают дифференцированные маркеры гиперплазии эндометрия: маркер пролиферации Ki-67, сурвивин и рецепторы стероидных (ER $\alpha$  и PR) рецепторов, которые показали достоверные отличия между здоровыми женщинами и больными с гиперплазией эндометрия. Выявлена тенденция к повышению экспрессии сурвивина.

Клинически-генеалогическим исследованием пациенток с отягощенным и неотягощенным наследственным онкологическим анамнезом установлен аутосомно-доминантный тип наследования патологии. Уровень спонтанных хромосомных aberrаций в пациенток без отягощенного онкоанамнеза составил: при гиперплазии эндометрия без атипии -  $7,1 \pm 2,5\%$  против -  $19,5 \pm 2,0\%$  с отягощенным анамнезом; при атипической -  $29,9 \pm 4,1\%$  против  $29,1 \pm 6,5\%$ ; аденокарциноме -  $37,3 \pm 5,0\%$  против  $36,4 \pm 6,1\%$ . При отягощенном онкоанамнезе у женщин чаще встречались aberrации хроматидного типа:  $1,46 \pm 0,3\%$ ;  $4,5 \pm 1,7\%$ ;  $6,5 \pm 2,0\%$  соответственно, в сравнении с пациентками без отягощенного анамнеза, склонных к онкопатологии -  $1,6 \pm 0,5\%$ ;  $1,7 \pm 0,7\%$ ;  $2,4 \pm 0,6\%$ .

Доведено, что увеличение экспрессии маркеров пролиферации Ki-67 и ингибитора апоптоза сурвивина (BIRC5) способствуют структурным нарушениям

эндометрия, изменения которых наиболее выражены при атипической гиперплазии эндометрия. По данным показателям можно прогнозировать течение и возникновение рецидивов гиперплазии эндометрия в зависимости от наследственности и показателей апоптоза.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм формирования групп повышенного онкологического риска пациенток с гиперплазией эндометрия с прогнозированием возникновения рака эндометрия и предложено патогенетически обоснованный комплекс профилактики рецидивов гиперплазии эндометрия в зависимости от нарушений структуры эндометрия. Внедрение в практику разработанного дифференцированного комплексного лечения гиперплазии эндометрия в пациенток репродуктивного возраста с учетом уровней факторов апоптоза Ki-67 и сурвивина в эндометрии разрешило снизить количество рецидивов гиперплазии в 1,92 раза, уровень нарушений менструального цикла – в 2,46 раза и повысить количество запланированных беременностей в течение года в 1,81 раза по сравнению с традиционными методами лечения.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, репродуктивная функция, прогноз, профилактика, диагностика, лечение.

## SUMMARY

**Bazyuta L.Z. Justification of prevention, early diagnosis and treatment of endometrial hyperplasia in reproductive age women.** – The manuscript.

Thesis for a candidate's degree on specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. - State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine». - Kyiv, 2017.

The work is dedicated to multimodal study of reproductive function of women of fertile age with endometrial hyperplasia considering heredity, molecular-genetic, immune, hormonal, morphological features and immunohistochemical types of endometrial hyperplasia. It is established that hormonal homeostasis prevents complete transformation of the endometrium. It is shown that in 74% of surveyed persons, violations of immune homeostasis exist, in which the increase in the content of PK cells observed, marked reduction of T-helper cells, which considered as a criterion of oncological risk for endometrial hyperplasia. For immunophenotyping marker of persons with increased risk of endometrial pathology, the natural resistance indexes below 4 and over 9 were accepted.

By means of clinical-genealogical study of patients with non-complicated and burdened oncological background autosomal dominant inheritance of disease is set. The level of spontaneous chromosome aberrations in patients without burdened oncological background does not significantly differ from that in women with a burdened history with the exception of patients with glandular endometrial hyperplasia. However, under burdened family history in women chromatid type aberrations were more common:  $1,46 \pm 0,3\%$ ;  $4,5 \pm 1,7\%$ ;  $6,5 \pm 2,0\%$ , compared to women without a family history –  $1,6 \pm 0,5\%$ ;  $1,7 \pm 0,7\%$ ;  $2,4 \pm 0,6\%$  of persons.

It is proved that the increase in expression of proliferation marker Ki-67 and apoptosis inhibitor survivin (BIRC5) promote the development of structural defects of endometrium, changes of which are most pronounced in atypical endometrial hyperplasia. According to these markers it is possible to predict the course of endometrial hyperplasia depending on heredity.

The algorithm of formation of increased cancer risk groups and treatment of patients with endometrial hyperplasia is developed, implementation of which has reduced the number of relapses of endometrial hyperplasia by 1,92 times and the frequency of menstrual cycle disorders - by 2,46 times and increased the number of planned pregnancies a year by 1,81 times compared with the traditional method of treatment.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, reproductive function, prognosis, prophylaxis, diagnosis and treatment.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГПЕ	- атипова гіперплазія ендометрія
АКЕ	- аденокарцинома ендометрія
ГПЕ	-гіперплазія ендометрія
Е	- естрадіол
ІГХ	- імуногістохімічний метод
ІПСШ	- інфекції, що передаються статевим шляхом
ІПР	- індекс природньої резистентності
ОМЦ	- оваріально - менструальний цикл
Пг	- прогестерон
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
РЕ	- рак ендометрія
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ER	- рецептори естрогенів
PR	- рецептори прогестерону