

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

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

дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
д. мед. н., професор
Польова Світлана Петрівна

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
Розділ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (огляд літератури)	11
1.1. Чинники ризику виникнення гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку	11
1.2. Сучасні методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку	21
1.3. Сучасна лікувальна тактика при гіперпластичних захворюваннях ендометрія	28
Розділ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	36
2.1. Матеріал дослідження	36
2.2. Методи дослідження	37
Розділ 3. КЛІНІЧНО - МОРФОЛОГІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (клінічна характеристика пацієнток)	46
Розділ 4. ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ІМУННО-ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ ТА КАРІОТИПУВАННЯ ЛІМФОЦИТІВ	55
4.1 Визначення змін показників імуно – ендокринного гомеостазу у пацієнток з гіперплазією ендометрія	55
4.2. Визначення спадкових чинників у виникненні і перебігу гіперплазії ендометрія	67

4.3. Визначення хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові пацієнток з патологією ендометрія	72
Розділ 5. КЛІНІЧНО – МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНДОМЕТРІЯ ЗА РІЗНИХ ГІСТІОТИПІВ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	82
5.1 Діагностика клінічних, морфологічних та імунохістохімічних змін при гіперплазії ендометрія різних типів.	82
5.2 Визначення стану рецепторної системи за різних видів патології ендометрія	92
Розділ 6. ОБГРУНТУВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ	99
6.1.Клінічно-лабораторна характеристика застосування комплексної терапії гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку	99
6.2. Морфологічні зміни ендометрія на фоні застосування гормональної терапії	104
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	111
ВИСНОВКИ	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	134
ДОДАТКИ	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГПЕ	- атипова гіперплазія ендометрія
АКЕ	- аденокарцинома ендометрія
ГПЕ	-гіперплазія ендометрія
ЗГТ	- замісна гормональна терапія
Е	- естрадіол
ІПСШ	- інфекції, що передаються статевим шляхом
ІГХ	- імуногістохімічний метод
ІПР	-індекс природньої реактивності
КОК	- комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
ОМЦ	оваріально - менструальний цикл
Пг	- прогестерон
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
ПГПЕ	- проста гіперплазія ендометрія
РЕ	- рак ендометрія
СПКЯ	- синдром полікістозних яєчників
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ЧР	- чинник росту
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
ER	- рецептори естрогенів
PR	- рецептори прогестерону

ВСТУП

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 р.) 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, 2013; Т.Ф. Татарчук і співавт., 2015). За літературними даними рівень ГПЕ у структурі гінекологічної патології становить 15-40 % у структурі гінекологічної патології, а в поєднанні з лейоміомою матки – зустрічається близько у 76% жінок. У пацієнток фертильного віку ГПЕ виникає у 50% випадків, призводячи до порушень менструальної функції, аномальних маткових кровотеч, анемії та безпліддя, при тому репродуктивна функція після її лікування реалізується лише у 27% випадків (М.А.Клещев, 2010, Л.А. Озолиня и соавт., 2011; М. 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 маловивченими. На сьогоднішній день ГПЕ розглядають, як морфологічно-гетерогенну групу прогресуючих змін гісто- і цитоархітектоніки ендометрія з проявами клітинної атипії аж до розвитку РЕ (Ю.Э. Доброхотова и соавт., 2011; О.В. Новикова и соавт., 2015; S. Iram et al., 2010; K. Upson, 2012).

На думку інших науковців, ризик розвитку РЕ за різних типів ГПЕ визначають генетичні порушення, які призводять до інактивації пухлинно-супресорних генів, підвищення проліферації, ангиогенезу, зниження процесів

апоптозу тощо (О.С. Траилина и соавт., 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 генезу, провокуючих механізмів патології ендометрія ставлять перед науковцями все більше запитань, ніж відповідей (Ю.Е.Доброхотова и соавт., 2011; Є.П. Коваленко і співавт., 2014; Н.О. Редько, 2015; М.А. Павловская, 2015; С.D. Runowicz et al., 2011). Ступінь ризику малігнізації ГПЕ визначається морфологічним станом ендометрія, проте чіткі критерії оцінки атипових змін щодо прогнозу виникнення РЕ досконало не вивчені (М.А. Клещев и соавт., 2010; Н.А. Шешукова и соавт., 2011; А.Л. Унанян и соавт., 2012, Л.В. Дикарева и соавт., 2013; С.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 пацієнток з даною патологією шляхом впровадження у медичну практику імуногістохімічних методів дослідження біоптатів ГПЕ, що може дозволити суттєво покращити якість діагностики, підвищити ефективність прогнозування та результативність лікування ГПЕ у даного контингенту пацієнток, що послужило підґрунтям для проведення даного дослідження.

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 МОЗ України «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 «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 гіперплазії ендометрія 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 імунно-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 лікування пацієнток

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, гістеро- і гістоструктура ендометрія, маркери апоптозу і проліферації ендометрія, рівень експресії рецепторів до статевих гормонів в ендометрії.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше впроваджено патогенетично обгрунтований алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику і лікувальної тактики ГПЕ у жінок репродуктивного віку на основі вивчення молекулярно-генетичних особливостей ендометрія. Розроблено прогностичну, ранню діагностичну і лікарську тактику щодо порушень структури ендометрія у жінок репродуктивного віку 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 обтяженої спадковості та показників апоптозу. На підставі отриманих даних запропоновано алгоритм формування груп підвищеного онкологічного ризику пацієнток з ГПЕ. Оцінена ефективність запропонованого патогенетично обгрунтованого методу лікування ГПЕ з урахуванням показників апоптозу в ендометрії.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові 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 репродуктивного віку з ГПЕ 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 та гінекології НАМН України», Ковельському медичному коледжі, 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. Автором особисто розроблено основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації роботи, клінічні, гінекологічні, спеціальні інструментальні дослідження, проведено аналіз літературних джерел. Здобувач самостійно виконала набір і обробку фактичного матеріалу, написала усі розділи дисертації, сформулювала основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами, пошукувач самостійно збирила матеріал, здійснила огляд літератури за темою,

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-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Природничі читання»(м.Чернівці, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук XXI ст.» (м. Львів, 2015); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (м.Дніпропетровськ, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства і гінекології» (м. Тернопіль, 2015); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук»(м. Київ, 2015); міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: Сучасні тенденції та фактори розвитку»(м. Львів, 2016); матеріалах міжнародної науково-практичної конференції «Обеспечение здоровья нации и здоровья личности как приоритетная функция государства» (г. Одесса, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, із них 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття опублікована у зарубіжному журналі, 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.

РОЗДІЛ І

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

(Огляд літератури)

1.1. Чинники ризику виникнення гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Гіперплазія ендометрія (ГПЕ) залишається поширеною доброякісною патологією матки у жінок репродуктивного віку та основною формою гіперпроліферативних захворювань слизової оболонки тіла матки, в основі розвитку яких лежать зміни залозисто-стромальних взаємовідносин, функції та морфології ендометрія із втратою координації між залозистим і стромальним компонентами, які зумовлені порушеннями апоптозу, дією гонадотропін-рилізінг-гормону (Гн-РГ), гонадотропінів і статевих стероїдів на субклітинному рівні, або моноклональним розростанням генетично змінених залоз [2,5,8,15,18,23,25,-146,148,151,159].

За даними літератури ГПЕ становить 15-40% у структурі всієї гінекологічної патології, а при поєднанні з лейоміомою матки показник підвищується до 76%. Проста неатипова ГПЕ трапляється у 82% осіб і переважає у структурі гіперпроліферативних процесів ендометрія.

Актуальність дослідження ГПЕ зумовлена, насамперед, високим ризиком злоякісної трансформації, проблемами, які пов'язані з порушеннями менструального циклу (МЦ), аномальними матковими кровотечами, анемією, а також із виношуванням вагітності у жінок репродуктивного віку [14,31,33,37,38,201]. Серед останніх ГПЕ трапляється у 50% випадків, при тому репродуктивна функція після лікування ГПЕ реалізується лише у 27% випадків.

А.В. Евсеев и соавт.(2011) та Л.В.Дикарева и соавт.(2013) пов'язують зростання захворюваності на ГПЕ з несприятливою екологічною ситуацією і з підвищенням рівня хронічних соматичних захворювань на тлі зниження імунітету у жінок.

Увага науковців до проблеми ГПЕ зумовлена високим ризиком малігнізації, невинним підвищенням частоти РЕ до 20-30% з рецидивуючою ГПЕ. За даними О.В. Новикової (2015) частота рецидивів атипової ГПЕ і РЕ коливається від 26 до 62%. Насторожує інформація про підвищення частоти АГПЕ та РЕ у пацієток віком до 29 років за останнє десятиліття, при тому середній вік пацієток, хворих на АГПЕ і початкові форми РЕ складає 36,2 роки. Проблема канцеропревенції особливо важлива у пацієток з нереалізованою репродуктивною функцією [7,28,32,45,152,157,160].

Можливість злоякісної трансформації ГПЕ до сьогодення залишається дискусійною. Припускають, що саме доброякісні процеси слід розглядати, як проміжну стадію в цілій низці патологічних змін, які за певних умов призводять до передпухлинної та пухлинної трансформації. Ступінь ризику малігнізації різноманітних гістіотипів ГПЕ визначається особливостями ендометрія і залежить, насамперед, від проявів клітинної атипії і в меншій мірі – від функціонального стану яєчників, наявності ендокринної патології та інших чинників. На думку Ю.Ю. Табакмана и соавт., (2011) ризик малігнізації простої ГПЕ невисокий, а частота злоякісності ГПЕ без атипії складає- 2-5%. Проте на фоні простої ГПЕ можуть виникати вогнища складної та атипової ГПЕ, при яких ризик злоякісної трансформації підвищується до 30-42%.

Вдовиченко і співавт. (2012) зазначили, що запобігання РЕ є не лише гінекологічною, але й соціальною проблемою, оскільки за останніх 10–20 років на тлі відносної стабілізації частоти захворюваності на рак шийки матки і яєчників спостерігається інтенсивний ріст захворюваності на РЕ, який вийшов на перше місце в онкогінекологічній структурі і займає друге

місце в структурі онкологічних захворювань жіночого населення, складаючи 20% усіх пухлин репродуктивної системи [18].

Оскільки ризик розвитку РЕ сягає 23–57% випадків, успіхом профілактики останнього є лікування пацієнток з гіперпластичними і передраковими змінами ендометрія [19,20]. За іншими літературними даними [44,163,165,177] частота малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія становить 0,25–50%. Вище зазначені статистичні розбіжності зумовлені відсутністю єдиного підходу до оцінки функціональної категорії – фоновий (доброякісний) або передраковий (диспластичний) той, чи інший гіперпроліферативний процес, основи його генезу – гормональна дисфункція на нормальному або мутантному фенотипі. Ризик розвитку РЕ на тлі ГПЕ визначають морфофункціональні особливості різних типів, а також генетичні порушення, які призводять до інактивації пухлинно-супресорних генів, підвищення проліферації, ангіогенезу, зниження апоптозу тощо [40,43,46,48,84].

У патогенезі розвитку ГПЕ важливе місце відводять нейроендокринним та імунним чинникам. Вагоме значення також надають процесам апоптозу, який відіграє провідну роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи. Загибель клітин ендометрія шляхом апоптозу та їх регенерація відбуваються впродовж ОМЦ завдяки регульованій послідовності і залежить від фази циклу. Порушення процесів апоптозу мають фундаментальне значення при гіперпроліферативних процесах і раковому переродженні клітин. Тому виявлення маркерів порушення процесу запрограмованої загибелі клітин при ГПЕ дозволяє своєчасно прогнозувати несприятливий її перебіг і оптимізувати тактику лікування, яка була б направлена не лише на збереження, але й на відновлення генеративної функції у жінок репродуктивного віку [11,12,41,42,89].

Огляд літературних джерел [72,74,96,100,107,109] дозволив розширити діапазон провідних чинників ризику, що сприяють виникненню

ГПЕ. Не втрачає актуальності гормональна концепція розвитку ГПЕ, згідно якої вміст рецепторів Е і Пг у тканині ендометрія вищий, а ніж у незміненому ендометрію. Посилена естрогенова стимуляція підвищує проліферацію епітелію тканин – мішеней, що призводить до підвищення розвитку проліферативних процесів. За таких умов зростає ймовірність пошкодження геному клітини за рахунок справжніх канцерогенів, які викликають неопластичну трансформацію. Гормони виступають, як ініціюючий фактор (промоторний тип), який переважає в репродуктивному віці. Внаслідок дії факторів промоції, зниження імунологічного контролю, гальмування апоптозу, активації окиснювального стресу відбуваються видозміни клітин. Нестабільність геному постійно підтримує ініційований процес, сприяючи його прогресії та клінічним проявам. Крім того, за останні роки накопичені дані щодо здатності метаболітів – естрогенів (катехол-естрогенів) пошкоджувати ДНК (генотоксичний вплив).

Ендометрій, як гормон-чутлива тканина, реагує на вплив Е і Пг за наявності у клітинах специфічних рецепторів. Рівні вказаних гормонів корелюють зі змінами проліферативної активності залозистого епітелію і стромальних клітин ендометрія, при тому проліферація залозистого епітелію залежить від естрогенної стимуляції, а стромальна проліферація – від рівня прогестерону та естрогенів. Тому ГПЕ розглядають як реакцію тканин-мішеней у відповідь на порушення гормонального гомеостазу, тяжкість якого визначає тактику лікування пацієнток [98,102,104-106].

Науковці вважають, що ризик виникнення ГПЕ на тлі замісної гормонотерапії (ЗГТ) естрогенами підвищується у 4-7 разів, а ступінь ризику визначається дозою і тривалістю застосування препаратів. Відносний ризик виникнення ГПЕ на тлі терапії естрогенами зростає у 1,7-2,0 рази, а за останніми літературними даними, виникнення гіпер- та неопластичних змін ендометрія за таких умов зростає у 4,5-13,9 разів [2,9,13,15,27,153,156]. Розвиток ГПЕ пов'язаний не стільки з ятрогенним

впливом екзогенних естрогенів, скільки з ендogenous гіперестрогенією. Абсолютна гіперестрогенія з надмірною секрецією естрогенів є менш значимою, оскільки її викликають рідкісні естроген-продукуючі пухлини яєчників, за яких розвиток ГПЕ спостерігається у 46,7-93,5% випадків. У зв'язку з чим пацієнтки з гранульозоклітинними пухлинами яєчників відносяться до групи високого ризику щодо виникнення ГПЕ [54,93,95,115,154,161,164].

Раннє менархе (до 12 років) і пізня менопауза (після 50 років) підвищують ризик розвитку ГПЕ у 2-2,5 рази, що певною мірою також можуть бути зумовлені гіперестрогенією [18]. Порушення функції яєчників на тлі хронічної ановуляції у репродуктивному віці також розглядають, як чинник ризику розвитку ГПЕ.

У виникненні ГПЕ Татарчук Т.Ф, Косей Н.В., Редько Н.А..(2016) важливу роль відводять хронічному ендометриту, який не лише призводить до суттєвих структурних і функціональних змін у тканині ендометрія, але й сприяє процесам проліферації, секреторної- та подальшої атипової трансформації ендометрія. Інгібуючий вплив Пг на естроген-опосередковану клітинну проліферацію ендометрія здійснюється різними шляхами.

Вважають, що інфекційний чинник спричиняє запальну реакцію, за якої зростає продукція активних форм кисню, накопичуються токсичні речовини, розвивається окисний стрес, а в подальшому виникають зміни рецепторного апарату ендометрія. Науковцями встановлено, що накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводить до змін рецепторного апарату та до інтенсифікації патологічного процесу у тканинах у зв'язку з втратою чутливості на гуморальний вплив.

Вагоме місце при ГПЕ відводять наслідкам окисного пошкодження білків: агрегації та фрагментації, які супроводяться незворотніми змінами тканин. Ранньою ознакою ураження тканин є виявлення карбонільних груп

у структурі білкової молекули. При тому у випадках кисневого стресу ізольоване пошкодження білків, ліпідів, нуклеїнових кислот не спостерігається, оскільки у біомембранах клітин між ними існує тісна структурно-функціональна взаємодія.

Під дією Пг знижується експресія естрогенових рецепторів, час перебування естрадіолу у ядрі клітини, зменшується вміст власних рецепторів і стимулюється синтез 17- β - гідроксистероїд дегідрогенази, що сприяє конверсії естрадіолу у менш активний метаболіт – естрон тощо. ГПЕ трапляється у 75-91% осіб із СПКЯ, який характеризується не лише хронічною ановуляцією, але й гіперандрогенією, що поєднується з інсуліно-резистентністю та гіперінсулінемією [82,90,113,158].

Роль рецепторів статевих стероїдів і порушення гормон-рецепторних взаємодій у генезі ГПЕ залишається до кінця невизначеною, проте оцінка рецепторного фенотипу ендометрія відіграє вагомe клінічне значення для розробки диференційованих підходів щодо діагностики і лікування ГПЕ [67, 71,73,81,86,106, 122].

Концентрація рецепторів статевих стероїдів ендометрію закономірно коливається впродовж ОМЦ. Щодо вмісту стероїдних рецепторів у патологічно зміненому ендометрії, то думка науковців неоднозначна, проте більшість визнають залежність їх вмісту від форми патології. Суперечливість даних пов'язана із різними методологічними підходами до їх визначення, а також можливою гетерогенністю досліджуваного матеріалу: визначення ядерних рецепторів або рецепторів у цитозолі. Проте більшість науковців дотримуються думки про підвищений вміст стероїдних рецепторів при доброякісних процесах і знижену їх кількість при передраковій і злоякісній патології ендометрія [52,118,121,140,142].

Биштави А.Х. и соавт., (2010) вважають, що найвищі концентрації цитозольних ER і PR виявляються при поліпах ендометрія без порушень

гормонального гомеостазу, що дозволило дійти висновку щодо їх відносної автономії [15]. Жуковець І.В. і соавт., (2011) вказують на підвищений вміст ER при залозистій гіперплазії (ЗГПЕ), поступове їх зменшення при атиповій гіперплазії ендометрія (АГПЕ) і низький вміст при РЕ [37]. Зарубіжні науковці наводять аналогічні дані і встановили, що вміст естрогенових рецепторів при АГПЕ значно менший, ніж при ЗГПЕ [180,187,190,194, 209].

Протилежні дані науковців зазначають, що при АГПЕ вміст ER залишається високим. На думку А. Orbo et al. (2010) [180], вказаний показник корелює зі зростанням проліферативної активності ендометрія, проте інші науковці не спостерігали суттєвих змін рецепторного фенотипу ендометрія гіперплазованої тканини.

Сучасні наукові дані вказують на складну систему чинників, які беруть участь у клітинній регуляції і розширили уяву про міжклітинну і внутрішньоклітинну взаємодію у гормонозалежних тканинах. Встановлено, що в регуляції проліферативної активності клітин ендометрія разом з естрогенами бере участь низка біологічно активних сполук, таких, як поліпептидні чинники росту, цитокіни, метаболіти арахідонової кислоти, а також система клітинного і гуморального імунітету [127,189,201,207, 210].

Сучасні дослідження ГПЕ характеризуються визначенням ролі чинників росту в реалізації ауто- і паракринних впливів і ангіогенезу на проліферативні процеси. В основі розвитку даних патологічних станів лежать порушення процесів проліферації і апоптозу клітин, які регулюються клітинними і позаклітинними компонентами на молекулярному рівні. Система ЧР включає поліпептидні ЧР, специфічні клітинні рецептори і білки, які регулюють кількість ЧР і діють на клітинні мішені [226, 229, 238, 240].

Модуючий ефект на ріст клітин може здійснюватися у відповідь на дію стимуляторів, таких, як стероїдні гормони та шляхом

безпосереднього впливу на функцію клітин. Більшість ЧР, що впливають на функцію репродуктивної системи, синтезуються у матці та яєчниках і є чинниками прогресії. Виділяють два основних ЧР із вираженим мітогенним впливом на клітини ендометрія: інсуліноподібний ЧР (ІЧР) і зв'язані з ним білки та епідермальний ЧР (ЕЧР), що включає ЕЧР, α -трансформуючий ЧР (α -ТЧР) і низку інших, подібних за структурою пептидів. За характером біологічної дії ЧР поділяються на чинники першого сигналу, які індукують вихід клітини зі стану спокою, і чинники другого сигналу, які індукують синтез ДНК і клітинний поділ [258,260,263,264,271].

Вважають, що ЕЧР та α -ТЧР можуть впливати на процеси деградації базальної мембрани, збільшуючи рівень естрогенів у стромі і тим самим сприяють активації проліферації у слизовій оболонці матки і розвитку в ній гіперпластичної, а в подальшому - і ракової трансформації [29,282,284].

Важливими модуляторами росту, які стимулюють мітози і диференціацію клітин, є сімейство інсуліноподібного чинника росту (ІЧР), що включає ІЧР-1 та ІЧР-2, групу зв'язуючих їх білків (ІЧРЗБ), регулюють дію ІЧР і два типи ІЧР-рецепторів. Проте зміни ІЧРЗБ у патогенезі проліферативних захворювань ендометрія до кінця не з'ясовані, зменшення вмісту ІЧРЗБ-1 та ІЧРЗБ-3 в ендометрії при його неопластичних змінах може викликати дисбаланс вільних і зв'язаних форм ІЧР і сприяти проліферації клітин ендометрія [239,241-244,248].

Таким чином, можна дійти висновку, що дисбаланс у системі ІЧР сприяє розвитку патологічних процесів у різних ланках репродуктивної системи, у т. ч. і в ендометрії. Роль ІЧР і зв'язаних з ними білків у фізіології ендометрія багато в чому визначена, проте роль ІЧР, як модулятора клітин патологічно зміненого ендометрія, остаточно не доведена. Система ЧР є лише частиною комплексу регуляторних

механізмів клітинного росту і диференції ендометрія, у якому беруть участь різноманітні біологічно активні речовини (цитокіни, оксид азоту та ін.), що тісно пов'язані з імунними механізмами, роль яких у функціонуванні репродуктивної системи, зокрема в ендометрії, ще до кінця не доведена.

Проліферацію клітин ендометрія можуть викликати дисгормональні порушення, оскільки Пг і Е спільно стимулюють проліферацію клітин шляхом індукції ЧР і їх рецепторів, а також регулюють процеси ангиогенезу. За активації ангиогенезу і пригніченні апоптозу проліферативні процеси посилюються. Активація ангиогенезу призводить до того, що кровоносні судини надмірно підтримують ріст змінених тканин і знищують нормальні клітини.

Проте існує дещо інша точка зору, згідно якої в основі ГПЕ лежить зниження процесів апоптозу, у результаті чого біологічно пошкоджені клітини не елімінуються, а накопичуються. Л.В. Дикарева і співавт., (2013) вважають, що чисельні гінекологічні і соматичні захворювання, які з віком нагромаджуються, зумовлюють соматичну мутацію клітин і порушення експресії генів - індукторів та інгібіторів апоптозу і проліферації.

Цинтар С.А. і співавт., (2007) [123,124], Слукина Т.В., (2009) [91] розглядають патологію ендометрія з позицій дизрегуляції апоптозу - ендогенного універсального біологічного механізму, який постійно відбувається у тканинах під генним контролем, забезпечує елімінацію ушкоджених клітин і, таким чином, бере участь у структурному гомеостазі. Клітини ендометрія містять рецептори апоптозу, через які реалізують апоптогенні або антиапоптозні механізми. Апоптоз активується позаклітинними тканинними механізмами, у т. ч. і дією з боку інтегративних систем організму. Тому дизрегуляція апоптозу може починатися з рецепторного рівня, проте ведучим тригером апоптозу є ендогенні зміни у клітині.

Чернуха Г.Е. (2013) дослідила експресію генів, які регулюють апоптоз при різних видах ГПЕ [129]. Ріст і відшарування слизової оболонки за фізіологічного стану ендометрія контролюється нейроендокринно-імунною системою, яка перебуває під генетичним контролем. Процеси дизрегуляції можуть викликати патологічну ланцюгову реакцію, механізми якої здебільшого порушують аутогенетичну регуляцію (взаємодія генів) та епігенетичну регуляцію (дія на генетичний апарат внутрішньоклітинних чинників).

Порушення регуляції між онкогенами та антионкогенами призводять до малігнізації клітини, в т.ч. і ендометрія. Дефектний мутантний ген є патологічною детермінантою, яка індукує виникнення патологічної мікросистеми в клітині, розлади метаболізму і діяльності органів і систем тощо [6,8,10,15,30,246,255]. Здатність виявляти зміни біоструктур на рівні молекулярних порушень відкриває принципово нові можливості в галузі ранньої, доклінічної діагностики розвитку патологічних процесів ендометрія [6,145,149,150-155,168].

На сучасному етапі розвитку медицини важливе значення у виникненні ГПЕ надається генетичним факторам, вивченню молекулярно-генетичних основ розвитку ГПЕ, пошуку предикторів її формування та прогресування у РЕ. Процес дизрегуляції починається із взаємодії змінених генів і хромосом і реалізується на рівні індукованих ними патологічних процесів і станів в організмі.

Найбільш частими цитогенетичними порушеннями вважають транслокації всередині, або делеції 7-ї хромосоми; транслокації із залученням 12-ї хромосоми, особливо з 14-ю хромосомою і структурні аберації 6-ї хромосоми. Також описані аберації для 1, 3, 4, 9 і 10-ї хромосом тощо.

1.2. Сучасні методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Діагностика ГПЕ у жінок репродуктивного віку, за даними наукової літератури, є актуальною проблемою, яка активно обговорюється, вивчаються її окремі аспекти (ультразвуковий, ендоскопічний, гормональний, імунологічний). Незважаючи на великий обсяг наукової інформації щодо змін імунної системи при ГПЕ, існує необхідність удосконалення відомих і розробки нових імунологічних методик і діагностичних критеріїв, які придатні для скринінгових обстежень, а також для моніторингу за перебігом гіперплазії і результатами її лікування.

Згідно класифікації ГПЕ (WHO94), заснованій на дослідженні кореляції клітинної атипії і підвищенням ризику РЕ, закладено два критерії діагностики ГПЕ: залозиста комплексність (наповнення ендометрія залозами) і наявність ядерної атипії, що дозволило виділити чотири категорії ГПЕ: просту, комплексну, просту атипову і комплексну атипову гіперплазію, які мають різний ступінь ризику щодо розвитку РЕ.

Ультразвукове дослідження (УЗД) з використанням абдомінального та вагінального датчиків є пріоритетним методом ранньої діагностики патології ендометрія, цінність якого суттєво зростає завдяки неінвазивності і високій інформативності при безсимптомному перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Критерієм ГПЕ при УЗД є збільшення товщини ендометрія у репродуктивному періоді більше 16 мм і зміна ендометріального маткового коефіцієнта більше 0,33.

Важливого значення для діагностики і вибору тактики лікування ГПЕ має визначення структурно-функціональних особливостей імунної системи [1,3,4,12,19,22,25]. Сучасні методи імунологічного обстеження умовно поділяються на два напрямки: методи оцінки загального стану імунної системи (вміст у крові Т- та ПК-клітин, їх здатність секретувати цитокіни

та ін.) і методи оцінки специфічного протипухлинного імунітету, які можуть використовуватися лише для обмеженої кількості пацієнток, після проведення біопсії або оперативного видалення тканини ендометрія, а також в осіб, яким проведена специфічна протипухлинна вакцинація [128].

Імунологічні методи діагностики дають можливість оцінити загальний стан імунітету у пацієнтки, оскільки розвиток ГПЕ пов'язаний із порушенням окремої специфічної ланки імунної системи, без розвитку змін, які піддаються реєстрації. Дисфункція імунітету може поширюватися лише на обмежену субпопуляцію імунних клітин, що не виявляються за допомогою доступних методик. Тому розробка методик, які дозволяють виявити специфічні зміни імунної системи, пов'язані з наявністю і прогресією ГПЕ, є актуальним завданням, яке потребує вирішення [10,12,14,251,253,267].

Роль окремих чинників імунітету у контролі над прогресуванням ГПЕ поки залишається нез'ясованою. Вважають доведеною участь неспецифічних чинників імунітету, включаючи ПК (природні кілери), клітини і медіатори запальних реакцій, макрофаги і частину Т-клітин. З розвитком ГПЕ може змінюватися клітинна імунна відповідь, секреція цитокінів та інших біологічно активних сполук [127,245, 247]. За наявності ГПЕ імунна відповідь проявляється утворенням специфічних антитіл і Т-клітин, специфічних до пухлино-асоційованих антигенів.

Методи оцінки імунної відповіді у пацієнток з ГПЕ постійно удосконалюються. При фенотипічних дослідженнях визначають відносний і абсолютний вміст різних субпопуляцій імунних клітин у крові за ознаками: розмірів, форми, набору поверхневих антигенів (фенотипічних маркерів) та інших характеристик.

Фенотипічну характеристику клітин можна одержати методом проточної цитометрії [11], яка успішно застосовується для характеристики лімфоцитів і виявилася винятково ефективною для імунодіагностики.

Функціональні дослідження дозволяють визначити активність імунних клітин: проліферативну активність, цитотоксичність, здатність продукувати певні цитокіни тощо. Оскільки фенотипічна експресія окремих маркерів не завжди корелює з функціональною активністю клітин, лише комплексне використання фенотипічних і функціональних методів може дати найбільш достовірну інформацію щодо стану протипухлинного імунітету у пацієнтки за правильного підбору панелі маркерів для дослідження клітинних субпопуляцій. Однак інтерпретація результатів, отриманих методом проточної цитометрії, складна, а зміни абсолютного або відносного вмісту імунних клітин можуть бути зумовлені різними причинами. При цьому не вдається встановити чіткої кореляції при численних змінах імунограми. Одноразове імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові може виявитися недостатньо інформативним і вимагає індивідуальної оцінки динаміки того чи іншого показника у пацієнтки і визначення загальної тенденції на різних етапах її обстеження.

Для удосконалення діагностики патологічних процесів ендометрія актуальним є використання новітніх технологій, що дозволяють виявляти вказані стани на ранніх стадіях і прогнозувати особливості їх клінічного перебігу. Останнім часом спостерігаються зміни стратегії діагностики патологічних процесів ендометрія. У медичну практику активно впроваджується сучасний лектиногістохімічний аналіз різноманітних патологічних станів. Накопичуються дані щодо взаємодії ендогенних лектинів клітинної поверхні із відповідними вуглеводними детермінантами, які покладені в основу міжклітинної взаємодії процесів ембріо- і органогенезу, розвитку імунних процесів, діагностики онкологічних захворювань та ранньої діагностики метастазів раку тощо [49,51-53].

Питання ранньої та своєчасної діагностики ГПЕ залишаються проблемою, для розв'язання якої науковці намагаються використати

новітні методи і сучасні можливості. Продовжується інтенсивний пошук молекулярно-генетичних предикторів прогресування ГПЕ та трансформації останньої у РЕ.

Відкриття генів, які беруть участь у регуляції проліферації та диференціації клітин і відіграють провідну роль у формуванні пухлини, стало переломним етапом у діагностиці ГПЕ. До цих генів, у першу, чергу відносять протоонкогени і гени-супресори, структурні зміни, гіперекспресію, втрата яких призводить до порушення контролю нормального клітинного росту, диференціації і проліферації, і, в кінцевому результаті, до злоякісної трансформації клітини [59,75-77,85, 117].

Науковці США провели оцінку 61 молекулярно-генетичного маркера, серед яких прогностично значимими виявилися три: втрата експресії *PTEN*, мутації гена репарації *MSH1*, співвідношення інгібітора та індуктора апоптозу *BCL-2/BAX*. Проведена оцінка прогностично значимого морфометричного показника (D-score) і 16 молекулярно-генетичних маркерів. Встановлені три потенційні предиктори прогресії ГПЕ у рак ендометрія: D-score < 1, зниження експресії COX-2 і зростання експресії p16.

Проте інші науковці дійшли висновку, що молекулярно-генетичні маркери РЕ (*MSI*, *MSH1*, *KRAS*, β -катеніна і ін.) не можуть бути предикторами ГПЕ. Robbe E.J. et al. (2012) провели дослідження 9 маркерів MIB-1 (Ki-67), β -катенін, Е-кадхерина, p53, *PTEN*, CD44, HER2-неу, сурвівіна (*BIRC5*), COX-2, *tenascin*, *BCL-2*) для оцінки предикції РЕ при АГПЕ, серед яких прогностично значимими виявилися лише три: рівень експресії *PTEN*, Ki-67 і p53.

У зарубіжних наукових дослідженнях (2013р.) проведена оцінка експресії *MIB-1* (Ki-67) і *BCL-2* для предикції рецидивів ГПЕ після терапії ЛНГ-ВМС, після чого жоден маркер не отримав прогностичного значення.

Upson K. et al. домагалися знайти маркери, асоційовані з персистенцією або прогресуванням ГПЕ і резистентністю до терапії протестеронами.

Оцінювали експресію двох ізоформ *PGR* (*A* і *B*), *PTEN*, *PAX2* і *BCL-2* при КГПЕ і АГПЕ, серед яких значимим залишився лише рівень експресії *PGR-B* в предикції відповіді на лікування прогестагенами і лише при АГПЕ.

Огляд наукових досліджень впродовж 2012 року показав, що не існує жодного маркера, який можна використати для клінічного застосування з прогностичною метою.

Для оцінки стану ендометрія вагоме значення має цитологічне дослідження аспірату з порожнини матки, проте його результати не завжди співпадають з даними гістологічного заключення, а частота похибок при виявленні АГПЕ наближається до 30%. Крім того, відсутні загальноприйняті цитологічні критерії ступеня вираженості ГПЕ. Діагностичні помилки виникають при недостатньому вмісті клітин в аспіраційному матеріалі. Тому виникає потреба у застосуванні додаткових неінвазивних і малоінвазивних методах діагностики, які б могли підвищити достовірність діагностики, або використовуватися в якості скринінгу.

Гістологічне дослідження залишається основним методом ранньої діагностики ГПЕ. Проте морфологічні критерії диференціальної діагностики атипової ГПЕ та високодиференційованої аденокарциноми досить суб'єктивні. У зв'язку з чим дослідження молекулярно – біологічних особливостей патогенезу патологічних процесів ендометрія проводять шляхом імуногістохімічної оцінки рівнів маркерів проліферації.

Універсальним маркером проліферації є білок Ki-67 і фактор PCNA, які виявляються у співвідношенні від 1:1,5 до 1:2 і дають незалежну прогностичну оцінку щодо перебігу ГПЕ. Дискусійним залишається питання щодо відсоткового вмісту Ki-67- позитивних клітин, при якому тканину слід вважати Ki-67- позитивною, оскільки даний показник коливається від 10 до 27%.

Фракційне діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу є основним методом одержання зразків ендометрія, можливості якого суттєво зростають при використанні гістероскопії, яка дозволяє візуалізувати патологічні зміни ендометрія, визначати їх особливості, локалізацію, контролювати якість діагностичного вишкрібання з прицільним видаленням можливих залишків патологічно зміненої слизової оболонки матки при мінімальній травматизації здорової тканини. Крім того, рідинна гістероскопія дозволяє виконувати низку внутрішньоматкових операцій, використовувати електро- та лазерну хірургію тощо [3-5,25,34,55,57,70].

Доцільність застосування гістеросальпінгографії в комплексній діагностиці стану ендометрія залишається дискусійною[5]. Більш інформативним методом виявлення внутрішньоматкової патології служить гістероскопія, в т.ч. офісна, яка за необхідності дозволяє провести прицільну біопсію патологічно зміненої ділянки ендометрія з наступним гістологічним дослідженням. Проте інвазивність методу обмежує його використання в амбулаторних умовах.

Гістероскопічна картина при ГПЕ різноманітна і залежить від багатьох чинників: гістологічної структури слизової оболонки порожнини матки, періоду життя жінки, фази ОМЦ, наявності чи відсутності кровотечі.

Широко обговорюється питання про застосування аспіраційної біопсії ендометрія за допомогою кюреток типу Пайпель або Endorette, проте її можливості обмежуються визначенням наявності, або відсутності патології. Тому даний метод доцільно застосовувати для динамічного моніторингу стану ендометрія при проведенні гормонотерапії. Сучасні літературні дані свідчать про високу частоту розбіжностей результатів вказаної біопсії з даними гістологічного дослідження щодо вилученої

тканини при кюретажі матки. На етапі скринінгового обстеження метод не рекомендують для використання.

Окрім морфологічної характеристики стану ендометрія, існує допоміжний - гістохімічний метод, при якому показники мітотичного режиму можуть бути різними при однаковій гістологічній картині. Підвищення проліферативної активності тканини супроводжується зміною мітотичного режиму і появою патологічних форм мітозів, кількість яких значно збільшується з прогресуванням патологічного процесу. Критерієм передракових станів ендометрія вважають збільшення числа патологічних мітозів до 30%. Крім того цитологічні особливості в гіперплазованому ендометрії з'являються на 2-2,5 роки раніше, ніж формуються явні ознаки його малігнізації [65,66,68,].

Ушенко О.Г., Пересунько О.П. (2011) удосконалили спосіб диференційної діагностики патологічних процесів ендометрія шляхом морфології хімічних тестів і характеру патологічного процесу ендометрія із застосуванням лазерів в оптиці розсіюючих середовищ. Лазерна поляриметрія в діагностиці патологічних змін в біооб'єктах вперше обґрунтована у вигляді трьох важливих положень: біотканини, як оптично неординарні середовища, не руйнують, а змінюють тип і форму поляризації; характер зміни стану поляризації залежить від морфологічної структури та фізіологічного стану біотканин різних типів.

На сучасному етапі розвитку медицини необхідне визначення рецепторів стероїдних гормонів у тканині ендометрія одночасно з визначенням гістотипу тканини, наявності і щільності рецепторів гормонів у тканині, що дозволяє оцінити ефективність гормональної терапії патології слизової оболонки матки та прогнозувати подальший розвиток процесу [79,82,91,94].

Проблеми ранньої діагностики і профілактики ГПЕ залишаються актуальними ще тривалий час через відсутність організаційної системи,

яка здатна контролювати захворюваність населення за допомогою специфічних профілактичних заходів, до яких відноситься медико-генетичне консультування, що поєднує клінічну медицину і генетику. Важливим завданням медико-генетичного консультування є виявлення і диспансеризація осіб з високим ризиком розвитку РЕ через його спадкову обумовленість. Вирішення питання доклінічної діагностики пов'язане з можливістю виявляти гени, які визначають спадкову схильність до розвитку злоякісних новоутворень [109,111,123,129].

Таким чином, на даний час проблема адекватної, своєчасної і якісної діагностики патології ендометрія є актуальною. Сучасні підходи до оцінки стану слизової оболонки матки у пацієнток застосовуються не в повному обсягу, оскільки більшість з них залишаються недоступними для гінекологічних стаціонарів, що є причиною негативних результатів лікування і сумнівних наслідків. Лише комплексний підхід до оцінки стану ендометрія із використанням найновітніших досягнень клінічної і фундаментальної медицини може допомогти у розв'язанні основної задачі сучасної гінекології – профілактики онкологічних гінекологічних захворювань, яка полягає у своєчасній діагностиці і патогенетично обґрунтованому ефективному лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія. Висока частота рецидивів захворювання, зростання частоти виникнення і розвитку патології в репродуктивному періоді зумовлюють актуальність пошуку патогенетично обґрунтованої стратегії і тактики супроводу пацієнток з ГПЕ в сучасних умовах.

1.3. Сучасна лікувальна тактика при гіперпластичних захворюваннях ендометрія.

Висока розповсюдженість ГПЕ, поєднання з різноманітними порушеннями менструального циклу та ендокринопатіями, ризик

передракових змін - все це визначає актуальність проблеми лікування ГПЕ. Проте погляди на лікування ГПЕ у жінок репродуктивного віку неоднозначні. Аспект проблеми полягає у виборі оптимального методу терапії. Консервативне гормональне лікування ГПЕ відоме більше 30-ти років, проте не залишилося стандартним підходом супроводу молодих пацієнток у зв'язку з високою частотою рецидивів і не завжди позитивними показниками фертильності після завершення лікування. Тому тактика супроводу пацієнток репродуктивного віку з ГПЕ перебуває в центрі уваги численних досліджень. Більшість науковців, дотримуючись принципу онкологічної настороженості щодо ГПЕ, продовжують використовувати традиційні методи лікування. Оскільки терапевтичний ефект кюретажу становить не більше 60%, то проведення гормонотерапії є обґрунтованим [4,24,26,43, 47].

Висока вартість окремих ефективних гормональних препаратів створює медичні та соціальні аспекти проблеми, які вимагають достовірного обґрунтування оптимального індивідуального вибору методу терапії для кожної пацієнтки тощо [16,17,22,27,35,36,]. При тому враховують морфологічні зміни у слизовій оболонці, вік пацієнтки, її соматичний статус, тривалість захворювання, наявність або відсутність супутньої генітальної та екстрагенітальної патології, тяжкість її перебігу тощо.

Консервативно-вичікувальна лікувальна тактика базується на тому, що ГПЕ, за винятком атипової, рідко трансформується у РЕ і найчастіше зазнає зворотного розвитку. Консервативні методи лікування ГПЕ спрямовані на нормалізацію стану ендометрія та регуляцію менструального циклу і профілактику маткових кровотеч. Гормональна терапія спрямована на пригнічення проліферації клітин слизової оболонки матки та інгібування секреції гонадотропінів і призводить до гальмування стероїдогенезу в яєчниках.

Лікування ГПЕ в репродуктивному віці передбачає усунення ановуляції і досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія. При тому найбільш вагомим при виборі терапії є тип ГПЕ та вік пацієнток.

За літературними даними у репродуктивному віці для лікування ГПЕ частіше використовують комбіновані естроген-гестагенні препарати - оральні контрацептиви (КОК), дія яких полягає у зниженні рівня ЛГ та ФСГ до рівня, який відповідає ранній фолікуліновій фазі ОМЦ. При тому передовуляторні піки відсутні, яєчники зменшуються в розмірах, їх макроструктура відповідає періоду постменопаузи. У слизовій оболонці матки відбувається швидка регресія проліферативних змін і передчасний (10-й день циклу) розвиток неповноцінних секреторних перетворень. За тривалого прийому КОКів нерідко розвивається тимчасова атрофія залоз ендометрія.

О.А. Слюсарєва (2013) зазначає, що КОКи попереджують формування ГПЕ і забезпечують зворотній розвиток. Проте у пацієнток з простою ГПЕ без атипії КОКи ніяким чином не впливають на перебіг патологічного процесу, доцільність їх застосування сумнівна, оскільки у 80% нелікованих пацієнток вогнища ГПЕ без атипії не рецидивують.

Провідне місце у лікуванні ГПЕ посідають препарати з прогестагенними властивостями, що базується на вираженому антипроліферативному ефекті на ендометрій і реалізується за допомогою механізмів, які подібні на вплив Пг на естроген-опосередковану клітинну проліферацію [57,60,62-65,67,71-73].

Дані доказової медицини підтвердили ефективність лікування ГПЕ гестагенами, проте тривалість і схеми лікування не є універсальними. Накопичений достатній позитивний досвід перорального застосування медроксіпрогестерону ацетату (МПА) та мегестролу ацетату при ГПЕ. Зазначені засоби в Україні зареєстровані у високих дозах, у зв'язку з чим

використовують дідрогестерон, або натуральний мікронізований прогестерон (МП), який застосовують перорально і вагінально [87,92,95,98,102,104,110].

Результати проведені С.С. Gunderson et al. (2012) щодо сучасних досліджень у репродуктології за участі жінок з ГПЕ при лікуванні прогестинами показали, що у 77,8% пацієнток спостерігалася реакція на гормональну терапію: повну відповідь на лікування прогестинами зареєстровано у 65,8% жінок, рецидиви – у 23,2% пацієнток, неефективність лікування – у 14,4%, настання вагітності протягом трьох років – у 41,2%.

Згідно результатів аналізу М. Koskas et al. (2014) вагітність за атипової гіперплазії ендометрія наставала протягом двох років лише у 32% випадків, неефективне лікування КНГЕ у безплідних жінок спостерігалася в 10,4% випадків, рецидиви після комбінованого лікування протягом року – у 8,9%, а вагітність – лише у 25,0 %, що свідчить про необхідність розробки нових, більш ефективних засобів лікування безпліддя при КНГЕ.

Лікувальна тактика ГПЕ залежить від гістологічного дослідження ендометрія, оцінки гормонального дисбалансу, віку, патогенезу захворювання та супутніх гінекологічних і соматичних захворювань пацієнтки. Лікування базується на дотриманні трьох принципів: зупинці кровотечі; відновленні менструальної функції в репродуктивному періоді; профілактиці рецидивів захворювання.

Фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки і цервікального каналу під гістероскопічним контролем, з наступним призначенням гормональної терапії залишається оптимальним методом корекції ГПЕ. Застосування ударних доз естрогенів з гемостатичною метою «естрогенний гемостаз» практично не застосовується у гінекологічній практиці. Методика не одержала широкого визнання внаслідок частих кровотеч «відміни», що супроводжують естрогенний гемостаз. Через вірилізуючий ефект мега-доз «андрогенний гемостаз» також не отримав поширення.

Для лікування ГПЕ все частіше використовується 17-оксипрогестерону капронат, біологічний ефект якого ідентичний природному Пг і заснований на зниженні секреції ФСГ та ЛГ і, відповідно, зниженні рівня стероїдогенезу в яєчниках. Одночасно прогестагени діють на яєчники за типом кортикофіброзоутворення. Останні знижують кількість цитоплазматичних рецепторів естрадіолу у тканинах завдяки змінам заповнення цих рецепторів, оскільки комплекси рецепторів Е і рецепторів Пг не конкурують за однотипні ядерні ділянки. Разом з тим прогестагени зменшують концентрацію тканинного естрадіолу і підвищують рівень його метаболіту – естрону, що конкурує з естрадіолом за ядерні ділянки [114].

За даними низки авторів [92,98,104,110,196,208], за адекватного рівня стероїдних рецепторів ефект лікування прогестагенами сягає 70%. У даний час для лікування ГПЕ застосовують похідні гідроксипрогестерону (переважно медроксипрогестерон та оксіпрогестерон) і 19-нортестостерону.

До дериватів 19-нортестостерону відносять лінестренол та дидрогестерон, які є високоактивними прогестагенами, що здатні пригнічувати продукцію ЛГ, не впливаючи на рівень ФСГ. Вважають, що синтетичні гестагени діють не безпосередньо на аденогіпофіз, а контролюють продукцію рилізінг-чинників гіпоталамусом. Деривати 19-нортестостерону впливають на різні компоненти ендометріальної тканини: строма різко васкуляризується, набрякає і набуває ознак децидуальної трансформації, залози атрофуються і втрачають секреторну здатність. Штучні прогестини активно зв'язуються з естроген- та прогестерон-зв'язувальними рецепторами у тканинах-мішенях, їм властива пряма антиестрогенна та антипрогестеронова дія [208, 209, 211,222].

Прогестагенний компонент представлений похідними 19-нортестостерону: норетинодрел (І покоління); норетистерон, етинодіолу

діацетат, лінестренол, левоноргестрел, норгестрел (II покоління); дезогестрел, гестоден, норгестимат (III покоління); і похідними 17 α -гідроксіпрогестерону-медрохсіпрогестерону ацетату. Норетинодрел та етинодіолу діацетат перетворюється на норетистерон.

Прогестеронова активність левоноргестрелу і норгестрелу у 10 разів вища порівняно з норетинодрелом та етинодіолу діацетатом [22,47,83,103,271,282].

Для лікування ГПЕ (особливо передракових станів) широко і ефективно використовують даназол і гестрінон з переважно антигонадотропною дією, фармакодинамічний ефект якого проявляється розвитком штучної менопаузи. За даними різних авторів шестимісячний курс терапії даназолом супроводжується нормалізацією стану ендометрія у 71-95,9 % пацієнток [102].

Останнім часом стали широко використовувати в гінекології агоністи гонадотропін-релізінг-гормона ГнРГ для лікування гормонозалежних захворювань. Ефективність терапії аналогами ГнРГ виявилася достатньо високою (83-93,3%) і тривалою. Вплив агоністів гонадоліберину на систему гіпотамус – гіпофіз – яєчники – органи-мішені при патологічній трансформації ендометрія оцінюється, як найбільш ефективний. Проте висока вартість вказаних препаратів з високою частотою побічних реакцій гіпоестрогенного типу, особливо на кісткову систему, обмежують їх застосування.

Незважаючи на успіхи в застосуванні гормональної терапії ГПЕ, зростає питома вага пацієнток репродуктивного віку з абсолютними протипоказаннями до гормонального лікування, негативним ставленням до гормональної терапії та рецидивами захворювання, які за даними різних авторів складають від 26 до 62 %. [4,16,17,22,24,36,39,43,55,190,193,206].

Для лікування рецидивів АГПЕ і РЕ Новікова О.В. і співавт., (2015) використовували наступні схеми гормонотерапії: ВМС Мірена; ВМС

Мірена + Провера 500 мг щоденно; ВМС Мірена+ золодекс; ВМС Мірена+ золодекс+провера; провера 500 мг щоденно. При тому ефект лікування встановлено у 89% пацієток з АГПЕ і 92 % - з початковими ознаками РЕ. Частота настання вагітності склала 13%, що дозволяє вважати консервативний підхід до лікування рецидивів виправданим, але потребує покращення показників фертильності.

Хірургічне втручання залишається провідним методом лікування ГПЕ. Проте показання до хірургічного лікування ГПЕ варіюють у досить широких межах – від вперше діагностованої нелікованої залозистої гіперплазії - до відсутності ефекту від гормонотерапії атипової трансформації протягом 12 місяців – і не мають патогенетичного обґрунтування. Безрезультатне консервативне лікування є показанням до гістеректомії, незалежно від наявності чи відсутності атипії.

Впровадження гістерорезектоскопії дозволило внести корективи у тактику лікування ГПЕ. Із проведеного аналізу 600 абляцій слизової оболонки тіла матки: у 83% пацієток спостерігали повний лікувальний ефект без інтраопераційних ускладнень, у 14% спостережень проведено повторне ендоскопічне втручання і лише у 7% пацієток виконано гістеректомію [55]. Серед переваг гістерорезектоскопії науковці зазначають альтернативу радикальному хірургічному лікуванню ГПЕ, значно меншу травматичність, високу економічність і мінімальну тривалість операції (15–40 хв.) тощо.

Оцінку ступеня ризику рецидиву патологічної трансформації ендометрія після гістерорезектоскопії проводять за основними показниками: вік пацієнтки, стан ендоміетрія та яєчників, товщина М-ехо, рівні ФСГ, ЛГ та естрадіолу, а також морфотип ГПЕ. Розширення показань до застосування гістерорезектоскопії вимагає спростити методику операції. Крім удосконалення ендоскопічної техніки, вирішення проблеми пов'язане з передопераційною підготовкою ендометрія, оскільки

гіперплазований ендометрій з осередками некрозу нерідко є джерелом кровотечі, що затруднює візуалізацію стінок порожнини матки і виконання операції. Проте після резектоскопічного лікування ГПЕ можливості щодо вагітності пацієнток низькі і не перевищують 0,7%. Для профілактики рецидиву ГПЕ після абляції Лозова Ю.А., (2015) пропонує призначати ін'єкції препарату Гозереліну з попереднім визначенням стану рецепторного апарату ендометрія [67-69].

Кріотерапія слизової оболонки матки залишається сучасним методом лікування ГПЕ і сприяє зменшенню кровотечі та відновленню МЦ. Сприятливий ефект кріохірургічного лікування також проявляється у локальному імуностимулюючому ефекті на Т- та В-системи лімфоцитів, викликаючи посилення синтезу IgA і зниження IgM. Проте даний метод лікування ГПЕ не знайшов широкого застосування у клінічній практиці за відсутності обладнання у більшості лікувальних установ [72,73,80,92,166].

Таким чином метод лікування ГПЕ визначається гістоструктурою ендометрія і клінічним перебігом останньої. Можливості індивідуального вибору методу лікування пацієнтки з ГПЕ на підставі патогенетично обґрунтованого критерію заслуговують на особливу увагу клініцистів. Перспективи розвитку проблеми вбачають подальше вивчення молекулярно-генетичних причин розвитку ГПЕ, розуміння яких дозволить удосконалити систему діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, які направлені на профілактику маткових кровотеч, збереження репродуктивного здоров'я жінок і канцеропревенцію тощо.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження.

Нами проведено системний аналіз і комплексне клінічно-лабораторне обстеження 90 пацієнток репродуктивного віку з ГПЕ (основна група), які знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні Хмельницького міського перинатального центру за період з 2013 - 2015 р. Середній вік жінок становив $35,2 \pm 2,9$ роки. Репродуктивний вік пацієнток вимагав особливих підходів щодо діагностики і лікування вказаної патології з метою збереження фертильної функції та застосування максимально ощадних і ефективних методів лікування.

З метою формування груп підвищеного онкологічного ризику, профілактики, прогнозу перебігу ГПЕ всі пацієнтки з гістологічно верифікованою патологією ендометрія були поділені на три підгрупи. У першу (І-А) підгрупу дослідження увійшли 30 пацієнток із простою неатиповою гіперплазією ендометрія, другу підгрупу (І-Б) склали 32 жінок з комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія і 28 пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія були включені в І-В підгрупу. У другу групу (контрольну) увійшли 40 практично здорових жінок, які проходили обстеження для підготовки до екстракорпорального запліднення. Для порівняння окремих молекулярно - генетичних показників дослідження щодо прогнозу перебігу ГПЕ, нами обстежено третю (ІІІ) групу - 15 пацієнток з морфологічно верифікованою аденокарциномою. У рамках обстеження жінок з ГПЕ враховували наявність або відсутність спадкової обтяженості.

Клінічно-анамнестичну характеристику пацієнток у досліджуваних групах оцінювали шляхом визначення чинників ризику розвитку ГПЕ.

Проведено порівняльний міжгруповий і корелятивний внутрішньогруповий аналіз основних показників специфічної і неспецифічної імунної відповіді з урахуванням наявності або відсутності спадкової онкологічної обтяженості. Визначені цитогенетичні особливості лейкоцитів крові жінок з ГПЕ залежно від наявності або відсутності спадкової онкологічної настороженості.

Гістологічні препарати пацієнток досліджені у лабораторії державного патологоанатомічного Центру України (м. Хмельницький), окремі дослідження проведені у патоморфологічній лабораторії ОНМедУ обласного онкологічного диспансеру (зав. лабораторією – Орел Н.О.) згідно договору про співпрацю між вищими навчальними закладами - ВНМУ ім. М.І. Пирогова та ОНМедУ.

Аналіз імуногістохімічного дослідження тканин ендометрія проведено на різних стадіях трансформації ГПЕ. Проведено порівняльний міжгруповий і корелятивний внутрішньогруповий аналіз генетичних змін у пацієнток з ГПЕ і передпухлинною трансформацією ендометрія, в результаті якого вирішено основну задачу патогенетичного підходу до профілактики, ранньої діагностики, клінічного перебігу ГПЕ, а також - до обґрунтування підходів щодо лікувальної тактики ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

2.2. Методи дослідження.

Для формування груп онкологічного ризику перебігу ГПЕ проведено комплексне клінічно – лабораторне обстеження пацієнток з вивченням скарг, даних акушерсько-гінекологічного, соматичного, інфекційного анамнезу з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції. Вивчено соматичний і спадковий анамнез, проведено аналіз генетичного, морфологічного та імуногістохімічного дослідження зразків ендометрія. Об'єм крововтрати оцінювали за шкалою Pictoral Blood Assessment Chart

(PBAC).

За результатами *гінекологічного дослідження* визначали стан слизової оболонки стінок піхви, шийки матки, величину, форму, консистенцію і рухливість тіла матки, стан придатків, параметральної клітковини.

Клінічно-біохімічні дослідження включали: загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, 2 ГТТГ, рентгенографію органів грудної клітини. Для уточнення діагнозу використовували додаткові методи дослідження.

Вміст статевих гормонів у сироватці крові визначали за допомогою *радіоімунного методу* з використанням стандартних наборів реактивів: рівень естрадіолу (E_2 , пкг/мл) - набором реагентів DSL-10-3700- виробник BCM Diagnostics, USA; прогестерону (Пг, нмоль/л)- набір реактивів «Стероїд ІФА- прогестерон», кортизолу (Кр, мМО/мл), тестостерону (нмоль/л), пролактину (Пл), ФСГ (мМО/мл) і ЛГ (мМО/мл) - відповідно наборами реагентів до даних гормонів DSL-10-3700 - виробник BCM Diagnostics, USA.

Мікробіологічне обстеження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту піхви. Препарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзою та метиленовим синім і мікро-скопували 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). Генотипування мікроорганізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за локусом HLA DRB1 із застосуванням тест-системи «Фемофлор» комплексу «ЭФ»-300 та ООО «НПО ДНК Технологія» для вилучення ДНК мікроорганізмів вмісту піхви.

Цитологічне дослідження біоптатів ендометрія проводили у динамічному моніторингу пацієнток під час застосування гормонотерапії, що допомогло встановити наявність атипії в аспіраційній біопсії, особливо у пацієнток, у яких гормонотерапія сприяла виникненню атрофії слизової оболонки матки, особливо на половинних і остаточних дозах прогестинотерапії.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза, черевної порожнини і заочеревинних лімфатичних вузлів виконували багаторазово з метою встановлення діагнозу та контролю за ефективністю лікування ГПЕ. УЗД проводили всім пацієнткам за загальноприйнятими методиками на апаратах SIEMENS-SL-250 (Німеччина) й Aloka SSD-680 (Японія) із застосуванням вагінального трансд'юсера (зі змінною частотою 7 мГц) з використанням кольорового доплерівського картирування (КДК) і вимірюванням кровотоку в судинах матки. Реєстрували та оцінювали кровоток у новостворених судинах пухлини, які зумовлені наявністю великої кількості артеріальних анастомозів серед новостворених судин. Візуалізація дрібних судин дозволила встановити діаметр пухлини, глибину інвазії у м'язову стінку матки, що є однією з головних прогностичних ознак РЕ.

Гістероскопію проводили в умовах операційної зали набором ендоскопічного обладнання та хірургічного інструментарію. Застосовували устаткування виробництва OLYMPUS (Японія), KARL STORZ і MARTIN

(Німеччина). Оцінювали величину і форму порожнини матки, рельєф стінок матки, стан слизової оболонки, забарвлення, товщину, характер складчастості, ступінь виразності і рівномірність судинного малюнка, стан маткових вічок і труб. Після чого проводили фракційне діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу. Отриманий матеріал відправляли для гістологічного та гістохімічного дослідження. Контроль стану ендометрія проводили шляхом забору біоптату після діагностичної гістероскопії.

Морфологічному дослідженню підлягали біоптати ендометрія, які фіксували 4% розчином нейтрального формаліну і заливали парафіном за загальноприйнятою методикою. Видалення внутрішньоматкового контрацептиву у жінок також було показанням для діагностичного вишкрібання.

Для проведення генетичного дослідження застосовували *клінічно-генеалогічний* метод: пробандами були 60 пацієток з ГПЕ, 15 пацієток, хворих на РЕ і 40 практично здорових жінок. Дані результатів дослідження вносили у розроблено анкету, яка містила перелік питань щодо пробандів, чинників ризику розвитку РЕ, родоводів пробанда (вік, онкологічна патологія, хронічні захворювання) тощо. На особливу увагу заслуговували пухлинні, ендокринні та серцево-судинні захворювання, чинники ризику (мутагени хімічного, радіоактивного або електромагнітного генезу). Про поширення патології в родинах пробандів судили за аналізом родоводів. Використані клінічно-генеалогічні критерії, які дозволили відрізнити спадкові захворювання від спорадичних, а саме: двоє і більше осіб в родині, що уражені пухлинами; вертикальний вид родоводу - наявність хворих у кількох наступних поколіннях за аутосомно-домінантним типом успадкування; підвищена частота первинно-множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій у родинах, у т.ч. білатеральне ураження парних органів; молодий вік (до 40 років) членів родини. Медико-генетичне

консультування проводили у три етапи: I-й- генетичний скринінг (виявлення і реєстрація родин, обтяжених злоякісними новоутвореннями); II-й - генетичне консультування (встановлення генетичного діагнозу і визначення прогнозу захворювання); III-й формування груп генетичного ризику і клінічно-генетичний моніторинг (рання діагностика і профілактика раку ендометрія).

Цитогенетичний метод. Культивування лімфоцитів периферичної крові пацієнток проводили з використанням напівмікрометоду за модифікаціями лабораторії молекулярної генетики ОНМедУ. Кров з ліктьової вени забирали у кількості 5 мл, додавали 0,1 мл стерильного розчину гепарину (5000 МО). Посадку крові на штучні живильні середовища проводили в ламінар-боксі Jouane MSC.12. на кожну пацієнтку по 3 - 4 флакони, у кожний з яких додавали 5 мл середовища 199 або Ігла (Sigma), яке не містить фолатів і фолієвої кислоти, що важливо для виявлення фрагільних сайтів хромосом, 75-125 мкл фітогемаглютиніну (ФГА) (Sigma), 0,5 мл ембріональної телячої сироватки (Sigma), 0,5 мл цільної гепаринізованої крові. Лімфоцити культивували 72 год. в термостаті при температурі +37⁰С. На 69-й год. культивування додавали колхіцин в концентрації 0,15 мкг/мл на 1,5 години (при 37⁰С), після інкубації культуру лімфоцитів переносили в центрифужні пробірки і центрифугували 5 хв. при 1500 об/хв. До суспензії клітин додавали свіжий, нагрітий до 37⁰С гіпотонічний 0,5% KCl розчин та інкубували у гіпотонічному розчині у термостаті при 37⁰С 15-20 хв. Після чого пробі центрифугували 5 хв. при 1500 об/хв., відбирали надосадову рідину, струшували осад і додавали 6-7 мл фіксатор - оцтовий алкоголь (3:1), приготовлений *ex tempore* і попередньо охолоджений до –20⁰С. Фіксацію проводили 3-4 рази до одержання прозорої надосадової рідини: I фіксація – 20 хв., II фіксація – 90 хв., III-IV фіксації – 20 хв. Інкубацію проводили у морозильній камері при температурі –20⁰С. Після кожного етапу фіксації пробі центрифугували і відбирали піпеткою надосадову рідину, клітинний осад струшували. Після останньої фіксації

розкапували суспензію клітин на предметні скельця. Суспензію клітин розносили пастерівською піпеткою на охолоджені мокрі предметні скельця на відстані 15-20 см. Препарати висушували на повітрі і фарбували за методикою G-забарвлення. Використовували буфер Соренсена (рН 6,8) із двох розчинів: розчин А – 1/15М розчин двоохзаміщеного фосфату натрію (Sigma); розчин В – 1/15М розчин однозаміщеного фосфату калію (Sigma). Перед використанням розчини А і В по 5 мл змішували у співвідношенні 1:1 і додавали 15 крапель барвника Романовського. Тривалість забарвлення – 5 хв., після чого препарати промивали тричі у дистильованій воді і висушували на повітрі.

Хромосомний аналіз проводили шляхом каріотипування MetaSystems (Німеччина) з використанням програми «Ikaros». Проаналізовано не менше 20 метафазних пластинок для кожної пацієнтки. Аналіз хромосом лімфоцитів проводили за підрахунком числа хромосом у метафазних пластинках, ідентифікації хромосом, встановлення частоти аберантних клітин (у % до загального числа досліджуваних метафаз), характеристики хроматидних і хромосомних аберацій, каріотипово-аномальних клітин та фрагільних сайтів хромосом. Цифровий матеріал піддавали статистичній обробці.

Для *імуногістохімічного методу* (ІГХ) дослідження використовували серійні парафінові гістологічні зрізи товщиною 4 мкм, наносили на адгезивне скло і висушували при температурі +37°C впродовж 18 год. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні 24 години. Антигени у зрізах виявляли імунопероксидазним методом подвійних антитіл (DAKO) за загальноприйнятою методикою в автостейнері «Autostainer Dako». Проводили позитивні і негативні контрольні реакції. В якості первинних антитіл використані моноклональні антитіла до антигену Ki-67 (клон MIB-1, Dako), PTEN (1:100, клон 6H2.1, Dako), ER-α (клон 1D5, Dako), PGR (клон PGR 636, Dako), BIRC5 (1:250, клон EP2880Y, Dako), NDRG1 (1:500, клон EP200, Epitomics). Оцінку 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. Оцінку експресії Ki-67 проводили методом підрахунку зафарбованих ядер на 100 клітин в трьох полях зору. Кількість позитивно зафарбованих клітин оцінювали у відсотках за шкалою: 0-20% - *низька*; 21-50% - *помірна*; 51-100% - *висока* проліферативна активність.

Рецептори до стероїдних гормонів (ER- α и PR) діагностували за фарбуванням ядер переважно коричневого та темно-коричневого кольору, яке більш інтенсивно проявлялося при застосуванні антитіл до прогестеронового рецептора. Експресію рецепторів оцінювали за допомогою показника HISTOScore, який вираховували за формулою: $\text{HISTOScore} = 1a + 2b + 3c$, де a - частка слабо зафарбованих клітин, b- % помірно зафарбованих клітин, c – % яскраво зафарбованих клітин. Кількість ядер з різною інтенсивністю фарбування розраховували на 500 клітин.

Сурвівін (BIRC5) виявляли у зразках ендометрія у вигляді фарбування цитоплазми і ядра. Позитивно зафарбовані клітини виражали у %. Використовували світловий мікроскоп AxioPlan 2 (Karl Zeiss, Германія) з фотокамерою AxioCam HRC (Karl Zeiss, Германія) і комп'ютером.

Для імунологічних досліджень кров (4 мл) одержували з ліктьової вени, додавали 0,5 мл розчину гепарину (60 ОД гепарину на 1 мл крові). Зразки крові для цитометрії перемішували і за допомогою дозатора «Eppendorf» розносили по 100 мкл у 8 поліпропіленових пробірок для цитометрії фірми PARTEC (Німеччина); у відповідні пробірки додавали мічені моноклональні антитіла (по 5-10 мкл, залежно від типу антитіл) дозатором і перемішували. Всі пробірки інкубували протягом 20 хв. при кімнатній температурі, після чого в кожену пробірку додавали по 100 мкл лізуючого розчину Cal-Lyse (фірма Caltag Laboratories Inc.). Інкубували пробірки протягом 15 хв. при кімнатній температурі. Для лізису еритроцитів у кожену пробірку додавали по 1 мл деіонізованої води ($t = 22^{\circ}\text{C}$) і витримували пробірки при кімнатній температурі протягом 20 хв. Одержані зразки аналізували на проточному цитометрі. Для дослідження застосовували моноклональні антитіла фірми Caltag Laboratories Inc. (США), мічені різними флуоресцентними мітками:

FITC, R-PE і TC (TRI-COLOR).

Для контролю зв'язування моноклональних антитіл використовували мічені ізотопічні імуноглобуліни іншої специфічності фірми Caltag Laboratories Inc. (США). Імунофенотипування лімфоцитів крові проводили з використанням проточного цитометра GALAXY фірми «DAKO». Статистичну обробку даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.0. Кореляцію між окремими параметрами оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Для проведення *молекулярно-генетичного аналізу* відбирали зразки венозної крові у кількості 5 мл. Виділяли ДНК наступним чином: до клітин з 1 мл венозної крові додавали 1 мл STE, 1/10 об'єму 10%-ного розчину SDS, ЕДТА до концентрації 50 мМ і протеїназу К до кінцевої концентрації 50 мг/мл. Інкубували при +37 °С протягом години, охолоджували і додавали 1/10 об'єму 3М розчину ацетату натрію і рівний об'єму хлороформу, м'яко екстрагували на качалці протягом 15-20 хв. при 160 об/хв. Центрифугували 10 хв. при 8000 об./хв. Із зразків тканини виділяли ДНК: до наважки тканини 100-150 мг додавали 1 мл STE, 1/10 об'єму 10%-ного розчину SDS, ЕДТА до концентрації 50 ммоль і протеїназу К до кінцевої концентрації 50 мг/мл. Інкубували при +37 °С протягом ночі – до деградації тканини. Після охолодження додавали 1/10 об'єму 3М розчину ацетату натрію і рівний об'єм хлороформу, м'яко екстрагували на качалці протягом 15-20 хв. при 160 об/хв. Центрифугували 10 хв. при 8000 об./хв. Верхню водну фазу обробляли хлороформом двічі. До водної фази додавали 2 об'єми 95%-ного етанолу. Інкубували 1 год. при –20°С, центрифугували 8000 об/хв. 10 хв. Осад ДНК промивали 500 мкл 70%-ного етанолу і висушували при кімнатній температурі. Осад розчиняли у 200 мкл буферу TE рН 7,6. Кількість і якість виділеної ДНК оцінювали електрофорезом в агарозному гелі (відеодокументація Imago) та спектрофотометром MicroWave–X, Biotech. Для ампліфікації ДНК використовували прилад Primus (MWG),Icycler (Bio-Rad).

За допомогою градієнтного блоку для ПЛР (Icycler, Bio-Rad) відпрацьовані умови гібридизації праймерів з матрицею ДНК.

Ампліфікація ДНК. Для ампліфікації використовували прилад Primus (MWG), Icycler (Bio-Rad). За допомогою градієнтного блоку для ПЛР (Icycler, Bio-Rad) відпрацьовані умови гібридизації праймерів з матрицею ДНК концентрація іонів Mg^{2+} для досліджуваних праймерів.

Статистичну обробку даних проведено із застосуванням стандартних комп'ютерних програм. Для кожної ознаки враховували середнє арифметичне (M), середнє квадратне відхилення, стандартну помилку середньої (m) та величину критерія Ст'юдента (t). Для визначення адекватного методу статистичної оцінки генетичних чинників середньої різниці між групами дослідження проведена перевірка розподілу величин у вибірках. Згідно критерію Shapiro-Wilk, який використовують з метою оцінки нормального розподілу у вибірках менше 50, для більшості вибірок отримані дані про відхилення розподілу у вибірках від нормального ($p < 0,05$). З урахуванням невеликих вибірок ($n=6-15$) адекватним методом статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження вважали непараметричний критерій Mann-Whitney (Манні-Вітні).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНО - МОРФОЛОГІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК)

Проведений ретроспективний аналіз клінічного перебігу ГПЕ та діагностично-лікувальних заходів показав, що лише половина пацієнток з ГПЕ обстежена відповідно до Наказу МОЗ України № 676 від 31.12. 2004 р. Відсутність послідовних і обґрунтованих діагностичних заходів у пацієнток з ГПЕ, у тому числі, за наявності в анамнезі декількох випадків маткової кровотечі, вимагає подальшого удосконалення та оптимізації діагностично-лікувальних алгоритмів щодо ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

Результати анамнестичних даних, аналіз гістологічних досліджень, визначення показників гомеостазу та клінічного перебігу ГПЕ у пацієнток досліджували відповідно до сформованих клінічних груп.

Аналіз паритету у пацієнток основної та контрольної груп дослідження показав, що менархе жінок основної групи переважно встановилося у віці 11-13 років – у 76,6% осіб, термін появи менархе у жінок контрольної групи - у 12-13 років становив 87,5% пацієнток. Раннє настання менархе в основній групі мало місце у 25 (27,7%) жінок. У групі контролю - у 6 жінок (15%) випадків. Регулярний менструальний цикл до початку захворювання мав місце практично у всіх здорових жінок, тоді як у 21 (23,3%) пацієнток основної групи спостерігали ті, або інші порушення менструального циклу, починаючи з періоду менархе.

Ювенільні маткові кровотечі мали місце у всіх пацієнток основної групи відповідно склали у підгрупах - 3 (3,3%), 8 (8,8%) та 9 (10%). Порушення оваріально-менструального циклу у жінок основної групи представлені менометрорагією - у 69 пацієнток ($76,6 \pm 6,1\%$).

Гіперполіменорею та альгоменорею спостерігали у 66 ($73,3 \pm 6,9\%$) жінок основної групи. У третій групі гіперполіменорея виявлена в анамнезі у 7 ($46,6 \pm 3,1\%$) жінки, тоді як у групі контролю – на дану скаргу вказували 4 ($10 \pm 0,1\%$) пацієнтки (табл.3.1).

Не залежно від типу ГПЕ найчастіше діагностували аномальні маткові кровотечі – у $81,4 \pm 7,9\%$ жінок основної групи. Середній обсяг крововтрати за шкалою РВАС у I-A підгрупі пацієнток склав $239,1 \pm 9,7$ балів, у I-Б- $243 \pm 10,1$, I-В- $253 \pm 13,1$ порівняно з контролем- $54,8 \pm 2,9$ балів. У пацієнток III групи- $246 \pm 11,2$ балів.

Аналіз репродуктивного анамнезу пацієнток груп дослідження вказував на високу частоту виявлення травматизації слизової оболонки порожнини матки в анамнезі у пацієнток основної групи порівняно з практично здоровими. При тому на тривалий період використання ВМС (більше 15 років) вказали 27 ($30 \pm 2,1\%$) жінок основної групи. На даний факт вказували лише 3 ($7,5 \pm 0,5\%$) пацієнтки у групі контролю.

На використання гормональних препаратів з метою контрацепції вказували 48 ($53,3 \pm 2,7\%$) жінок основної групи: відповідно у I-A групі- 24 ($26,6 \pm 1,4\%$), у I-Б групі цей показник склав - 17 ($18,8 \pm 1,7\%$), у I-В групі – 7 ($7,7 \pm 1,1\%$), у контрольній групі – 29 ($72,5 \pm 2,2\%$), у групі порівняння у – 2 ($13,3 \pm 1,3\%$) осіб (табл.3.2).

Таблиця 3.1

Порушення менструальної функції у групах обстеження

Порушення ОМЦ	I-A (n=30)	I-Б (n=32)	I-В (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
Менометрорагія	19 (21,1%)	23 (25,5%)	27 (30%)	4 (10%)	9 (60%)
Гіперполіменорея	17 (18,8%)	24 (26,6%)	35 (%)	2 (5,0%)	6 (40%)
Альгоменорея	11 (12,2%)	17 (18,8%)	8 (8,8%)	3 (7,5%)	5 (33,3%)
Ювенільні маткові кровотечі	3 (3,3%)	8 (8,8%)	9(10%)	1 (2,5%)	7 (46,6%)

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

В анамнезі жінок основної групи зареєстровано більше трьох штучних абортів – у 32 ($35,5 \pm 2,7\%$), 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 пацієток III групи. У групі здорових пацієток даний показник виявлений у 2 (5%) осіб, на медикаментозне переривання вагітності вказували 6 (15%) осіб і 4 (10%) пацієнтки зазначили по одному артифіціальному аборті.

УЗД органів малого тазу вказувало на наявність ГПЕ ендометрія у 73 ($81,1 \pm 11,8\%$) пацієток основної групи, у т.ч.-10 ($11,1 \pm 1,4\%$) виявлено поліпи ендометрія. У інших 17 пацієток ($18,9 \pm 1,7\%$) 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 - $11,2 \pm 0,5$ 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 $0,61 \pm 0,1$.

Таблиця 3.2

Репродуктивний анамнез пацієток груп обстеження

	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
Раннє менархе	23 (28,8%)	19 (21,1%)	14 (28,0%)	11 (18,3%)	12 (12,0%)
Пологи великим плодом	4 (4,4%)	6 (6,6%)	2 (2,2%)	-	-
Тривале використання ВМС	19 (23,8%)	27 (38,6%)	11 (22,0%)	2 (5,0%)	15 (15,0%)
Штучні аборти (більше 3)	29 (36,3%)	18 (25,7%)	23 (46,0%)	5 (12,5%)	-
Гормональна контрацепція	24 (26,6%)	17 (18,8%)	7 (7,7%)	29 (72,5%)	2 (13,3%)
Запальні захворювання геніталій	14 (15,5%)	11 (12,2%)	8 (8,8%)	7 (17,5%)	11 (73,3%)

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

В анамнезі пацієток основної і контрольної групи мали місце перенесені запальні захворювання геніталій - у 33 ($36,6 \pm 2,8\%$) жінок

основної групи і 7(17,5±1,9%) контрольної групи, післяабортні і післяпологові гнійно-септичні ускладнення; більш ніж у третини хворих – запальні захворювання нижнього відділу статевих органів, що є чинниками розвитку інфікування за умов неадекватного лікування змішаних генітальних інфекцій.

За даними медичної документації кольпіти різної етіології перенесли 43 (47,7 ±2,9%) пацієнток основної групи, порівняно з контрольною групою – у 19 (47,5%). Не менш важливий факт, що у 30,3 ±2,4% хворих основної групи мали місце післяпологові, а у 31,1 ±2,2% – післяабортні гнійно-септичні ускладнення. Загалом вказані ускладнення зустрічалися у -3,5±0,6% випадків осіб контрольної групи. Всім пацієнткам перед діагностичним та оперативним втручанням проведено санацію репродуктивного тракту з відновленням біоценозу піхви у межах фізіологічної мікрофлори.

Аналіз асоціацій збудників генітальних інфекцій у жінок основної групи показав, що найчастіше хламідії поєднувались із грибами роду *Candida* у – 19 (21,1%), уреаплазмами – 13 (14,4%), мікоплазмами – 10 (11%), бактеріальним вагінозом – 22 (24,4%). Наявність двох збудників, що передаються статевим шляхом, в асоціаціях виявлено у 38,8% хворих, трьох збудників – у 26,6% хворих, чотирьох – у 13,3% хворих.

Детальний ретроспективний аналіз попередньо проведеного лікування ЗПСШ і ХЗЗГ дозволив виділити цілу низку причин, які зумовили мікробіологічну та клінічну неефективність терапії: недостатня тривалість курсу лікування, відсутність санації первинного вогнища інфікування, недотримання алгоритму лікування змішаних генітальних інфекцій, нехтування обстеженнями і лікуванням статевого партнера, відсутність лабораторного контролю за ефективністю проведеного лікування тощо. Якісний і кількісний склад збудників, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), показав, що інфікування *Ch. Trachomatis* в анамнезі виявлено у 20% жінок основної групи і у 7,5% хворих контрольної групи. У складі асоціацій

ЗПСШ у даної групи жінок найчастіше виявлялись гриби роду *Candida* (22,2%), уреоплазми (17,7%), мікоплазми (13,3%). Поєднання інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом та бактеріального вагінозу мало місце у 16 (17,7%) осіб основної групи.

Ретельне вивчення анамнезу, результатів обстеження хворих з ХЗЗГ показало, що комплексне обстеження відповідно до алгоритмів надання гінекологічної допомоги дозволяє попередньо верифікувати можливі чинники хронізації запального процесу в геніталіях, підготувати пацієнток до проведення інвазивних методів обстеження та звести до мінімуму можливі інфекційні ускладнення внутрішньоматкових втручань. У 36% випадків на первинному етапі обстеження і лікування не були прийняті до уваги клініко-анамнестичні дані, які дозволяли провести ефективне обстеження і лікування.

Нами проведено аналіз соціальних чинників ризику виникнення ГПЕ і можливий їх вплив на виникнення патології слизової оболонки матки. Результати досліджень показали достовірні розбіжності у групах пацієнток: 8 (8,8%), 6 (6,6%) і 9 (10%) пацієнтки I групи вказували на роботу зі шкідливими хімічними речовинами, при цьому в I-B групі даний показник був вірогідно вищим, а в контрольній групі вірогідно нижчим 5,0 % осіб (табл. 3.3). На перевтому вказували 47 (52,2%), 11 (27,5%) і 7 (46,6%) пацієнток першої, другої і третьої груп відповідно.

Таблиця 3.3

Соціальні чинники ризику виникнення гіперплазії ендометрія у пацієнток досліджуваних груп

Чинники ризику	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
Робота зі шкідливими речовинами	8 (8,8%)*	6 (6,6%)*	9 (10%)*	2 (5,0%)*	3 (20%)
Несприятливі умови праці	7 (7,7%)	9 (10%)	13 (14,4%)	3 (7,5%)	6 (40%)

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

Серед 26 ($28,8 \pm 1,7\%$) жінок із простою ГПЕ без атипії виявлено порушення основного обміну пацієнток; у 20 ($22,2 \pm 1,4\%$) пацієнток зі складною ГПЕ без атипії, показники перевищували такі у групі практично здорових пацієнток – 7 ($17,5 \pm 1,6\%$). Метаболічні порушення за умов атипової гіперплазії ендометрія були виявлені у 15 (16,6%) випадків відповідно, вірогідно перевищивши аналогічний показник у групі контролю (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники індексу маси тіла пацієнток груп обстеження

Індекс маси тіла	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
менше 26	14 (15,5%)	2 (2,2%)	3 (3,3%)	23 (57,5%)	4 (26,6%)
26-30	10 (11,1%)	17 (18,8%)	14 (15,5%)	15 (37,5%)	9 (60%)
більше 30	6 (6,6%)	13 (18,8%)	10 (11,1%)	2 (5,0%)	2 (13,3%)
більше 40	-	-	1 (1,1%)	-	-

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

Аналіз анкетних даних генеалогічного анамнезу пацієнток досліджуваних груп показав, що наявність онкологічних захворювань у родичів вказували 17 ($18,8 \pm 1,7\%$) жінок із простою ГПЕ без атипії, у 19 ($21,1 \pm 2,3\%$) жінок з комплексною ГПЕ без атипії, у 12 ($13,3 \pm 1,2\%$) пацієнток з ГПЕ з атипією та 13 ($86,6 \pm 8,9\%$) осіб з РЕ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Генеалогічний анамнез обстежених пацієнток

Захворювання	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
Онкозахворювання	17 (18,8%)	19 (21,1%)	12 (13,3%)	3 (7,5%)	13 (86,6%)
Пухлинні процеси репродуктивних органів	6 (6,6%)	8 (8,8%)	7 (7,7%)	4 (10%)	8 (53,3%)

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

Зазначені показники вірогідно перевищили аналогічні у групі контролю, серед яких наявність онкологічних захворювань у родичів вказували лише 3 ($7,5 \pm 1,4\%$) пацієнтки. При тому доброякісні пухлини репродуктивних органів по жіночій лінії виявлені у 21 ($23,3 \pm 1,3\%$) пацієнток першої і 8 ($53,3 \pm 2,7\%$) третьої груп відповідно, вірогідно перевищивши аналогічний показник у групі контролю – 4 ($10 \pm 1,2\%$). Одержані результати досліджень щодо генетичного чинника спадковості ГПЕ засвідчили його провідну роль у виникненні і розвитку пухлинних процесів ендометрія.

Слід зазначити відсутність достовірних розбіжностей у досліджуваних групах за таким показником, як супутня патологія молочних залоз. Виняток становили лише пацієнтки з РЕ та атиповою ГПЕ, у яких мастопатія була виявлена в 58,3% і 58,0% випадків відповідно. Порівняльний аналіз супутньої ендокринної патології показав більш високу частоту різних порушень функції щитоподібної залози серед жінок з ГПЕ порівняно зі здоровими пацієнтками.

Загалом, у першій групі жінок дисфункція щитоподібної залози була виявлена у 62 (68,8%) жінок, у другій групі даний показник склав 13 (32,5%). У I групі патологія щитоподібної залози була виявлена у 62 (68,8%) і 7 (46,6%) у III групі хворих відповідно- у контрольній групі – у 13 (32,5%), ($p < 0,05$). Цукровий діабет виявлено у 19 (%), 11 (%), 7 (%) і 8 (%) пацієнток I-A, I-B та I-B підгруп відповідно, вірогідно відрізняючись від такого показника у групі контролю, де дане захворювання не виявлено у 3 (20%) жінок (табл.3.6).

Вегето - судинна дистонія (ВСД) за змішаним типом виявлена у 63 (70%) пацієнток основної групи, при тому переважала вегето- судинна дистонія за гіпертонічним типом – у 52 (57,7%) жінок, проти 11 (12,2%) – за гіпотонічним типом. У III-ій групі пацієнток спостерігали ВСД за гіпертонічним типом спостерігалася – у 10 (67%), порівняно з групою контролю – у 2 (5,0%) осіб.

Таким чином аналіз клінічної характеристики пацієнток дозволив дійти висновку, що не залежно від гістологічного типу ГПЕ, найчастіше серед симптомів зустрічаються аномальні маткові кровотечі, які частіше виникають на тлі олігоменореї, а ніж за регулярного менструального циклу.

Таблиця 3.6

Супутня патологія пацієнток обстежених груп

Чинники ризику	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=40)	III (n=15)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	29 (32,2%)	24 (26,6%)	11 (28,0%)	5 (8,3%)	26 (12,2%)
Мастопатія	17 (18,8%)	13 (14,4%)	16 (17,7%)	1 (2,5%)	6 (40%)
Цукровий діабет	19 (21,1%)	11 (12,2%)	7 (7,7%)	3 (7,5%)	3 (20%)
Вегето - судинна дистонія за гіпертонічним типом	17(18,8%)	25(27,7%)	21(23,3%)	2 (5,0%)	10 (67%)
Дисфункція щитоподібної залози	16 (17,%)	24 (30%)	22 (24,4%)	13 (32,5%)	7 (46,6%)

Примітка: * - відмінності з контролем є достовірними ($p < 0,05$).

Наявність олігоменореї, поєднаної з менометроррагіями, вказувала на необхідність проведення морфологічної оцінки стану ендометрія без проведення гормонального гемостазу, оскільки клінічний перебіг ГПЕ не дає можливості оцінити морфологічну структуру порушень. Проте, згідно отриманих даних, і з клінічної точки зору, більш складною щодо діагностики залишається атипова ГПЕ, яка в в кожному п'ятому випадку може перебігати без клінічних проявів. Модифікація чинників ризику ГПЕ, до яких можна віднести надлишкову масу тіла, ожиріння, ВСД за гіпертонічним типом мають більш профілактичне значення і не дозволяють вирішити проблему профілактики ГПЕ в цілому. Тому сучасні наукові дослідження доцільно направити на вивчення молекулярно-генетичних основ ГПЕ, пошук предикторів її формування, рецидивування і прогресування. Вказаний напрямок наукових досліджень є перспективним, що послужило підґрунтям для виконання наступних досліджень даної роботи.

Матеріали даного розділу оприлюднені в наступних публікаціях:

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.

2. Базюта Л.З. Роль спадковості у пацієнток з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Збірник матер. міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (м. Дніпропетровськ, 15-16 травня 2015р.) - Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015.- С.30- 35.

3. 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.3-11.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУННО-ЕНДОКРИННИХ ПОРУШЕНЬ І КАРІОТИПУВАННЯ ХРОМОСОМ ЛІМФОЦИТІВ

4.1. Визначення змін показників імунно – ендокринного гомеостазу у пацієнток з гіперплазією ендометрія.

Імунна система залучена до різноманітних регуляторних механізмів підтримки гомеостазу, який забезпечує життєдіяльність організму. Зрушення в імунній системі, пов'язані з будь-якими патологічними процесами, мають причинно-наслідковий зв'язок з відповідними змінами в організмі. Доведено, що процес проліферації, який супроводжує всі морфогенетичні процеси ендометрія, запускають імунокомпетентні клітини. З метою раннього доклінічного прогнозу імовірної трансформації доброякісної ГПЕ у злоякісну, або динамічного моніторингу щодо ефективності її лікування, нами проведено поглиблені дослідження імунної системи у пацієнток досліджуваних груп.

Нами проведено комплексне дослідження змін імунної та ендокринної системи, оскільки останні забезпечують функціонування регуляторних механізмів жіночого організму і здатні впливати на активність імунних реакцій.

Для імунодіагностики лімфоцитів винятково ефективною виявилася текуча цитометрія, яка успішно застосовується у гінекологічній практиці. Застосування антитіл до різних рецепторів дозволило кількісно оцінити їх розподіл на клітинах імунної системи, визначити чинники, що викликають їх експресію, або пригнічення і дати оцінку системі клітинного імунітету при гінекологічній патології (рис. 4.1 і 4.2).

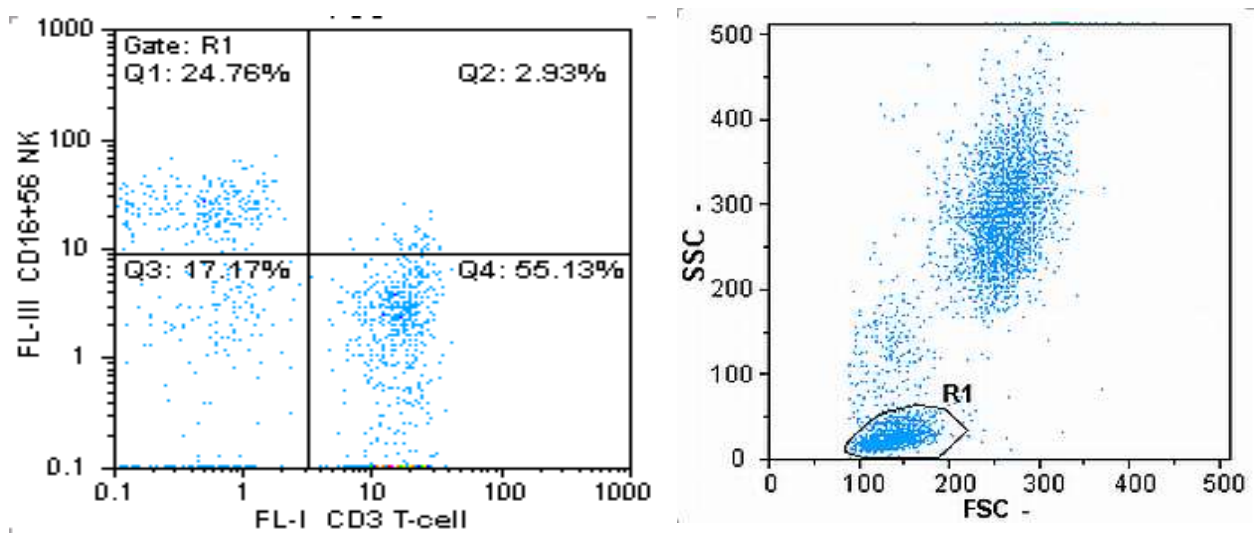


Рис. 4.1 Гістограма. Підвищення відносного вмісту природних кіллерів у крові пацієнтки Н. контрольної групи (загальний вміст ПК – 24,76%).

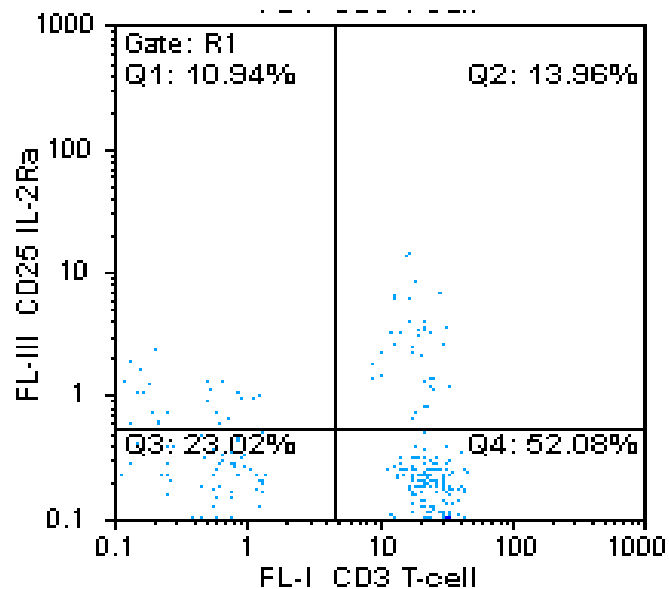


Рис.4.2 Гістограма. Підвищення відносного вмісту активованих Т-клітин у периферичній крові пацієнтки К. III групи (вміст активованих Т-клітин становить 13,96%)

Результати досліджень імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові пацієток з патологією ендометрія показали, що у $74 \pm 5,9$ % обстежених наявні різноманітні порушення імунограми, тоді, як у контрольній групі

відхилення від нормальних показників імунограми виявлені лише у $11 \pm 1,4\%$ жінок. Серед основних порушень спостерігали: збільшення відносного вмісту природних кілерів (ПК) (рис.4.1), активованих Т-клітин (рис.4.2); зростання рівня Т-супресорів/цитотоксичних клітин (Тс) і зниження відносного вмісту Т-хелперів (Тх), яке супроводжується зниженням регуляторного індексу Тх/Тс (рис.4.3), а також зміни відносного вмісту В-клітин (рис.4,4-4,5).

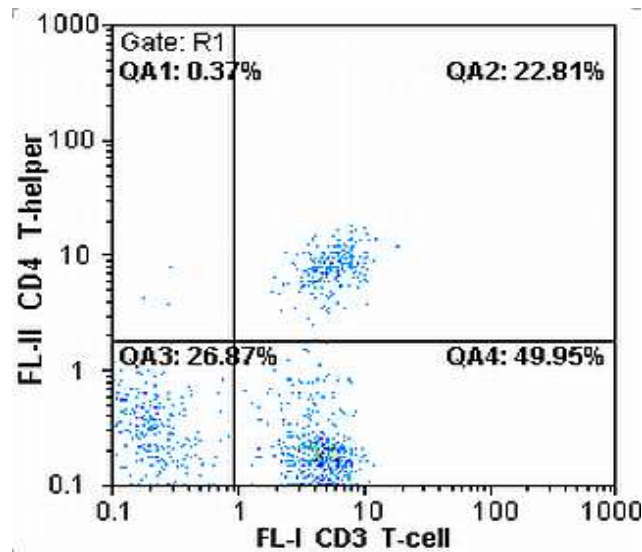


Рис.4.3. Гістограма. Зменшення відносного вмісту Т-хелперів у крові пацієнтки С.з атиповою гіперплазією ендометрія.

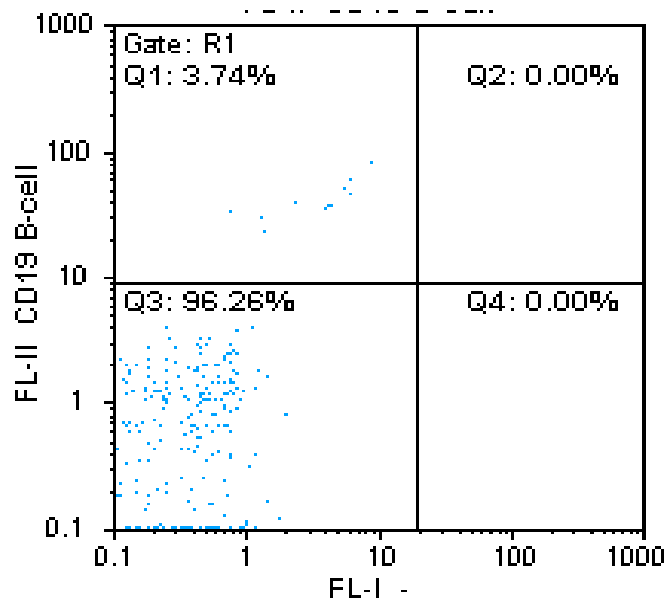


Рис.4.4. Гістограма. Зниження відносного вмісту В-клітин у периферичній крові пацієнтки К. І-Б групи (вміст В-клітин – 3,74%).

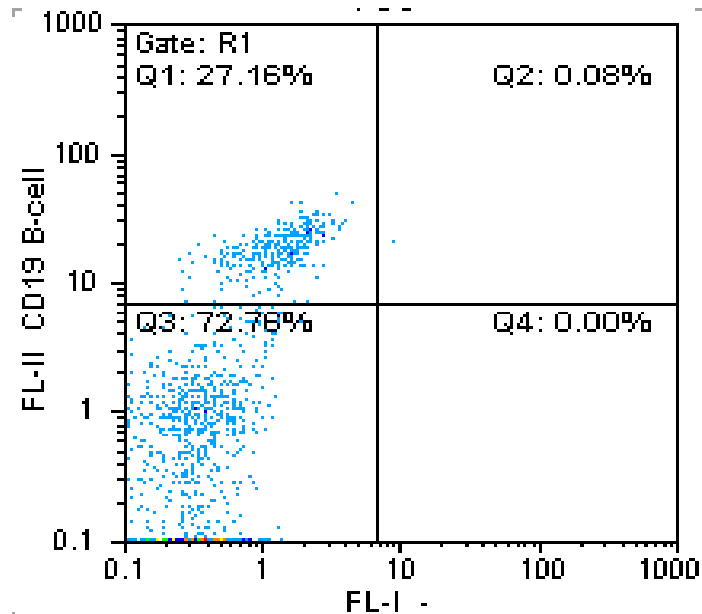


Рис. 4.5. Гістограма. Підвищення відносного вмісту В-клітин у периферичній крові пацієнтки С. II групи (вміст В-клітин – 27,16%)

Цитометрія пацієнтки С. характеризується розподілом лейкоцитів за критеріями прямого і бічного світлорозсіювання з виділенням вікна лімфоцитів (R1), яке розміщене ліворуч. Клітини з виділеної ділянки R1, які мають подвійну флуоресцентну мітку (CD^{3+}/CD^{4+}), локалізуються у правому верхньому квадранті великої гістограми пацієнтки С. - це Т-хелпери, які у пацієнтки (рис. 4.3) становлять лише 22,8% від числа лімфоцитів.

Результати дослідження показали, що найчастіше у обстежених нами жінок виявляються відхилення показників клітинного імунітету: підвищення відносного вмісту у крові природних кіллерів та активованих Т-клітин, що несуть рецептор до інтерлейкіну -2: IL-2R α . Відстежується взаємозв'язок між змінами окремих середніх показників клітинного імунітету і гістологічним типом трансформації ендометрія. У підгрупах пацієнток з ГПЕ спостерігається підвищений рівень у сироватці крові ПК-клітин з помітним зниженням відносного вмісту Т-хелперів порівняно з контролем.

Виявлені зміни можна розглядати, як критерії онкологічного ризику росту ендометрія при діагностичних обстеженнях. Проте дані порушення чітко відстежуються при визначенні середніх показників імунограми у

групах пацієнток. Оскільки відхилення визначених параметрів часто не виходять за межі фізіологічних коливань, то аналіз індивідуальних показників є досить проблемним щодо прогнозу перебігу ГПЕ. Для пацієнток з простою ГПЕ середні показники імунограми майже не відрізнялися від таких у здорових осіб, за винятком низького вмісту Тс клітин. Суттєве зниження вмісту Т-хелперів спостерігалось у жінок із доброякісною патологією ендометрія.

Таким чином, у більшості (74%) пацієнток з різними видами ГПЕ виявлені відхилення показників клітинного імунітету, які можна розглядати, як підтвердження ролі імунологічних порушень у розвитку даної патології. Проте імунологічні порушення у пацієнток з ГПЕ доцільно оцінювати комплексно і в динаміці на етапі спостереження і лікування жінок. Одноразове імунофенотипування лімфоцитів крові у пацієнток при використанні стандартних підходів до обґрунтування діагнозу є недостатньо інформативним щодо даної патології.

Результати дослідження пацієнток основної групи показав тісний взаємозв'язок між змінами окремих показників клітинного імунітету і гістологічним типом трансформації ГПЕ. Вміст клітин з фенотипом $CD3^+/CD8^+$ (Т-супресори / цитотоксичні клітини) і загальною часткою лімфоцитів крові у пацієнток з верифікованою АКЕ перевищував аналогічні показники у жінок з ГПЕ, включаючи і пацієнток контрольної групи.

Визначення кожної окремої субпопуляції імунних клітин не дозволило дійти обґрунтованого висновку, тому ми вважали доцільним порівняти різні показники системи клітинного імунітету у кожної пацієнтки.

Отримані результати показали, що інформативним маркером, який дозволяє припустити ризик злоякісної трансформації ендометрія у пацієнтки, слід вважати значення ІР менше 3 і вище 9. Значення ІПР у межах 4-9 відносили до «аномальних» (рис. 4,6 – 4,7.).

Для порівняння наведено результати імунофенотипування лімфоцитів крові жінки, що обстежувалась з простою ГПЕ (рис. 4.2).

Зідно даної гістограми ІПР становить 1,3, тобто нижчий 3 (підгрупа імунореактивного типу А). А – виділення зони лімфоцитів; Б – поділ клітин за критерієм взаємодії з моноклональними антитілами для визначення Т-хелперів; В- вміст Т-супресорів/цитотоксичних клітин; Г – вміст природних кілерів. Визначення ІПР для лімфоцитів крові даної пацієнтки становить 7,4.

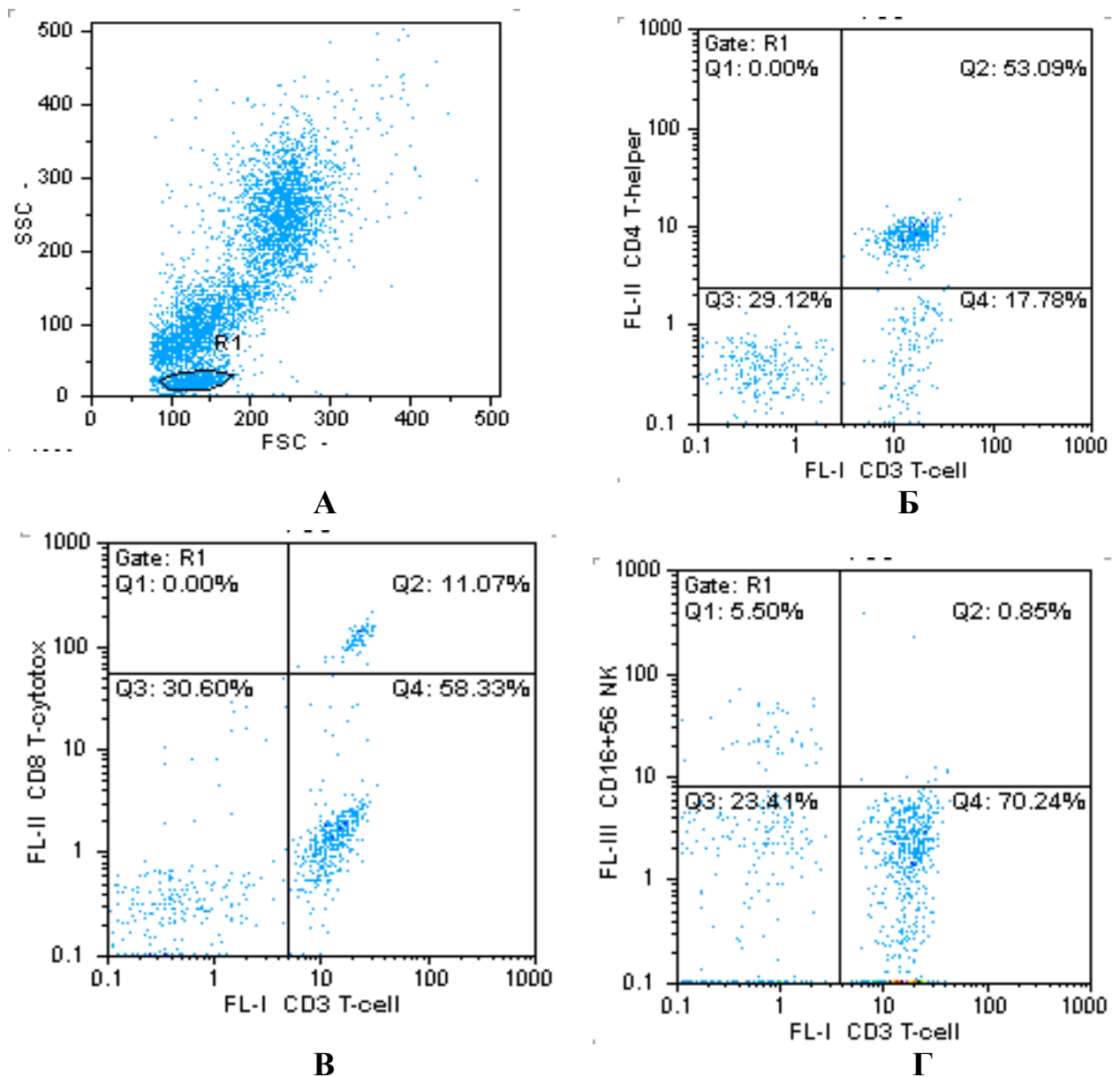


Рис. 4.6. Гістограма.Вміст субпопуляцій лімфоцитів у крові пацієнтки М., яка страждає на аденокарциному ендометрія.

Таким чином, за імунологічними критеріями пацієнтка не відноситься до групи ризику онкопатології. Патологічні значення ІПР не виявлені у жодної з практично здорової пацієнтки контрольної групи. Разом з тим частка «аномальних» ІПР у групах пацієнток зростає в міру зростання ризику виникнення пухлини (рис. 4.3). Лише у $23 \pm 1,6\%$ осіб із групи пацієнток з онкопатологією ІПР знаходився у межах нормальних значень.

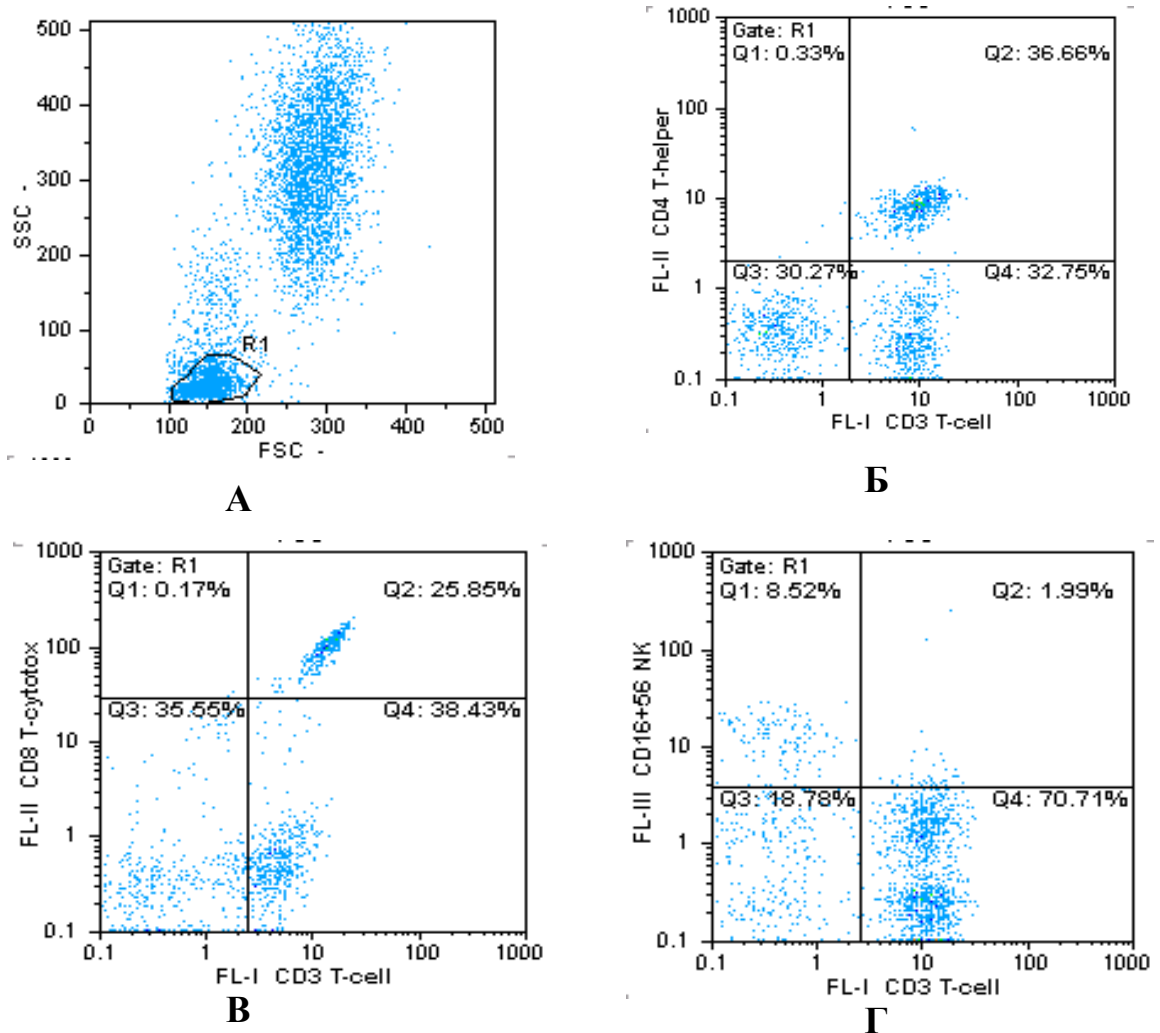


Рис. 4.7 Гістограма. Вміст субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові пацієнтки С., у якої діагностована проста гіперплазія ендометрія.

Значення ІПР - 7,41 знаходиться у межах фізіологічних значень, за даним імунологічним критерієм пацієнтка не відноситься до групи ризику пухлинної патології.

Показник ІПР нами використаний, як маркер для імунофенотипування осіб з ГПЕ, що мають підвищений ризик пухлинної трансформації ендометрія. Порівняння порушень показників клітинного імунітету показало найбільшу відносну частоту у групі пацієток з АКЕ і у групі з поєднаними гіперпластичними процесами ендометрія.

За змінами субпопуляційного складу лімфоцитів крові можна виявити характерні зміни в імунограмах для тієї / або іншої патології, які мають важливе діагностичне значення. Проте при порівняльному імунофенотипуванні лімфоцитів периферичної крові та у жінок з пухлинами репродуктивної системи не виявлено чітких особливостей субпопуляційного складу досліджуваних клітин крові, за винятком підвищеного регуляторного індексу (CD4/CD8) у популяції ІПР порівняно з відповідним коефіцієнтом, який розрахований для лімфоцитів периферичної крові.

У більшості обстежених нами пацієток основної групи у сироватці крові зареєстровано підвищення показників вмісту природних кілерів (ПК): у 30% пацієток з доброякісними поєднаними пухлинами ендометрія та у 23% пацієток, хворих на рак ендометрія. Середній вміст ПК у групах пацієток перевищував на 10-20% контрольні показники і становив 16% від загальної кількості лімфоцитів. Отриманий показник був дещо вищий від середніх значень для здорових жінок (8-14%), проте не виходив за межі фізіологічних величин (до 20%).

Підвищення вмісту ПК і цитотоксичних Т-лімфоцитів у пацієток з ГПЕ є захисною реакцією, оскільки ПК-клітини є ефективним компонентом неспецифічного імунітету і здатні продукувати цитокіни, які беруть участь у регуляції реакцій вродженого імунітету. Обґрунтованим можна вважати ІПР, який дозволяє запідозрити наявність пухлинного росту у пацієтки.

Виявлено зниження середнього вмісту Т-хелперів у жінок з поєднаною доброякісною патологією ендометрія і в підгрупі пацієток, хворих на рак ендометрія. Т-хелпери також є однією із провідних ланок протипухлинного

захисту організму, зниження рівня яких послаблює протипухлинну резистентність організму, що, очевидно, є однією з причин розвитку онкотрансформації.

Проведені дослідження показали, що динаміка змін імунологічних показників здатна підвищити інформативність імунологічного дослідження. Спосіб оцінки результатів імунофенотипування шляхом визначення ППР дозволяє виявити групу пацієнток з підвищеним онкологічним ризиком. Результати дослідження показали доцільність обстеження імунної системи у пацієнток з ГПЕ з метою раннього доклінічного прогнозування імовірності трансформації доброякісної патології ендометрія у злоякісну, або для динамічного моніторингу стану імунної системи в процесі терапії.

На особливу увагу заслуговує комплексне вивчення змін імунної та ендокринної системи, оскільки останні забезпечують функціонування регуляторних механізмів і здатні впливати на активність імунних реакцій і підтримують тісний взаємозв'язок між особливостями гормонального фону і схильністю до розвитку певних видів патології (так звані гормонозалежні пухлини). Тому доцільно вивчити кореляцію змін популяційного складу імунних клітин у групах обстежених пацієнток з особливостями їх гормонального фону, зважаючи, що опіоїд-дофамінова система чинить тонічний інгібуючий вплив на виділення гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), який через рецептори на гонадотрофах аденогіпофізу стимулює синтез і секрецію ЛГ і ФСГ і регулює стероїдогенез у яєчниках. Секреторна активність ГнРГ-нейронів аденогіпофізу регулюється за механізмом зворотного зв'язку Е і Пг. Одночасно з пригнічувальним впливом на проліферацію лімфоцитів Пг посилює супресорну активність Т-клітин, чим відрізняється від естрадіолу і тестостерону, які не мають таких властивостей. З іншого боку статеві гормони зазнають регулюючого впливу імунної системи, оскільки гормони тимуса можуть сприяти вивільненню ЛГ гіпофізом, і, таким чином, впливають на функцію яєчників. З огляду на те, а

також отримані нами результати, стало необхідним провести порівняльний аналіз ендокринних порушень у групах дослідження.

Порівняльний аналіз рівнів стероїдних і гіпофізарних гормонів у I фазу ОМЦ в досліджуваних групах показав (табл. 4.1), що рівень стероїдних і гіпофізарних гормонів пацієток досліджуваних груп у I фазу ОМЦ достовірно не відрізнявся між групами за більшістю показників, за винятком більш високої концентрації ЛГ у I-B групі порівняно з I-B групою ($p<0,01$) та та ФСГ у I-B підгрупі порівняно з I-A.. Рівень пролактину був найвищий у I-B групі у порівнянні з I-A і I-B. Відмінності виявлені за вмістом ФСГ між I-A та I-B групою і показником ЛГ між I-B та I-B групою. Міжгруповим порівняльним аналізом нами не виявлено тенденції до зміни концентрацій досліджуваних гормонів у сироватці крові.

Таблиця 4.1

Рівень гормонів сироватки крові пацієток з різними видами гіперплазії ендометрія (I фаза циклу), $M\pm m$

Досліджувані гормони	I-A група (n=30)	I-B група (n=32)	I-B група (n=28)	Контрольна група (n=40)
ЛГ, МО/л	13,8 $\pm$ 1,4	11,3 $\pm$ 0,9*	15,4 $\pm$ 1,9*	19,9 $\pm$ 2,3**
ФСГ, МО/л	16,3 $\pm$ 1,3*	20,8 $\pm$ 1,7**	17,2 $\pm$ 1,4	14,4 $\pm$ 1,9**
Пролактин, мМО/л	290 $\pm$ 23,3*	370 $\pm$ 42,5	316 $\pm$ 39,4	384 $\pm$ 37,7*
Естрадіол, пг/мл	78,3 $\pm$ 16,5	81,7 $\pm$ 14,3	69,7 $\pm$ 15,2	95,9 $\pm$ 22,2
Прогестерон, пг/мл	3,7 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,3
Тестостерон, нг/мл	1,1 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,3

Примітка: * - розбіжності достовірні ($p<0,05$)

** розбіжності достовірні ($p<0,01$)

Аналіз рівнів стероїдних і гіпофізарних гормонів у II фазу ОМЦ у групах дослідження показав, що рівні ЛГ у сироватці крові достовірно не відрізнялися між групами, проте у групі пацієток з атиповою ГПЕ

концентрація даного гормону була значимою, але не достовірно нижчою (табл. 4.2). Достовірні відмінності знайдені за показниками вмісту ФСГ та Пг практично за всіма групами порівняння. Так у I-B групі вміст ФСГ був достовірно нижчим ($p<0,01$) ніж у I-A групі та достовірно нижчим, ніж у I-B групі, натомість між I-A та I-B групою достовірні відмінності за даним показником були відсутні (відповідно $p<0,01$ і $p<0,05$). Вміст Пг у крові пацієнток I-B групи був достовірно вищим ніж у I-A і I-B групою.

Таблиця 4.2

Рівень гормонів сироватки крові пацієнток з різними видами гіперплазії
ендометрія (II фаза циклу), $M\pm m$

Гормони	I-А група (n=30)	I-Б група (n=32)	I-В група (n=28)	Контрольна група (n=40)
ЛГ, МО/л	17,2 $\pm$ 2,2	15,4 $\pm$ 1,9	19,9 $\pm$ 2,3	13,2 $\pm$ 3,1
ФСГ, МО/л	6,2 $\pm$ 0,9**	7,9 $\pm$ 0,5**	2,3 $\pm$ 0,2**	4,1 $\pm$ 0,3**
Пролактин, мМО/л	348 $\pm$ 33,6	395 $\pm$ 44,5	379 $\pm$ 41,2	427 $\pm$ 44,6
Естрадіол, пг/мл	177,4 $\pm$ 21,2	201,2 $\pm$ 19,8	155,0 $\pm$ 16,4	137,3 $\pm$ 26,7
Прогестерон, пг/мл	45,6 $\pm$ 11,2*	57,2 $\pm$ 9,3*	112,8 $\pm$ 22,4*	26,6 $\pm$ 7,7*
Тестостерон, нг/мл	1,1 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3

Примітка: * - розбіжності достовірні ($p<0,05$)

** - розбіжності високодостовірні ($p<0,01$)

Достовірні розбіжності виявлені між рівнем Пг у крові пацієнток з атиповою гіперплазією порівняно з I-A та I-B групами, тобто, рівень Пг у пацієнток з атиповою ГПЕ у другу фазу оваріально-менструального циклу був вищим за такий у пацієнток інших груп. Найнижчі показники вмісту Пг отримані у пацієнток з РЕ (19,3 $\pm$ 3,1 пг/мл). Рівні тестостерону достовірно не відрізнялися у пацієнток досліджуваних груп.

Привертає на себе увагу зростання значень дисперсії за показником вмісту Пг у сироватці крові пацієнток з атиповою гіперплазією, що свідчить

про значну варіабельність даних у вибірці та гетерогенність, що можна пояснити наявністю дизрегуляторних порушень при ГПЕ.

Зазначимо, що статистично значимі розбіжності за рівнем гормонів, які спостерігалися у I фазу МЦ не зберігалися у II-й фазі, а зміни відповідних показників протягом ОМЦ не мали вираженого характеру, що, з одного боку, підтверджує необхідність визначення гормональних показників у динаміці, а з іншого - свідчить, що виключно аналіз гормонального стану пацієнток є недостатнім для прогнозу виникнення або прогресування різних видів ГПЕ у пухлинний процес.

Кореляційним аналізом з використанням комп'ютерної програми у обстежених пацієнток виявлена пряма кореляція між концентрацією ТТГ, Т₃ і відносним вмістом субпопуляцій імунних клітин у периферичному кровотоці. В результаті дослідження виявили достовірно високу концентрацію ТТГ у сироватці крові пацієнток основної групи. Виявилося, що за різних типів ГПЕ спостерігаються різноманітні зміни гормональних показників.

За результатами кореляційного аналізу, рівень Т₃ корелював з відносним вмістом ПК ($r=0,36$, $p<0,05$), а рівень ТТГ корелювала із вмістом Т-клітин ($r=0,31$, $p<0,05$). Оскільки ПК і Т-клітини є основними учасниками клітинного протипухлинного імунітету, результати дослідження показали роль ендокринної системи, як один з чинників, що впливає на резистентність організму до пухлинного росту. Встановлено, що концентрація Т₃ у сироватці крові пацієнток перебуває у прямій кореляції з коефіцієнтом ІПР ($r=0,29$, $p<0,05$). Розподіл пацієнток за імунологічними критеріями на підгрупи з різними типами імунореактивності суттєво відрізнялися і за окремими параметрами ендокринного стану.

Виділення пацієнток групи порівняння, хворих на АКЕ має принципове значення, оскільки дозволяє виявити зміни імунного та ендокринного статусу пацієнток на різних етапах розвитку пухлини. У підгрупах пацієнток істотно

відрізняється концентрація тироксину. Отримані дані показали доцільність поглибленого визначення ролі гормонів щитоподібної залози у протипухлинній стійкості організму, що має важливе практичне значення для розробки методів корекції гормонального фону з метою підвищення протипухлинної резистентності організму, що може послужити підґрунтям для інших наукових досліджень, які не входили у наші завдання.

4.2. Визначення спадкових чинників у виникненні і перебігу гіперплазії ендометрія.

Роль спадкових чинників при вивченні патогенезу ГПЕ, без сумніву, викликає інтерес при дослідженні особливостей клінічної маніфестації РЕ. Зважаючи на особливості патогенезу передраку та РЕ, які визначаються ендогенними, ендокринно-метаболічними чинниками та спадковістю, проблемою все більше зацікавилися генетики. Урахування спадкового чинника надає проблемі нового теоретичного та практичного спрямування, що допоможе більш поглиблено оцінити особливості організму та вибрати оптимальний план лікування пацієток з ГПЕ. Тому визначення ролі генетичного чинника в патогенезі та особливостях клінічного перебігу ГПЕ є перспективним напрямком розвитку гінекології.

Нами проведено обстеження та анкетування пацієток відповідно до груп онкологічного ризику. У клініко-генеалогічна карту вносили клінічні та анамнестичні дані (менструальна функція, акушерсько-гінекологічний анамнез), відомості щодо кількості родичів та перенесених хвороб у батька, матері, сестер, братів, бабусь, дідусів, тіток, дядьків, дітей пробанда. Особливу увагу звертали на ендокринні, онкологічні та серцево-судинні захворювання та ймовірний контакт пробанда з мутагенами різного характеру впродовж життя. Використані клініко-генеалогічні критерії, які дозволили відрізнити спадкові форми пухлин від спорадичних: більше двох

осіб, уражених пухлинами в родині; вертикальний вид родоводу (наявність хворих у кількох наступних поколіннях за аутосомно-домінантним типом успадкування); підвищена частота первинно-множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій в родинях, в т.ч. білатеральне ураження парних органів; молодий вік членів родини (39-42 роки).

У результаті аналізу родоводу пацієнток з різними формами ГПЕ і раку ендометрія виявлено 28 пацієнток з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології. Найчастіше у пробандів зустрічалися: рак шлунку (19,3%), матки (15,8%) і молочної залози (15,6%). Нерідко траплявся рак печінки (8,8%), підшлункової залози (7%), легень (7%) і пухлин головного мозку (7%). Значно рідше в родоводах пацієнток з різними формами ГПЕ спостерігали рак кишечника (3,5%), пухлин нирок (3,5%) та іншу онкопатологію: рак крові, щелепи, шкіри, шийки матки, пухлини яєчників, аденома передміхурової залози тощо.

Науковцям відомі п'ять спадкових синдромів, до яких відноситься рак ендометрія: синдром Lynch, Muir-Torre, Cowden, атаксії-телеангіоектазії та нейрофіброматозу I типу. Чотири з них (синдроми Lynch, Muir-Torre, Cowden та нейрофіброматоз I типу) є спадковими з аутосомно-домінантним типом успадкування. Атаксія-телеангіоектазія успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Успадкування пухлинної патології в родоводах обстежених пацієнток відбувалося за аутосомно-домінантним типом. Пухлинна патологія різної локалізації успадковувалася вертикально (у кожному наступному поколінні) і сибси обох статей хворіли приблизно однаково. Для прикладу нами розглянуто родовід пацієнтки М., 39 р. (рис.4.8).

У родоводі пацієнтки М. зустрічався рак шлунку, стравоходу, цироз печінки. Онкопатологія прослідковувалася у чотирьох поколіннях, однаково часто уражалися чоловіки і жінки. Нами припущено аутосомно-домінантний тип успадкування. За характером і локалізацією онкопатології в родоводі

можна припустити наявність синдрому Lynch2 у пацієнтки, але відсутність деяких клінічних даних не дозволила нам вірогідно це стверджувати.

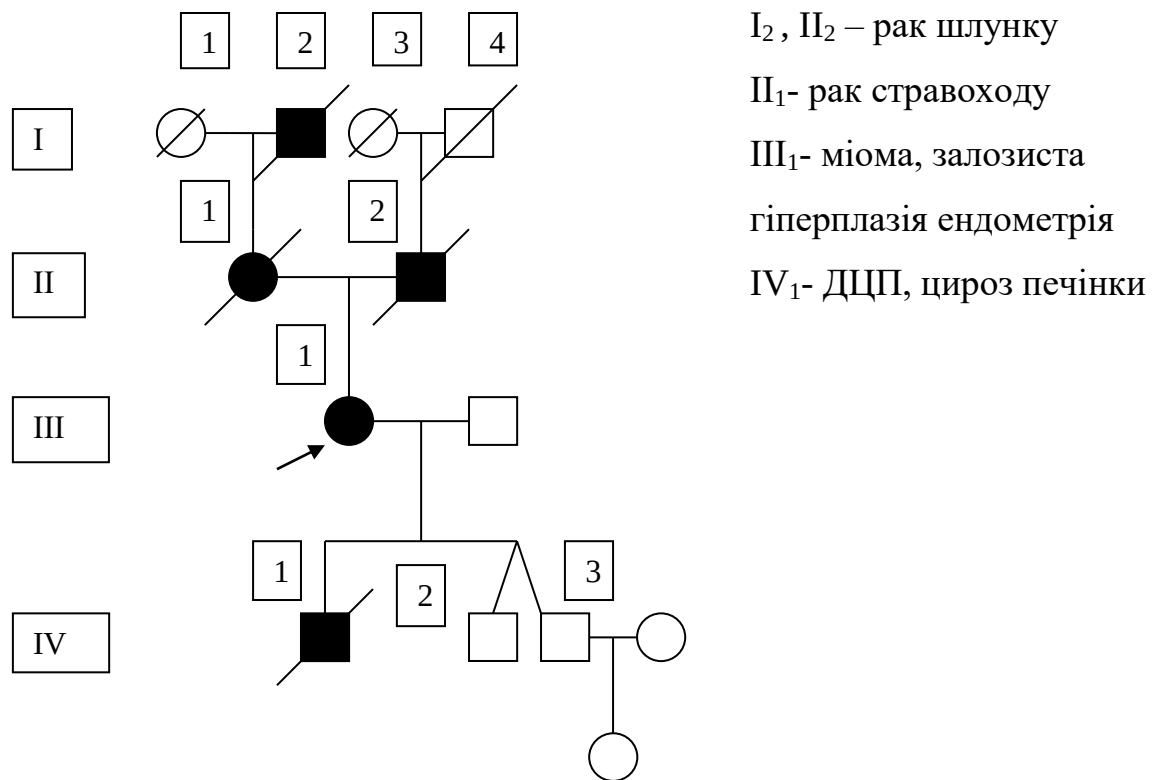


Рис. 4.8. Родовід пацієнтки М. з діагнозом залозистої гіперплазії ендометрія (I-A група).

Зважаючи, що в усіх наших пацієнток з обтяженим родинним онкоанамнезом патологія успадковується вертикально, спадкові онкосиндроми можна вважати аутосомно-домінантними. Очевидно, що окрім синдрому Lynch 2 серед них зустрічаються також і синдром Cowden та інші.

Пробанди з пухлинною патологією ендометрія з обтяженим родинним онкоанамнезом значно частіше контактували з мутагенами (45,5%), а ніж пробанди без обтяженого сімейного онкоанамнезу (29,6%) і здорові жінки (3,3%) (табл.4.3). Можливо, поєднання дії мутагенів з наявними гермінальними мутаціями генів міс-мач репарації (*MLH2*, *MLH1*, *PMS1*, *MSH6*, *PMS2*) (синдроми Lynch, Muir-Torre) або гена *PTEN* (синдром

Cowden) частіше призводять до прогресування пухлинної патології ендометрія.

Вагому роль у патогенезі естроген-залежного РЕ відіграють чинники ризику: ожиріння, СПКЯ, діабет, гіпертонічна хвороба. У обстежених нами жінок спостерігали високий рівень захворюваності на вегетосудинну дистонію за гіпертонічним типом, метаболічним синдромом і діабетом порівняно зі здоровими жінками. При порівнянні даних анамнезу у групах пацієнток з обтяженим та без обтяженого онкоанамнезу розбіжності практично не зустрічалися.

Наявність діабету у пробандів з пухлинною патологією ендометрія практично не залежала від родинної обтяженості щодо онкопатології (9% і 11,1%), а в контрольній групі жінок складала 3,3%. Подібна картина спостерігалася і за наявності ожиріння в анамнезі у обстежених пацієнток (18,2% і 18,5% у пацієнток з патологією ендометрія порівняно з 3,3% у контрольній групі. Вегетосудинна дистонія (ВСД) за гіпертонічним типом в анамнезі у пацієнток з патологією ендометрія складала 36,4% та 27,8% у групах з обтяженим та без обтяженого родинного онкоанамнезу відповідно (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Екстрагенітальна патологія і мутагени у пацієнток з гіперплазією ендометрія

	Пробанди з обтяженим сімейним онкоанамнезом	Пробанди без обтяженого сімейного онкоанамнезу	Здорові жінки (контроль)
К-ть пацієнток	28	54	30
Діабет	9%	11,1%	3,3%
Метаболічний синдром	18,2%	18,5%	3,3%
ВСД	36,4%	27,8%	10,0%
Вплив мутагенів	45,5%	29,6%	3,3%

У контрольній групі наявність ВСД за гіпертонічним типом склала 10,0%. За даними частоти супутньої гінекологічної патології у пацієнок з патологією ендометрія (табл.4.4), можна дійти висновку, що у жінок з обтяженим сімейним анамнезом частіше спостерігали спонтанні викидні (13,6%) і безпліддя (9,0%). У пацієнок з порушеним гормональним фоном на тлі екстрагенітальної патології підвищувався рівень естрогенів у сироватці крові, які володіють не лише мітогенним, але й мутагенним ефектом.

Таблиця 4.4

Супутня гінекологічна патологія у пацієнок з гіперплазією ендометрія

	Пробанди з обтяженим родинним онкоанамнезом	Пробанди без обтяженого родинного онкоанамнезу	Здорові жінки (контроль)
Кількість пацієнок	28	54	30
Кісти яєчників	36,4%	25,9%	10,0%
Мастопатія	22,7%	31,5%	6,7%
Міоми	90,9%	77,7%	16,6%
Спонтанні викидні	13,6%	3,7%	3,3%
Безпліддя	9,0%	3,2%	3,3%

Таким чином, порушення репродуктивної функції у пацієнок з обтяженим родинним онкоанамнезом можуть індукувати поєднання декількох чинників. При тому частота мастопатії в обох групах пацієнок суттєво не відрізнялася (22,7% і 31,5%). Відсутні розбіжності у групах щодо частоти міоми матки у пацієнок, яка відповідно склала 90,9% і 77,7%, порівняно з контролем (16,6%). Кісти яєчників досить часто зустрічалися в анамнезі пацієнок обох груп з пухлинною патологією ендометрія (36,4% і 25,9%), а у контрольній групі частота даної патології склала 10%. У жінок з СПКЯ часто спостерігався підвищений рівень андрогенів у крові, що пов'язують із підвищенням ризику розвитку РЕ. При дослідженні родоводів

пацієнток з ГПЕ виявлений вертикальний тип успадковування. Вказані ознаки характеризують аутосомно-домінантний тип успадковування.

Пацієнтки з обтяженим родинним онкоанамнезом частіше контактували з мутагенами, ніж пацієнтки без обтяженого родинного онкоанамнезу, у них частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції. В обох групах зростала частоти екстрагенітальної та гінекологічної патології порівняно з контрольною групою. Тому підхід до профілактики і лікування ГПЕ повинен враховувати онкологічну обтяженість спадкового анамнезу пацієнток шляхом формування груп генетичного ризику щодо трансформації ГПЕ .

4.3. Визначення хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові пацієнток з патологією ендометрія.

Застосування цитодіагностики і урахування генетичних чинників у обстеженні пацієнток з ГПЕ має вагоме значення щодо прогнозу, профілактики і лікування останньої, а також прогнозування виникнення РЕ на ранніх етапах його розвитку.

Суттєве підвищення рівня спонтанних хромосомних аберацій при атиповій ГПЕ та АКЕ відбувається за рахунок аберацій хромосомного типу та аномалій каріотипу. Встановлено, що гени, які спричиняють виникнення атипової гіперплазії, контролюють клітинний цикл і міс-мач репарацію та індукують велику кількість хромосомних аберацій у пацієнток, особливо - з атиповою гіперплазією та аденокарциномою ендометрія.

Проведений цитогенетичний аналіз хромосом лімфоцитів крові у жінок з ГПЕ, які порівняли з такими у пацієнток з підозрою на РЕ. Визначено початкові стадії експресії мутантних генів і фрагільні (крихкі) ділянки хромосом, які можуть вказувати на ранні стадії онкологічної трансформації ГПЕ. У результаті дослідження встановлено, що у фрагільних ділянках

хромосом найчастіше ініціюються перебудови хромосом, які в подальшому призводять до хромосомної нестабільності.

Перебіг залозистої ГПЕ у жінок основної групи найчастіше супроводжувався підвищеним рівнем естрогенів у тканинах, що може сприяти канцерогенезу через ушкодження ДНК і стимуляцію проліферації. На такому тлі переважно розвивалася ГПЕ без атипії. Гіперметилування, соматичні мутації генів міс-мач репарації на цьому етапі ініціюють так званий «мутаторний фенотип», асоційований з мікросателітною нестабільністю і у багатьох генах акумулюють мутації. Доведено, що мутації генів *ras*, *PTEN* та ін. у клітинах гіперпластичного ендометрія викликають атипову гіперплазію, при тому гени родини *ras* кодують сімейства білків, що виконують роль перемикачів на шляху між рецепторами клітинної оболонки та ядром і відіграють важливу роль контролю за клітинним ростом і диференціацією, а *PTEN* сприяють блокуванню вступу клітин у S-фазу клітинного циклу через зворотню регуляцію цикліну D1 і активацію апоптотичних молекул, а також контролюють поділ, життєдіяльність, апоптоз і міграцію клітин тощо. Тому генетичні чинники щодо перебігу гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку знайшли місце у наших дослідженнях.

Обстеженню підлягали 49 пацієнток репродуктивного віку з ГПЕ відповідно до гістологічного заключення. Групи також були розподілені за наявністю, або відсутністю пухлинної патології в родоводах пацієнток, відповідно до клінічно-генеалогічних критеріїв відмінності спадкових форм онкопатології від спорадичних. Культивування лімфоцитів периферичної крові пацієнток проводили з використанням напівмікрометоду. Хромосомний аналіз проводили на системі каріотипування MetaSystems (Німеччина) з використанням програми «Ikaros». Враховували хроматидні і хромосомні аберації, каріотипово-аномальні клітини та фрагільні сайти хромосом.

Результати дослідження показали, що рівень спонтанних хромосомних аберацій у пацієнток з патологією ендометрія без обтяженого сімейного онкоанамнезу варіював у межах від $7,1 \pm 2,5\%$ до $37,3 \pm 5,0\%$ у різних групах (табл. 4.5). Також спостерігалася індивідуальна варіабельність кількості аберантних метафаз у жінок. У групі пацієнток із залозистою гіперплазією ендометрія (проста неатипова) рівень спонтанних хромосомних аберацій лімфоцитів периферичної крові склав $7,1 \pm 2,5\%$, а у групах з атиповою гіперплазією та аденокарциномою ендометрія - відповідно склав $29,9 \pm 4,1\%$ та $37,3 \pm 5,0\%$. Міжгрупові розбіжності виявилися при залозистій ГПЕ через гіперестрогенемію та ушкодження ДНК. Але так званий «мутаторний фенотип», асоційований з мікросателітною нестабільністю і мутаціями у генах, що контролюють клітинний цикл (*ras*, *PTEN*, *p53* та ін.), переважно виникав за атипової гіперплазії.

Підвищення рівня спонтанних хромосомних аберацій за атипової ГПЕ та АКЕ відбувалося за рахунок аберацій хромосомного типу та аномалій каріотипу (анеуплоїдії та поліплоїдії) (табл. 4.5- 4.6).

Таблиця 4.5

Хромосомні аберації в лімфоцитах крові пацієнток з гіперплазією ендометрія без обтяженого онкоанамнезу

Гістологічний діагноз	Кількість пацієнток	Спонтанні хромосомні аберації, %	Хромосомні аберації, %	Хроматидні аберації, %	Аномалії числа хромосом, %
Залозиста гіперплазія ендометрія	37	$7,1 \pm 2,5$	$2,3 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,5$	$2,9 \pm 0,5$
Атипова гіперплазія ендометрія	7	$29,9 \pm 4,1$	$5,1 \pm 1,2$	$1,7 \pm 0,7$	$23,0 \pm 3,3$
Аденокарцинома ендометрія	5	$37,3 \pm 5,0$	$8,4 \pm 1,5$	$2,4 \pm 0,6$	$28,9 \pm 2,7$
Здорові жінки	30	$2,8 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	0	$0,8 \pm 0,1$

Результати дослідження показали, що хромосомна нестабільність лімфоцитів периферичної крові може бути наслідком впливу токсичних речовин, або імунодепресивного стану, при якому імунна система не реагує на мутантні клітини.

Серед аберацій хроматидного типу найчастіше траплялися хроматидні розриви та ахроматинові дефекти. Аберації хромосомного типу містили дицентрики, парні ацентричні фрагменти і делеції. Клітини з аномаліями каріотипу у групі жінок з АКЕ містили анеуплоїдні та тетраплоїдні клітини (рис.4.9). Анеуплоїдні клітини переважно представлені метафазами з каріотипом від 45 до 48 хромосом і містили чисельні маркерні хромосоми. Одночасно зустрічалися клітини з аномаліями каріотипу та з абераціями хромосом (рис. 4.10). Дослідження показали варіації рівня спонтанних аберацій у групах пацієток з патологією ендометрія, які відбуваються за рахунок аномалій числа хромосом і аберацій хроматидного типу.

Таблиця 4.6

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

Гістологічний діагноз	Кількість пацієток	Рівень спонтанних хромосомних аберацій, %	Аберації хромосомного типу, %	Аберації хроматидного типу, %	Аномалії числа хромосом, %
Залозиста гіперплазія ендометрія	13	19,5±2,0	5,9±1,1	1,46±0,3	17,0±1,5
Атипова гіперплазія ендометрія	7	29,1±6,5	7,2±2,3	4,5±1,7	17,3±5,5
Аденокарцинома ендометрія	7	36,4±6,1	7,5±1,9	6,5±2,0	22,4±4,8

Порівнявши результати досліджень, можна дійти висновку, що у пацієток з патологією ендометрія з обтяженим сімейним анамнезом частіше зустрічаються аберації хроматидного типу (1,46±0,3%; 4,5±1,7%; 6,5±2,0%),

ніж у пацієнток з патологією ендометрія без обтяженого сімейного анамнезу ($1,6 \pm 0,5\%$; $1,7 \pm 0,7\%$; $2,4 \pm 0,6\%$).

Результати порівняльного цитогенетичного дослідження пацієнток з обтяженим сімейним анамнезом і без такого збігаються з даними анамнезу обстежених пацієнток щодо наявності частих контактів з мутагенами у групі пацієнток з обтяженим родинним онкоанамнезом.

Таким чином, у групі пацієнток з атиповою комплексною ГПЕ на тлі обтяженого родинного онкоанамнезу спостерігається кореляція показників щодо наявності контакту з мутагенними чинниками і підвищеним рівнем аберацій хроматидного типу порівняно з групою пацієнток без обтяженого сімейного онкоанамнезу і контрольною групою (рис. 4.9- 4.10).

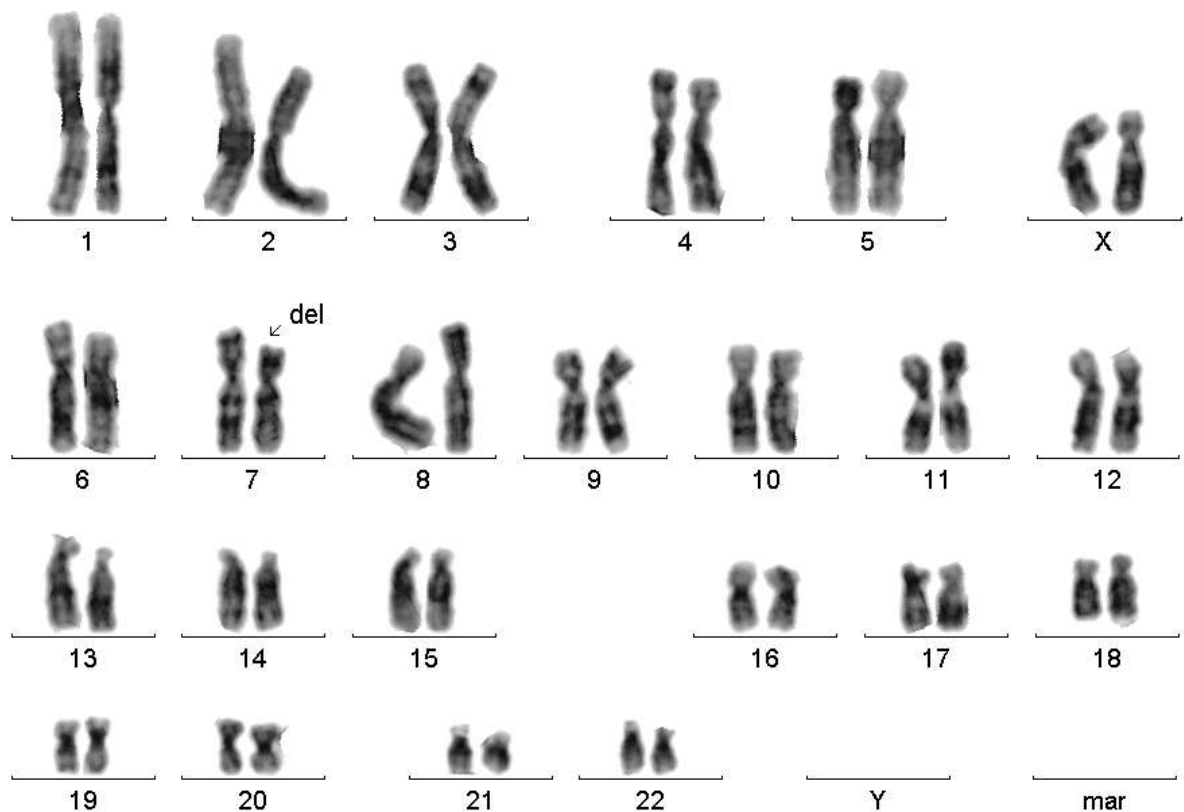


Рис. 4.9. Каріотип лімфоцитів периферичної крові пацієнтки К. з атиповою гіперплазією ендометрія, 46 XX; del (7)(p1.3-p2.5); одинична аберантна клітина.

Звертають на себе увагу розбіжності щодо частоти спонтанних хромосомних аберацій у пацієток з різними гістотипами ендометрія. У пацієток із залозистою ГПЕ (комплексна неатипова) частота хромосомних аберацій становить $7,1\pm 2,5\%$ (у групі без обтяженого сімейного онкоанамнезу) і $19,5\pm 2,0\%$ (у групі з обтяженим сімейним онкоанамнезом). За атипової ГПЕ даний показник складає $29,9\pm 4,1\%$ і $29,1\pm 6,5\%$ у відповідних групах (табл.4.6; 4.7). При АКЕ спонтанний рівень хромосомних аберацій сягав $37,3\pm 5,0\%$ і $36,4\pm 6,1\%$ відповідно.

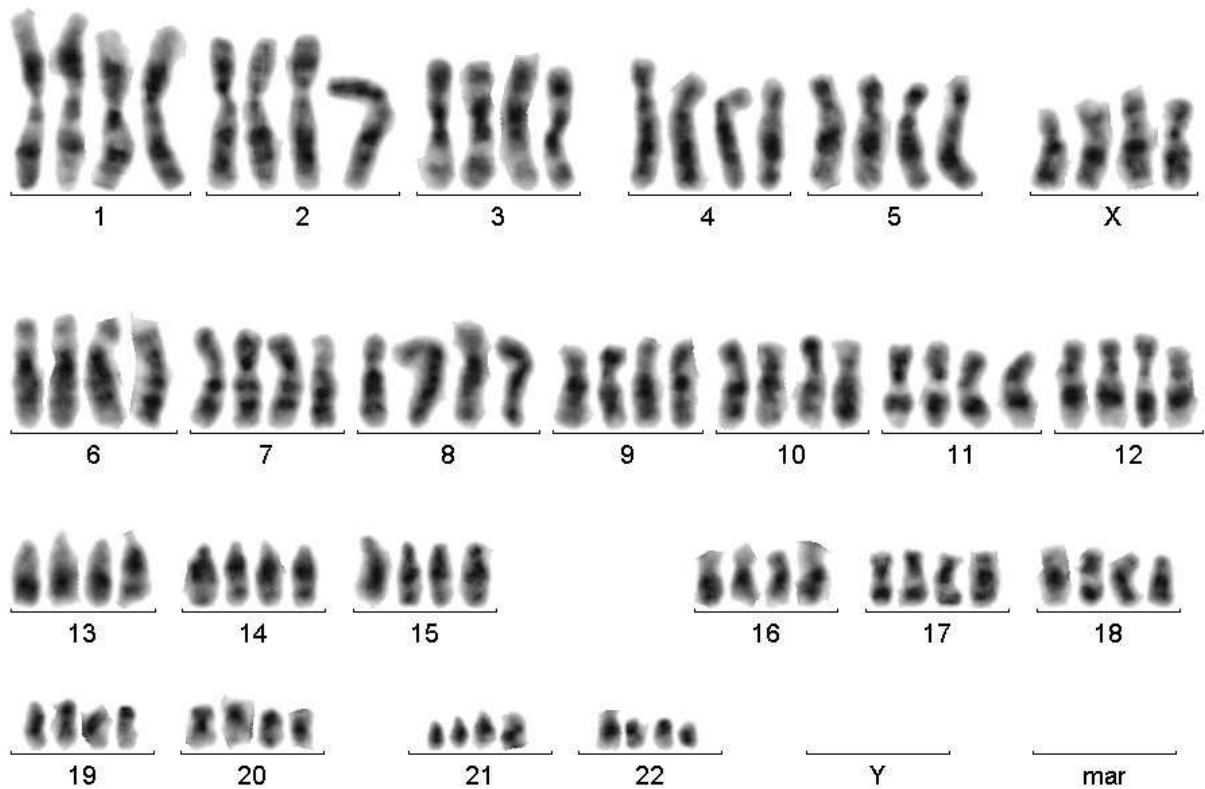


Рис. 4.10. Каріотип лімфоцитів периферичної крові пацієнтки Т. з атиповою гіперплазією ендометрія, тетраплоїдія (92,XXXX), одинична аберантна клітина.

Таким чином встановлено, що гени, які спричиняють виникнення атипової ГПЕ, приймають участь у контролі клітинного циклу і міс-мач

репарації та індукують виникнення значної кількості хромосомних аберацій у пацієток з атиповою ГПЕ та АКЕ порівняно з пацієтками із простою і комплексною неатиповою ГПЕ і практично здоровими жінками.

Зважаючи, що більшість випадків АКЕ (90%) за статистикою є спорадичними, своєчасне медико-генетичне консультування і профілактичне обстеження членів родин на етапі виникнення ГПЕ у пацієнтки дозволило спрогнозувати передпухлинну патологію ендометрія на ранніх стадіях його розвитку.

У процесі дослідження найменшу кількість фрагільних сайтів хромосом нами виявлено у пацієток із залозистою ГПЕ (1p3.3-3.4, 2q2.2-2.3, 2q3.3-3.5, 5q2.3-3.1, 4q2.8-3.1), з обтяженим родинним анамнезом і без нього. У жодної здорової жінки фрагільних сайтів не спостерігали.

За атипової ГПЕ кількість фрагільних сайтів зростала у декілька разів. В однієї пацієнтки виявляли від п'яти до десяти крихких сайтів у різних хромосомах. У пацієток з атиповою ГПЕ та АКЕ з обтяженим онкоанамнезом виявлені інші фрагільні сайти (17q2.2; 1q2.2; 1q1.4; 2p1.5-2.2), які не траплялися у пацієток відповідних груп без обтяженого онкоанамнезу. У пацієток з АКЕ мало місце збільшення кількості і спектра фрагільних сайтів, при тому спостерігалися відмінності у групах з обтяженим і без обтяженого онкоанамнезу.

Значна кількість фрагільних сайтів співпадала, або знаходилася поблизу онкогенів і протоонкогенів, які беруть участь у виникненні та прогресуванні АКЕ, або сприяють її появі (табл. див. додатки). Мутації в генах репарації *PMS1*, *MSH6/GTBP*, *MSH2*, *COCA*, *LCFS2*, *NF1* виявлялися за спадкових форм АКЕ (синдроми Tuir-Morre, Lynch, нейрофіброматоз). Саме в ділянках розташування вказаних генів виявлені фрагільні сайти хромосом у пацієток, хворих на РЕ.

У розвитку естрогензалежної форми РЕ беруть участь гени *PTEN*, *CYP1B1*, *CYP17*, *ER1*, *ER2*, *COX-1*, *COX2* та ін. Розташування фрагільних

сайтів у пацієнток, хворих на АКЕ також збігалось з хромосомним розташуванням вказаних генів (рис. 4.11). Встановлено, що хромосомна локалізація окремих із відомих генів, які відповідають за дані захворювання, збігається з локалізацією фрагільних сайтів у обстежених нами пацієнток.

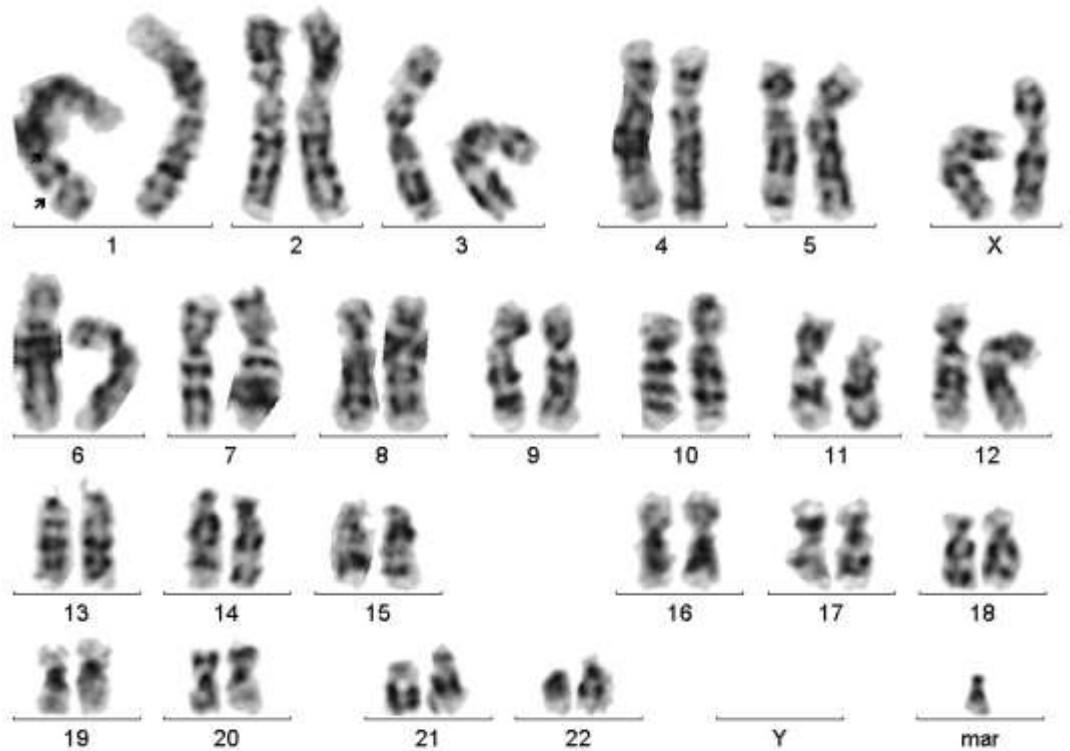


Рис.4.11 Каріотип лімфоцитів периферичної крові пацієнтки з аденокарциною ендометрія 47, XX, +mar; 11p-; FRA1q3.2; крихка ділянка хромосоми показана стрілкою.

Нами використана інформація електронних баз даних OMIM (Online Mendelian Inheritance on Men), (табл. див. додатки). Результати аналізу даних таблиці і проведених нами досліджень дали можливість припустити, що частина обстежених пацієнток може містити гермінальні мутації в генах репарації (*MSH6/GTBP*, *MSH2*, *RAD1*, *PMS1*). На пізніх етапах розвитку пухлини можуть виявлятися соматичні мутації в генах, які контролюють клітинний цикл (*hCDC4*), у гені рецептора-2 фактора росту фібробластів, у генах інтерлейкінів, що беруть участь у патогенезі пухлини (IL-10, IL-8).

Мутації в окремих генах, які контролюють ренін-ангіотензивну систему можуть спричинити спадково-зумовлену гіпертензію, внаслідок чого виникають порушення гормонального фону. Тому в обстежених нами пацієнток в анамнезі виявлені кісти яєчників, мастопатії, міоматоз матки тощо.

У групі пацієнток з ГПЕ і обтяженим сімейним онкоанамнезом частота спонтанних викиднів і безпліддя була вищою відповідно 13,6% і 9,0% проти 3,7% і 3,2%; та 3,3% і 3,3% осіб у групі пацієнток без обтяженого сімейного онкоанамнезу та у контрольній групі. У групі пацієнток з ГПЕ, що мають обтяжений онкоанамнез практично половина (45,5%) обстежених контактували з мутагенами, які переважно були канцерогенами.

Таким чином, спостерігаючи за наслідками динамічної мутації (до кількох сотень повторів нуклеотидів) у певній хромосомній ділянці у вигляді ламкості хромосоми, нами виявлено специфічні фрагільні сайти у хромосомах пацієнток з атиповою ГПЕ та АКЕ, як з обтяженим сімейним онкоанамнезом, так і без нього.

Результати дослідження даного розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

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

2. Базюта Л.З. Діагностика гормональних порушень при патології ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Клінічна та експериментальна патологія.- 2015.- Т.14 № 2 (52).- С.6-9.

3. 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.

4. 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 перинатології.- 2015.- №2 (16).- С.62-65.

5. 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»(м. Чернівці, 14-17 травня 2015року).- Чернівці, 2015.-С.169-170.

6. Базюта Л.З. Діагностика порушень імунного гомеостазу у жінок з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук ХХІ ст.» (м. Львів, 29-30 травня 2015 року): - Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2015.- С.17-19.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНО -МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕНДОМЕТРІЯ ЗА РІЗНИХ ГІСТІОТИПІВ ГІПЕРПЛАЗІЇ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

5.1. Діагностика клінічних, морфологічних та імуногістохімічних змін при гіперплазії ендометрія різних типів.

Збереження репродуктивної функції і лікування ГПЕ вимагає особливих підходів щодо діагностики і лікування зазначеної патології, що спонукало до використання малоінвазивних та ефективних методів діагностики. Широке впровадження діагностичної та оперативної гістероскопії з прицільною біопсією ендометрія і фракційним вишкрібанням слизової оболонки порожнини матки суттєво змінили підходи до діагностики ГПЕ у жінок репродуктивного віку з огляду на особливості перебігу ГПЕ в репродуктивному віці, а також гормональної залежності даного захворювання. Застосування гістероскопії у діагностиці і лікуванні пацієнток з ГПЕ показало високу ефективність, надійність та інформативність методу.

У процесі обстеження пацієнток з діагностичною метою виконана гістероскопія з біопсією слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу. При панорамному огляді стінок порожнини матки увагу звертали на величину і форму порожнини матки, рельєф стінок, стан слизової оболонки, її забарвлення, товщину, характер складчастості, ступінь виразності і рівномірність судинного малюнка, на доступність і стан вічок маткових труб. Проводили біопсію слизової оболонки порожнини матки та цервікального каналу. Матеріал відправляли на гістологічне та гістохімічне дослідження. Критерієм здорового стану порожнини матки в середині секреторної фази вважали правильну форму порожнини матки і нормальний стан ендометрія – білісувато-жовтий, рівномірно розподілений на всьому протягу стінок

порожнини матки з щілиноподібною, округлою або овальною формою вічками маткових труб і повну відсутність будь-яких анатомічних патологічних включень (рис.5.1).

У пацієнток I-A підгрупи візуально спостерігали залозисту та вогнищево - залозисту ГПЕ різної товщини, сипучої консистенції, з великою кількістю судин, крововиливами, на окремих ділянках - зі значними гіперплазованими залозами (рис.5.2).

Гістероскопічна картина ендометрія у I-B підгрупі пацієнток мала різноманітний характер: візуалізувалися залозисті і залозисто-кістозні розростання різної форми і величини по всій порожнині матки, або на одній із стінок. Ендометрій визначався значно потовщеним, блідо-рожевого кольору зі складками різної висоти, які коливалися в струмені рідини. Кінцевий діагноз ГПЕ встановлювали після результатів гістологічного дослідження біоптатів.

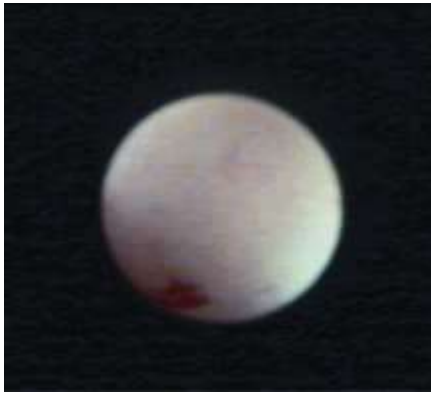


Рис. 5.1. Ендометрій без патологічних змін

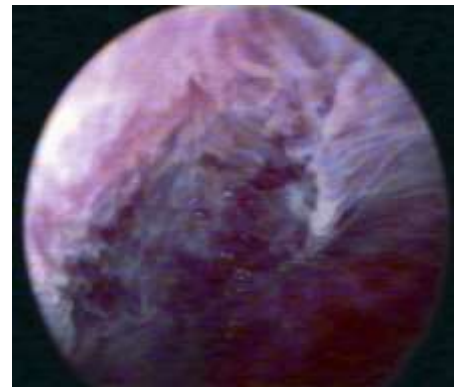


Рис. 5.2 Гіперплазія ендометрія

У I-B підгрупі пацієнток переважно спостерігали деформацію форми порожнини матки різного ступеня вираженості, переважала комплексна атипова ГПЕ, виявляли поліпоз ендометрія, поліпи різної величини і форми по всій порожнині матки з деформацією останньої, вічка маткових труб не візуалізувалися. Ендометрій поліпоподібно потовщений, розділений борознами, блідо-рожевий, іноді блідо-жовтий, подібний на міхурці. Частіше

зустрічався в ділянці дна матки і передньої її стінки (рис.5.3,А,Б).

Залежно від гістероскопічної картини ГПЕ проводили біопсію слизової ендометрія, матеріал підлягав цитологічному і гістологічному дослідженню. Біопсію проводили з патологічних ділянок за наявності вогнищевих патологічних змін слизової та за відсутності візуальної патології (з передньої і/або задньої стінок).



А



Б

Рис. 5.3. Гістероскопічна картина гіперплазії ендометрія. Гістероскоп «Karl Storz». Ок.х 20. А-Вогнищево- залозиста гіперплазія ендометрія. Б - Поліпоз ендометрія.

У випадку виявлення багатофакторної патології слизової оболонки матки дослідженню піддавали декілька біоптатів, отриманих із різних патологічних ділянок. За тотального ураження ендометрія патологічним процесом проводили діагностичне вишкрібання стінок порожнини матки з гістероскопічним контролем за повнотою проведення маніпуляції. Візуальне дослідження стану порожнини матки та ендометрія за допомогою гістероскопії сприяло не лише покращенню діагностики ГПЕ, але й дозволило вибрати подальшу лікувальну тактику.

Шляхом морфологічного дослідження ендометрія виявлені особливості різних типів ГПЕ. За простої неатипової ГПЕ (рис.5.4-А) слизова оболонка тіла матки характеризувалася численними залозами різної форми і величини, які були нерівномірно розподілені, включаючи кістозно-розширені, на окремих ділянках зі слабо вираженими складками у напрямку просвіту залоз.

За структурою залозистий епітелій мало відрізнявся від епітелію залоз ендометрія в стадії проліферації, проте визначалася значна кількість цитогенної строми. У поверхневих відділах на окремих ділянках ендометрія спостерігали розширені судини (капіляри і венули).

Структурно-функціональні особливості епітелія при простій і комплексній неатиповій ППЕ морфологічно були подібними, проте відрізнялися за конфігурацією маткових залоз (рис. 5.4-Б). У пацієток з атиповою ГПЕ (аденоматоз) ендометрій відрізнялася від простої ГПЕ більш вираженою структурною перебудовою залозистого компонента: серед численних компактно розміщених залоз різної форми і величини переважали розгалужені залози зі складчатістю, яка направлена у просвіт залози. Виявляли багатошаровий залозистий епітелій, мітотична активність у залозах була варіабельною. У стромі, багатій на фіброblastи, місцями спостерігали розсіяну інфільтрацію лімфоцитами, на окремих ділянках спостерігали набряк. Кровоносні судини розташовувалися нерівномірно, місцями визначалися фібринові тромби, у поверхневих шарах ендометрія залози мали розширений просвіт з явищами стазу.

Ендометрій за атипової ГПЕ (рис.5.4,В) характеризувався переважанням залозистого компонента над стромальним, наявністю атипії епітеліальних клітин, компактним розміщенням залоз. Залози були переважно неправильної форми, з пальцеподібними інвагінаціями у напрямку просвіту і наявністю мікропапілярних утворень. У поодиноких залозах спостерігалася тенденція до формування «епітеліальних перемичок». У залозистому епітелію зберігалася багатошарова структура з втратою полярності, чітко візуалізувалася базальна мембрана. Мітотична активність була варіабельна, спостерігалися патологічні мітози. Кровоносні судини виглядали тонкостінними, частина из них містила фібринові тромби.

Для оцінки молекулярно-біологічних особливостей різних гістіотипів ГПЕ імуногістохімічним методом визначали експресію маркерів проліферації (Ki-67), апоптозу (сурвівін) і рецепторів статевих стероїдних гормонів (*ER-α* і *PGR*) (табл.5.1).

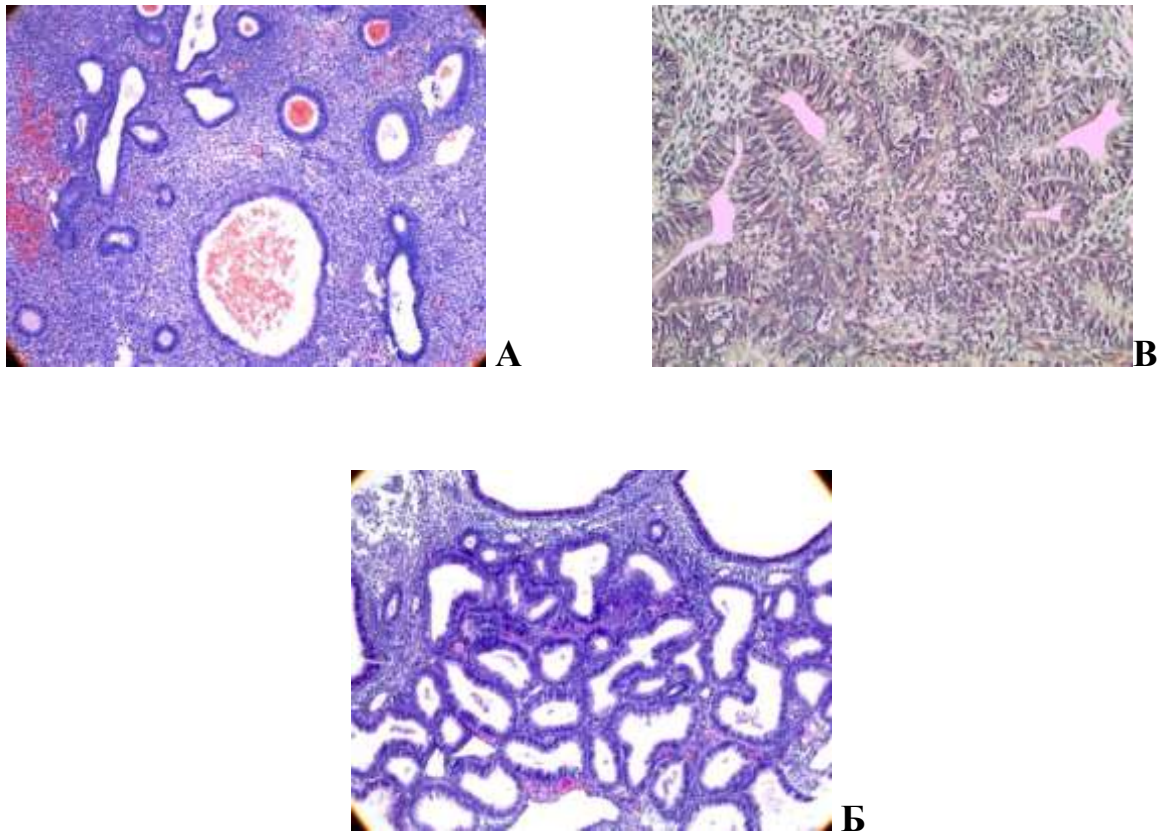


Рис.5.4. Типи гіперплазії ендометрія : А – проста неатипова гіперплазія ендометрія, Б – комплексна неатипова гіперплазія ендометрія, В – атипова гіперплазія ендометрія (фарбування гематоксилін-еозин, х 400).

Експресію маркера проліферації Ki-67 оцінювали за кількістю позитивно зафарбованих ядер клітин у залозах або стромі. Ядра візуалізувалися у вигляді інтенсивного коричневого фарбування залозистого епітелію і фібробластоподібних клітин стромы (рис. 5.5).

Результати визначення рівня експресії білка Ki-67 у ендометрії здорових жінок на стадії проліферації і секреції та за умов патології при простій і комплексній неатиповій, атиповій ГПЕ і АКЕ наведені у таблиці 5.1.

Результати дослідження показали, що експресія Ki-67 в залозах ендометрія була нижчою за будь-якого типу ГПЕ, порівняно зі зразками ендометрія жінок контрольної групи у стадії проліферації ($p < 0,05$), і вищою за будь-якого типу ГПЕ і АКЕ, а ніж в ендометрії у фазі секреції ($p < 0,05$).

ГПЕ без атипії характеризувалася низькою експресією Ki-67, з достовірним зростанням експресії при предракових змінах ендометрія. Однак при АКЕ рівень експресії Ki-67 практично наближався до показників ендометрія в стадії проліферації.

Таблиця 5.1

Визначення іммуногістохімічних маркерів ендометрія

Маркер	Процес	Локалізація експресії	Одиниці вимірювання
Ki-67	Проліферація	Ядро	% позитивно зафарбованих клітин
Сурвівін	Апоптоз	Ядро, цитоплазма	% позитивно зафарбованих клітин
<i>ER-α</i>	Естрогенові рецептори	Ядро	HISTOScore
<i>PGR</i>	Прогестеронові рецептори	Ядро	HISTOScore

Рівень експресії маркера Ki-67 зростав у стромі та в епітелії залоз при простій і комплексній неатиповій ГПЕ, атиповій ГПЕ і АКЕ. У фазі проліферації індекс проліферативної активності в епітелії ендометрія в середньому склав $73,5 \pm 11,8\%$, в стромі – $8,2 \pm 6,7\%$. У фазу секреції рівень експресії Ki-67 в залозах ендометрія становив – $3,4\%$, відповідно - у стромі – $7,6\%$ (рис. 5.2).

Серед усіх типів ГПЕ найнижча проліферативна активність ендометрія спостерігалася за простої неатипової ГПЕ, яка в залозах в середньому становила $24,3 \pm 12\%$, у стромі – $18,2 \pm 10,7\%$. При тому експресія білка Ki-67 за простої неатипової ГПЕ була дещо вищою в залозах ендометрія, а ніж у стромі, але вказані відмінності не були статистично значимі ($p > 0,05$). (табл.5.2).

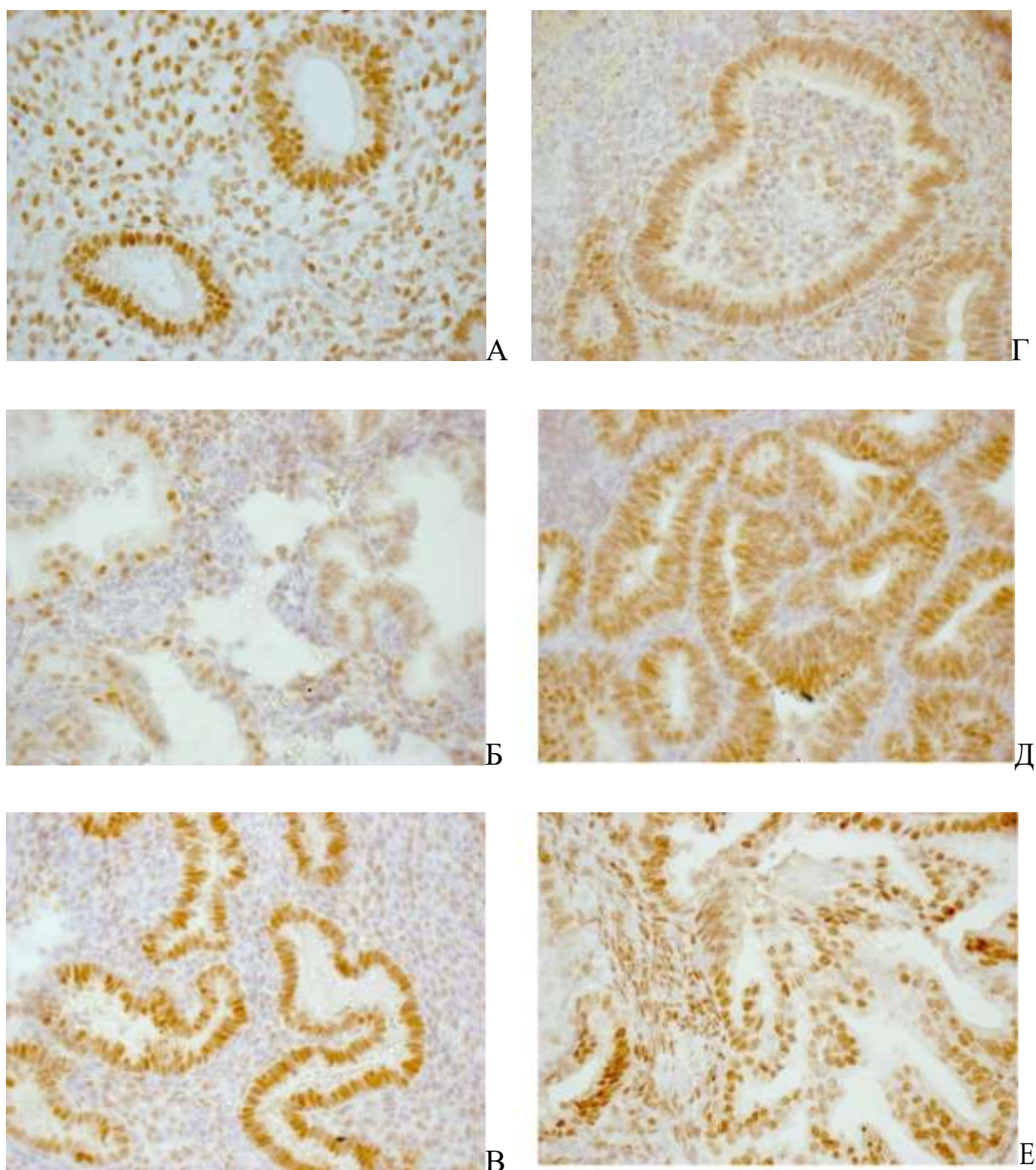


Рис. 5.5. Експресія білка Ki-67 в епітелії залоз і строми незміненого ендометрія фази проліферації (А) і секреції (Б), при простій неатиповій ГПЕ (В), при комплексній неатиповій ГПЕ (Г), при атиповій ГПЕ (Д) і АКЕ (Е) (імунопероксидазна реакція, х 400)

Зі зростанням структурних змін ендометрія спостерігалася тенденція до посилення клітинної проліферації. При комплексній неатиповій ГПЕ експресія Ki-67 в залозах в середньому склала – $28,2 \pm 13,3\%$, у стромі-

24,7±14,9%, суттєвих відмінностей щодо простої неатипової ГПЕ не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 5.2

Рівень експресії Ki-67 в гіперплазованому ендометрії

Ki-67	Стадія проліферації	Стадія секреції	ПГПЕ	КГПЕ	АГПЕ	ЕА
Залози %	73,5±11,8	3,4±0,4*	24,3±12* [#]	28,2±13,3	42,8±3,8	59,9±10,1
Строма%	8,2±6,7	7,6±1,2	18,2±10,7	24,7±14,9 [#]	21,2±9,1	30,7±18,4

* – достовірність у порівнянні зі стадією проліферації ($p<0,05$)

– достовірність у порівнянні зі стадією секреції ($p<0,05$)

За оцінкою зразків атипової ГПЕ, зберігалася тенденція до підвищення клітинної проліферації, рівень експресії білка Ki-67 в залозах склав 42,8±3,8% ($p<0,05$), що достовірно вище, а ніж при ПГЕ ($p<0,05$), у стромі ендометрія рівень експресії становив 21,2±9,1% ($p>0,05$). Щодо комплексної неатипової ГПЕ достовірних відмінностей не виявлено ($p>0,05$).

Рівень експресії білка Ki-67 при АКЕ був високим серед гіпер- та неопластичних змін ендометрія, у залозах він становив 59,9±10,1%, у стромі – 30,7±18,4%. Зазначені показники були достовірно вищими, а ніж при простій і комплексній ГПЕ і АКЕ ($p<0,05$). Найнижча експресія спостерігалася за простої ГПЕ у залозах (24,3%) і в стромі (18,2%) ендометрія. Найвища - у залозах ендометрія у фазі проліферації і АКЕ, відповідно – у 73,5% и 59,9% випадків. У стромі - найвища експресія спостерігалася при АКЕ- (30,7%).

У результаті проведеного ІГХ аналізу виявлено, що за простої неатипової ГПЕ експресія Ki-67 в 53,4% випадків (8 із 15) була низькою ($<20\%$), в 33,3% (5 із 15) – помірною (21-50%) і в 13,3% (2 із 15) – висока ($>50\%$).

Аналіз гістохімічних зразків комплексної неатипової ГПЕ підтвердив

гетерогенність експресії Ki-67. Низька експресія данного маркера виявлена у 46,7% випадків (7 із 15), помірна – в 33,3% (5 із 15), висока - в 20% (3 із 15). У двох пацієнток з надлишковою масою тіла спостерігався високий рівень експресії Ki-67, який супроводжувався рецидивуючим характером ГПЕ зі значною кількістю (до 5-ти) діагностичних вишкрібань. У групі пацієнток з атиповою ГПЕ виявлено, що у більшості випадків 5 із 8 (62,5%) рівень експресії Ki-67 був помірним, в 37,5% (3 із 8) випадків – високий, зразків з низьким рівнем експресії не спостерігали. Три пацієнтки з атиповою ГПЕ і високим рівнем експресії не реалізували свою генеративну функцію. При АКЕ у більшості виявляли високу експресію маркера проліферації Ki-67, практично у кожному п'ятому випадку – помірну і низьку.

Сурвивин (кодується геном *BIRC5*) - інгібітор процесу апоптозу, підвищена експресія якого визначається при патологічних процесах ендометрія. В ендометрії сурвівін візуалізувався у вигляді світлого коричневого фарбування цитоплазми та інтенсивного ядерного фарбування клітин (рис. 5.7).

В ендометрії у фазу проліферації, секреції та при простій неатиповій ГПЕ виявлена відносно низька експресія сурвівіна у залозах і в стромі ендометрія. При комплексній неатиповій ГПЕ спостерігалася тенденція до підвищення рівня експресії сурвівіна, проте достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). При атиповій ГПЕ та АКЕ спостерігалася значне підвищення інгібітора апоптозу в залозах і стромі, порівняно з ендометрієм здорових жінок і простій ГПЕ ($p < 0,05$). При ГПЕ без атипії у порівнянні з ендометрієм здорових жінок спостерігалася тенденція до підвищення експресії: при простій неатиповій ГПЕ рівень експресії в залозах становив $77,6 \pm 7,1\%$, у стромі - $39 \pm 4,3\%$, при комплексній неатиповій ГПЕ - $87,6 \pm 6,2\%$ і $46 \pm 9,7\%$, відповідно, проте відмінності між даними групами були не достовірні ($p > 0,05$).

За атипової ГПЕ рівень експресії у залозах становив $92,5 \pm 9,3\%$ і $81,2 \pm 11,5\%$ - у стромі, що достовірно вище у порівнянні з ендометрієм у фазу

проліферації, секреції та за умов простої неатипової ГПЕ ($p < 0,05$) (табл.5.3).

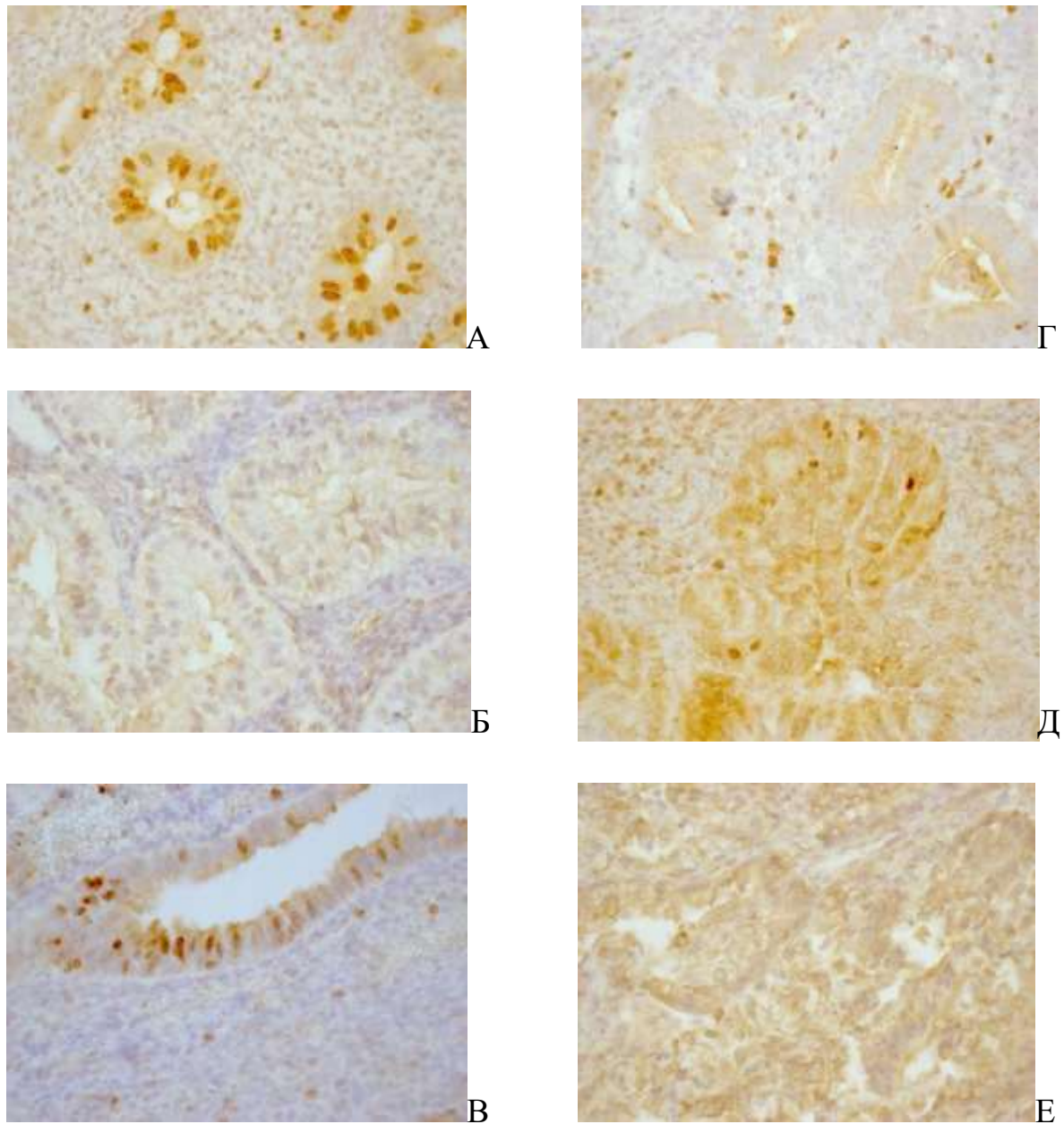


Рис. 5.6. Експресія білка сурвівіна в цитоплазмі клітин незміненого ендометрія у фазу проліферації (А) і секреції (Б), при простій неатиповій ГПЕ (В), комплексній неатиповій ГПЕ (Г), атиповій ГПЕ (Д) і АКЕ (Е) (імунопероксидазна реакція, $\times 400$).

За оцінкою зразків АКЕ зберігалася тенденція до зростання експресії маркера, експресія білка сурвівіна в залозах становила в середньому

97,8±4,1%, у стромі - 91,2±3,2%, вказані відмінності з незмінним ендометрієм і ГПЕ без атипії були також достовірними ($p<0,05$).

Таблиця 5.3

Рівень експресії сурвівіна в незміненому ендометрії та за різних типів гіперплазії ендометрія

Сурвівін	Фаза проліферації	Фаза секреції	ПГПЕ	КГПЕ	АГПЕ	ЕА
Залози %	75,7±16,3	77,5 ±1,2	77,6±7,1	87,6±6,2	92,5±9,3*#	97,8±4,1*#
Строма %	36,4± 4,8	32,5±5,6	39± 4,3	46±9,7	81,2±11,5*#	91,2±3,2*#

• – достовірність у відношенні до фази проліферації ($p<0,05$)

– достовірність у відношенні до фази секреції ($p<0,05$)

Таким чином, за різних гістіотипів ГПЕ спостерігаються різні імуно-морфологічні особливості. ПГПЕ формується на тлі низької проліферативної активності і відносно високого апоптозу, що відображають дані маркерів проліферації (Ki-67) і апоптозу (сурвівін). У міру зростання структурних порушень ендометрія при ГПЕ рівень проліферації підвищується, апоптозу - знижується.

5.2. Визначення стану рецепторної системи за різних видів гіперплазії ендометрія.

Тканина ендометрія, що відрізняється високим вмістом Пг, повинна відповідати на гормональну терапію. Експресія рецепторів статевих гормонів клітинами АКЕ є важливим прогностичним чинником, який визначає вибір терапії. АКЕ характеризується значною кількістю клонів пухлинних клітин, які характеризуються низьким вмістом рецепторів і позитивно реагує на лікарські засоби.

Порівняльний міжгруповий аналіз експресії рецепторів стероїдних гормонів у досліджуваних групах показав, що за простої неатипової ГПЕ (І-

А під група) визначається позитивна реакція на виявлення рецепторів до естрогенів (ER), яка є результатом імуногістохімічної реакції і визначалася в ядрах проліферуючих клітин ендометріальних залоз, а також у ядрах стромальних клітин ендометрія. Згідно отриманих даних експресія рецепторів стероїдних гормонів спостерігалася приблизно у 80% клітин з високим ступенем активності (інтенсивності забарвлення в ядрах) і була нижчою, ніж у незмінній слизовій оболонці матки.

Експресія PR виявлена у стромі ендометрія. При тому коефіцієнт експресії ER/PR в ендометрії у жінок із простою неатиповою гіперплазією склав 1.3. Рівень експресії прогестеронових рецепторів ендометрія склав у середньому 124 у.о.(табл. 5.4).

Слід зазначити, що ендотеліальні клітини судин не експресували ER, а в середньому рівень експресії рецепторів зазначеного типу становив 128 (табл. 5.5). Виявлено, що рівень експресії прогестеронових рецепторів в ендометрії пацієнток із залозистою гіперплазією був досить високим ($124 \pm 9,64$ у.о.), але спостерігався незначний ефект мозаїцизму, тобто не у всіх залозах спостерігалася експресія рецепторів і інтенсивність забарвлення була неоднаковою.

Ендометрій пацієнток із комплексною неатиповою ГПЕ (І-Б група) характеризувався менш вираженою інтенсивністю ER-позитивної реакції як у ядрах епітелію залоз, так і у ядрах стромальних клітин ендометрія. Відзначався ефект мозаїцизму, не всі клітини зберегли однаковий рівень експресії рецепторів, причому рівень експресії у стромі був вірогідно нижчим за такий при гіперплазії у жінок І-А підгрупи ($67 \pm 12,5$ і $110 \pm 15,1$ відповідно).

Інтенсивність експресії естрогенових рецепторів (кількість клітин, що несуть рецептори, помножена на інтенсивність забарвлення) була значно нижчою в ендометрії при комплексній неатиповій гіперплазії порівняно з нормальним ендометрієм та ендометрієм із простою неатиповою

гіперплазією. Рівень експресії прогестеронових рецепторів при комплексній гіперплазії порівняно з нормальним ендометрієм був дещо нижчим ($97,4 \pm 18,9$ проти $125,1 \pm 9,6$) відповідно, а порівняно з атиповим ендометрієм – істотно нижчим ($94,1 \pm 7,8$).

Таблиця 5.4

Експресія рецепторів стероїдних гормонів у пацієнток з гіперплазією ендометрія

Показник	I-A (n=30)	I-B (n=32)	I-B (n=28)	II (n=15)	III (n=40)
RE, ендометрій	$137,5 \pm 45,5$ ***	$139 \pm 15,2$ ***	$175,1 \pm 12,2$ ***	$117,8 \pm 5,9$ ***	$189 \pm 10,51$
RE, строма	$118,9 \pm 22,7$ ***	$116 \pm 11,1$ ***	$115,5 \pm 8,3$ ***	$109 \pm 1,2$ ***	$140 \pm 8,5$
RP, ендометрій	$139,3 \pm 44,3$ ***	$153 \pm 19,0$ ***	$97,4 \pm 1,9$ ***	$125,1 \pm 9,6$ ***	$94,1 \pm 7,8$
RP, строма	$118,9 \pm 40,4$	$127 \pm 12,5$	$191,8 \pm 24,6$ ***	$193 \pm 2,2$ ***	$105 \pm 7,8$

Примітка: *** - відмінності з контролем достовірні із вірогідністю 99,9% ($p < 0,001$).

Така ж динаміка змін спостерігалася і у стромі. Слід зазначити, що інтенсивність фарбування при комплексній неатиповій гіперплазії на відміну від нормального ендометрія була неоднорідною і коливалася від 1 до 3, з перевагою рівня інтенсивності 1, що було характерно для обох видів рецепторів. Співвідношення між ER/PR в ендометрії при комплексній неатиповій гіперплазії складало 0,63, а експресія відповідно становила для ER - 59,1 і PR - 93,6.

Атипова ГПЕ відрізнялася більш низькою експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів, а коефіцієнт ER/PR склав 1,25. Слід зазначити низьку експресію PR у стромі і низьку активність в залозах при АКЕ порівняно з нормальним ендометрієм та ендометрієм при простій неатиповій гіперплазії. Прогестеронові рецептори виявлялися лише в окремих залозах і не у всіх клітинах, а інтенсивність забарвлення була низькою.

Експресія естрогенових рецепторів була мозаїчною, інтенсивність забарвлення була різною – від слабо інтенсивної до більш інтенсивної і була вірогідно нижчою порівняно з контролем і простою неатиповою гіперплазією. Інтенсивність ER в ендометрії при атипії була також нижчою порівняно із комплексною неатиповою ГПЕ ($40,9 \pm 13,3$ і $59,1 \pm 15,1$).

Таким чином, рівень експресії PR і ER за атипової гіперплазії був вірогідно нижчим, ніж за простої і складної неатипової гіперплазії, що може бути пов'язано, як з генетичними, так і з епігенетичними змінами у внутрішньоклітинних шляхах регуляції функції ендометрія. Нами також були виявлені мутації у промоторних ділянках генів естрогенових рецепторів при атипії і АКЕ, що може позначатися на експресії рецепторів.

Щільність рецепторів статевих стероїдів при АКЕ була значно нижчою, ніж при ГПЕ (рис.5.7- 5.8). У зразках АКЕ виявлена відсутність експресії ER у 80% випадків, PR – у 60% випадків.

За АКЕ, що експресує обидва рецептори, щільність естрогенових рецепторів була значно нижчою. Щільність PR була вірогідно нижчою в ендометрії при аденокарциномах порівняно з різними формами гіперплазій ендометрія. Експресія ER при АКЕ була вірогідно нижчою порівняно з атиповою гіперплазією.

Прогестеронові рецептори також були менш інтенсивно представлені порівняно з атиповою гіперплазією, але не вірогідно. Зниження щільності експресії було пов'язане зі зниженням кількості клітин, які містять рецептори і за рахунок зниження інтенсивності забарвлення. Коефіцієнт ER/ER був вищим при АКЕ, ніж при ГПЕ і склав 1,6.

Порівняльний аналіз стану рецепторів естрадіолу в досліджуваних групах показав, що експресія рецепторів естрадіолу у слизовій оболонці матки у пацієнток репродуктивного віку вірогідно знижується в міру прогресування гіперпластичного процесу від норми - до атипової гіперплазії ендометрія.

Аналізуючи результати дослідження, ми дійшли висновку, що схильність до патологічних процесів, виникає у зв'язку з дизрегуляцією адаптаційних механізмів ендометрія.

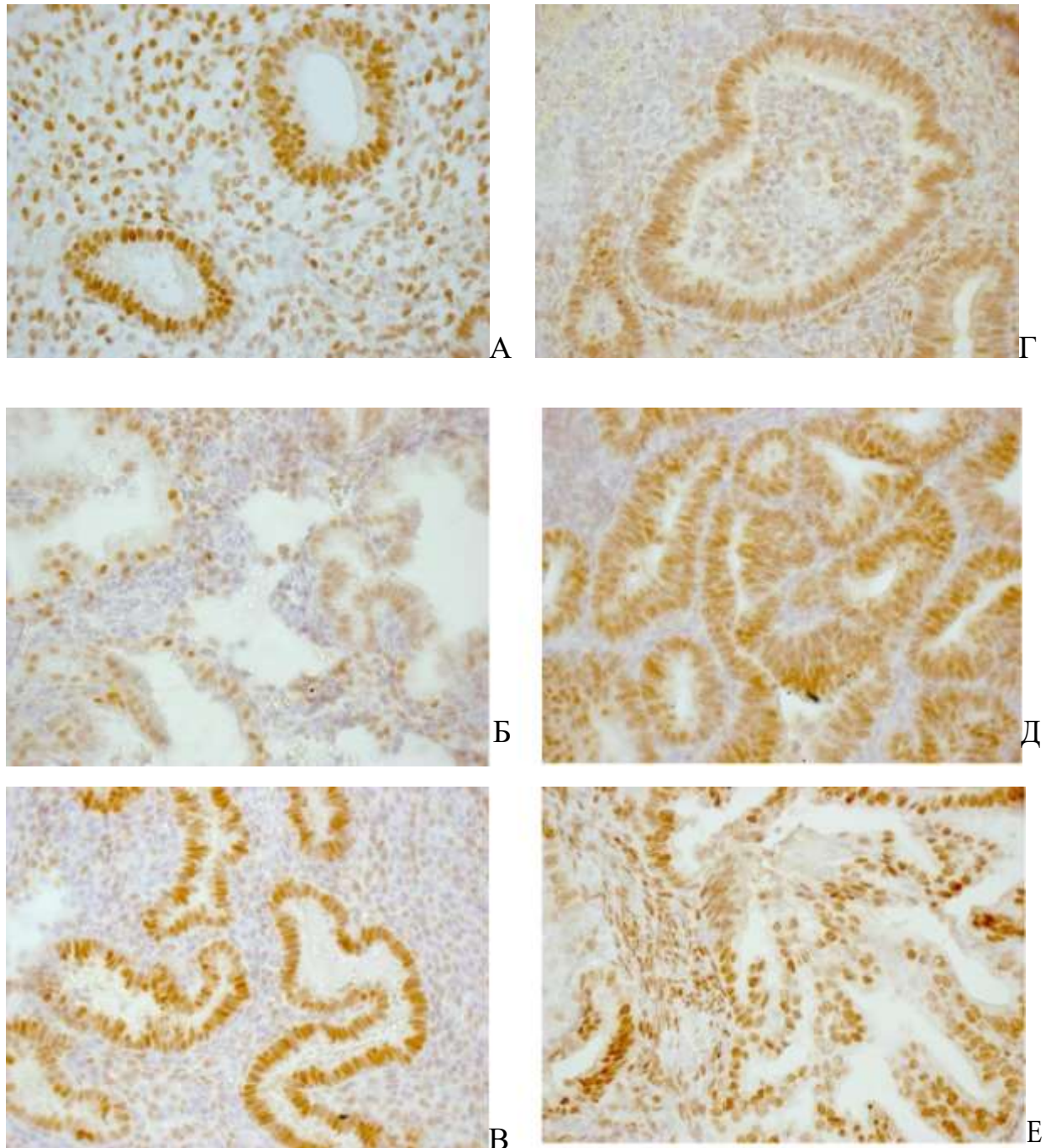


Рис. 5.7. Експресія білка ER-α в епітелії і стромі нормального ендометрія стадії проліферації (А) і секреції (Б), при простій неатиповій ГПЕ (В), комплексній неатиповій ГПЕ (Г), атиповій ГПЕ (Д) і АКЕ (Е) (імунопероксидазна реакція, х 400).

Остання може бути спадковою, або набутою внаслідок дії патогенних чинників, і може бути специфічною до певних захворювань, що пов'язано з генетичною дизрегуляцією, і неспецифічною.

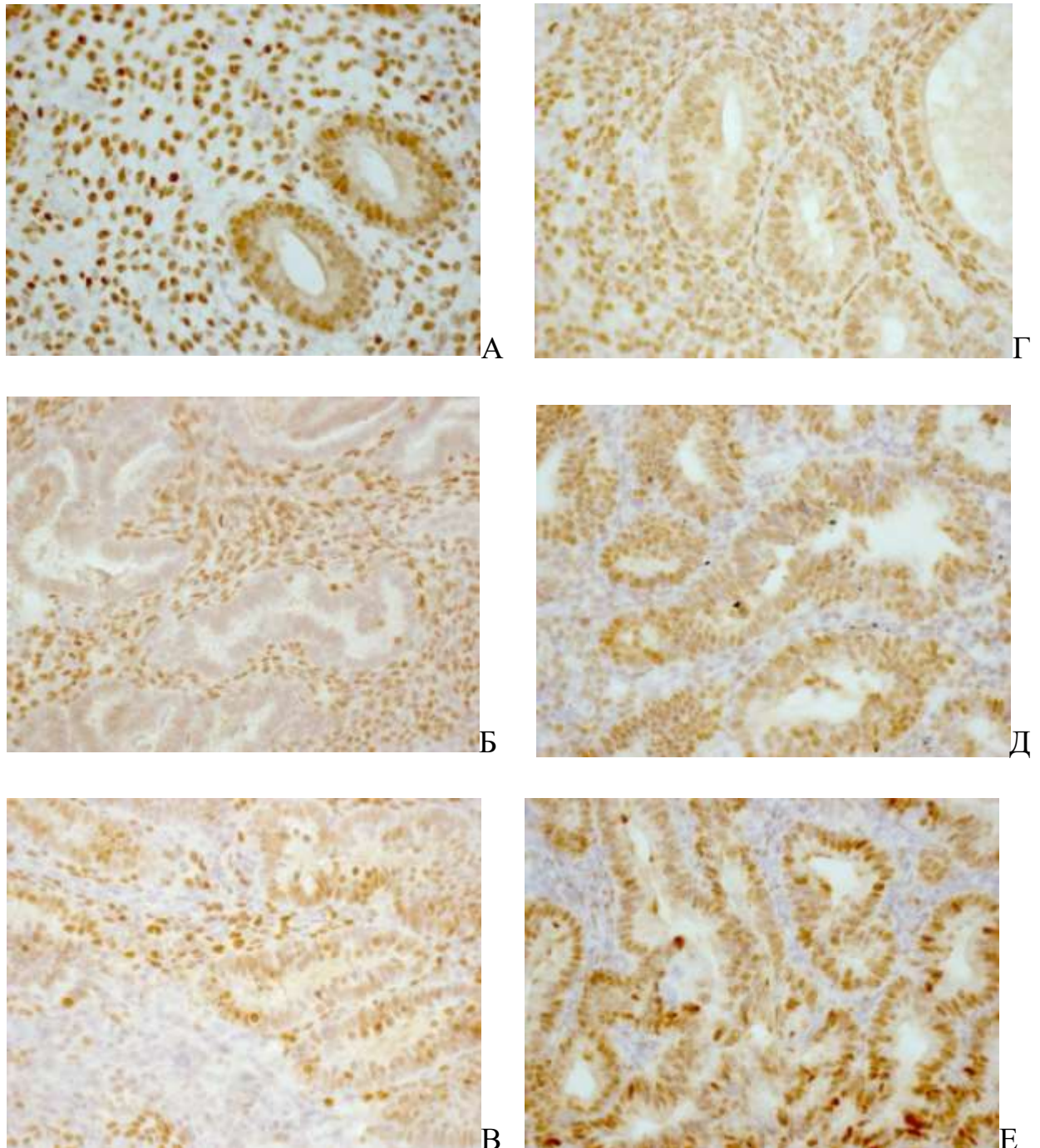


Рис. 5.8. Експресія білка PR в епітелії та стромі нормального ендометрія стадії проліферації (А) і секреції (Б), при простій неатиповій ГПЕ (В), комплексній неатиповій ГПЕ (Г), атиповій ГПЕ (Д) і АКЕ (Е) (ІГХ імунопероксидазна реакція, x 400)

Вказані процеси лежать в основі виникнення феномена *locus minoris resistentiae*. Подібна ситуація часто виникає при клінічному одужанні жінок, коли приховані зміни існують, але клінічно не виявляються.

Враховуючи вище зазначені дослідження, доцільно розглядати гіперпластичний процес, як послідовні етапи формування патологічного процесу.

Матеріали даного розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

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.
2. 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.
3. 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.3-11.

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

6.1. Клінічно - лабораторні характеристики застосування комплексної терапії гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Дотримуючись принципу онкологічної настороженості більшість науковців продовжують використовувати традиційні методи лікування ГПЕ. Короткочасний терапевтичний ефект кюретажу за нашими дослідженнями становив не більше 42%, що вимагало проведення наступної гормонотерапії.

Для обґрунтування індивідуального вибору методу терапії для кожної пацієнтки нами враховані морфологічні зміни у слизовій оболонці, вік пацієнтки, тривалість захворювання, наявність або відсутність супутньої генітальної та екстрагенітальної патології, тяжкість її перебігу. Консервативно-вичікувальна тактика базувалася на тому, що ГПЕ, за винятком атипової, рідко трансформується у РЕ і найчастіше зазнає зворотного розвитку.

На першому етапі консервативне лікування ГПЕ було спрямоване на нормалізацію стану ендометрія, регуляцію менструального циклу і профілактику маткових кровотеч. Гормональна терапія направлена на пригнічення проліферації клітин слизової оболонки матки та інгібування секреції гонадотропінів, що призводило до гальмування стероїдогенезу в яєчниках. Також лікування ГПЕ в репродуктивному віці передбачало усунення ановуляції і досягнення циклічної секреторної трансформації ендометрія, при тому у виборі терапії віддавали перевагу типу ГПЕ і віку пацієнток.

У діагностиці і лікуванні ГПЕ дотримувалися алгоритму (рис.6.1), який враховував гістіотип ГПЕ, клінічний, імунологічний, гормональний гомеостаз, спадковий анамнез і профілактику рецидивуючого перебігу гіперплазії ендометрія.

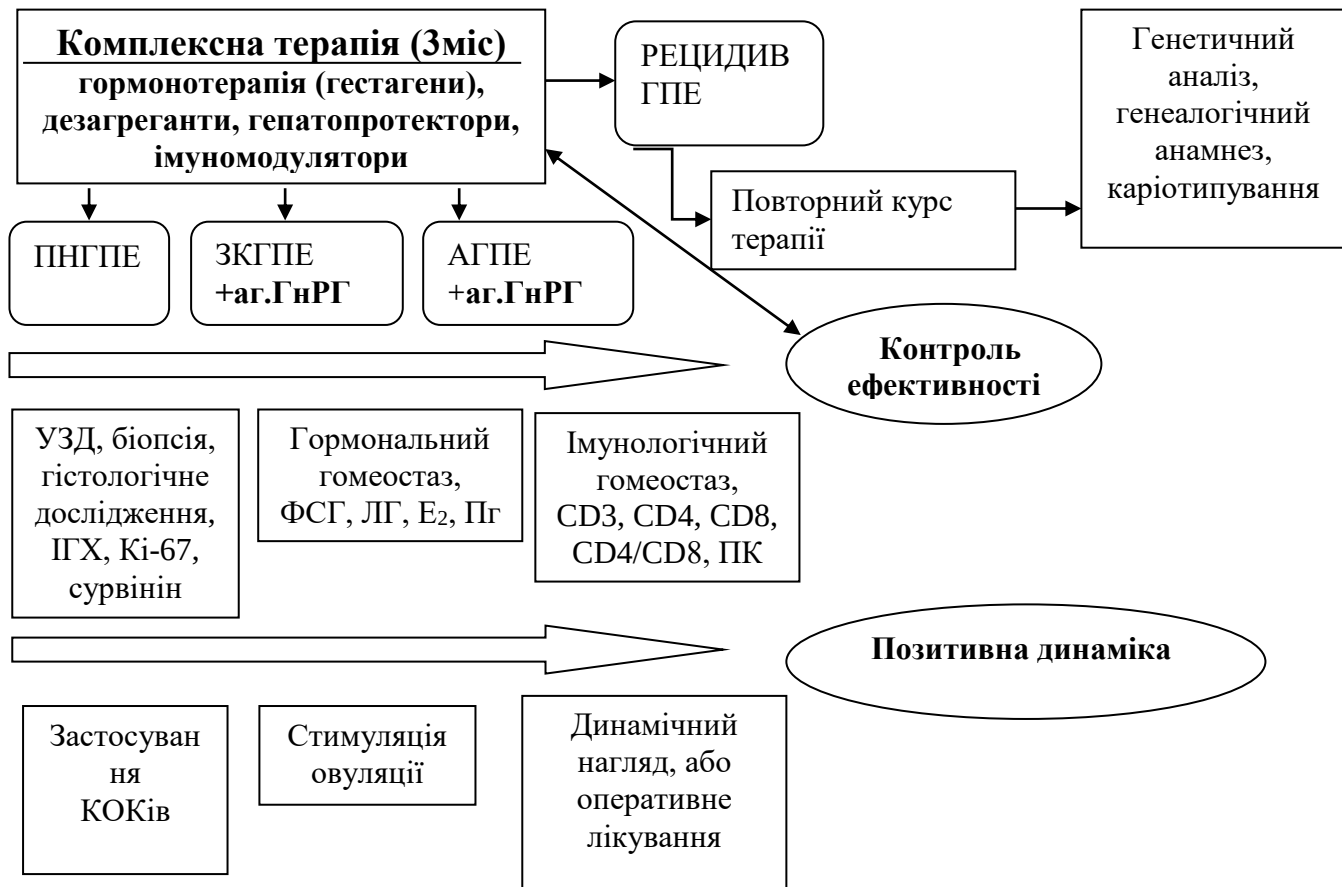


Рис. 6.1. Алгоритм діагностики і лікування гіперплазії ендометрія.

На основі отриманих даних і встановлених механізмів розвитку ПГЕ нами запропоновано використовувати патогенетично обґрунтований комплекс заходів щодо профілактики рецидивів і консервативного лікування ГПЕ, яке включало застосування гестагенів – дідрогестерон по 20 мг двічі на добу, аскорбінову кислоту, захищену гідроксидом магнію по 75 мг 1 раз на добу, 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, впродовж 14 днів, курсом лікування 3-6 міс.

За атипової ГПЕ гормонотерапію проводили гестагенами з 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 ендометрія.

Зважаючи, що на початку терапії у 42 (46,6%) осіб мали надлишкову масу, нами рекомендовано зниження ваги шляхом збалансування харчування, фізичних навантажень і здорового способу життя. Впродовж двох місяців запропонованої комплексної терапії виявлено зростання маси тіла від 1 до 3,2 кг (в середньому $2,3 \pm 0,4$ кг) у - 16 (17,7%) осіб. Через 3 міс. після комплексного лікування ГПЕ 11(12,2%) жінок знизили масу тіла в середньому на $2,6 \pm 0,3$ кг. Через 6 міс. – 17 (18,9%) осіб знизили масу тіла на $1,9 \pm 0,1$ кг. Відповідно зменшилися скарги на набряки, нагрубання молочних залоз, підвищення артеріального тиску через 3 міс.- у 16 (17,7%) і через 6 міс. – у 21(23,3%) особи. У 9 (10%) жінок через два менструальні цикли виник рецидив, у чотирьох (4,4%) – через три місяці і у шести (6,6%)- через 6 місяців спостереження.

У результаті дослідження проводили оцінку впливу комплексного лікування на основні гормональні показники, що характеризують функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи жінок через три- і шість місяців після застосування терапії. При тому, середні рівні ЛГ и ФСГ на фоні терапії достовірно не змінилися у порівнянні з вихідними даними ($p > 0,05$), проте прослідковувалася тенденція до зниження, рівні пролактину

та тестостерону достовірно не змінилися ($p>0,05$), (табл. 6.1).

На увагу заслуговував достатньо високий середній рівень Е у пацієток основної групи, який перевищував значення у кожної третьої пацієнтки і через три місяці терапії достовірно знизився. Тенденція до нормалізації високих значень Е зберігалася до завершення курсу запропонованої терапії.

Враховуючи високу частоту функціональних змін в яєчниках у жінок основної групи з надлишком секреції естрогенів, проведено кореляційний аналіз з рівнем Е в сироватці крові. Виявлено, що за відсутності дозрівання фолікулів в яєчниках рівень Е коливався у межах норми. До початку терапії гіперестрогенія виявлена у 16 (17,7%) пацієток, у 9 (10%) осіб вона поєднувалася з функціональними змінами в яєчниках.

Загалом під час обстеження до лікування відмінності знайдені за показниками вмісту ФСГ та Пг практично за всіма підгрупами порівняння. У І-В групі вміст ФСГ був достовірно вищим ($p<0,01$) ніж у І-Б групі та достовірно нижчим ніж у та І-А групі, натомість між І-А та І-Б групою відмінності за даним показником були відсутні за наявності достовірних розбіжностей між І-В та відповідно І-А та І-Б групою (відповідно $p<0,01$ і $p<0,05$). Вміст Пг у крові пацієток І-В групи був достовірно нижчим ніж у І-Б групі, але не мав суттєвих відмінностей у порівнянні з І-А групою. Розбіжності виявлені між рівнем Пг у крові пацієток з атиповою ГПЕ, тобто, рівень Пг у пацієток з атиповою ГПЕ у другу фазу ОМЦ був вищим за такий у пацієток інших груп, а найнижчі показники вмісту Пг отриманні у пацієток з АКЕ. Рівні тестостерону достовірно не відрізнялися у пацієток досліджуваних груп.

Порівняльна оцінка гормональних показників у пацієток з ПГЕ показала, що на початку і по завершенні курсу терапії через 3 і 6 міс. спостерігалися тенденція до зниження ФСГ і Пг. Не виявлено суттєвих розбіжностей у концентрації тестостерону і пролактину ($p>0,05$), за винятком вмісту E_2 у II фазу ОМЦ ($p<0,05$).

Ультразвукове дослідження органів малого тазу до лікування жінок вказувало на наявність патології ендометрія у 73 (81,1%) пацієток основної

групи, у т.ч.-10 (11,1%) виявлено поліпи ендометрія. У інших 17 пацієнток (18,9%) 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 - $11,2$ мм ($p > 0,05$).

Таблиця 6.1

Гормональні зміни гомеостазу у пацієнток на фоні комплексної терапії

Параметри	До лікування		3 місяці		6 місяців	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
ЛГ (МО/л)	$13,8 \pm 1,4$	$17,2 \pm 1,9$	$11,2 \pm 0,5$	$10,8 \pm 1,2$	$9,9 \pm 1,8$	$5,7 \pm 0,6$
ФСГ (МО/л)	$16,3 \pm 1,3$	$7,9 \pm 1,7$	$14,9 \pm 0,6$	$18,1 \pm 0,4$	$17,3 \pm 1,4$	$6,2 \pm 0,7$
Пролактин мМО/л	$290,2 \pm 23,3$	$395 \pm 44,5$	$395,3 \pm 44,5$	$290,3 \pm 7,4$	$288,6 \pm 23,3$	$289,3 \pm 10$
E2 пг/мл	$78,3 \pm 16,5$	$201,7 \pm 19,8$	$79,2 \pm 24,1^*$	$156,2 \pm 23,6^*$	$81,7,2 \pm 26,3^*$	$134,5 \pm 17^*$
ПГ пг/мл	$3,7 \pm 3,4$	$57,2 \pm 9,3$	$4,2 \pm 1,8$	$51,3 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,2$	$46,9 \pm 1,6$
Тестостерон нг/мл	$1,1 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,4$

* показники статистично достовірно відрізняються у порівнянні з вихідними показниками ($p < 0,05$)

Через 3 місяці від початку комплексного лікування вказані показники гомеостазу знизилися відповідно до $6,7 \pm 0,8$ мм і $6,1 \pm 0,3$ мм ($p > 0,05$), а по завершенні комплексної терапії відповідно склали $5,4 \pm 0,6$ мм і $4,7 \pm 0,3$ мм ($p > 0,05$). На фоні комплексної терапії середній об'єм матки не зазнав істотних змін ($p > 0,05$). Оцінка впливу лікування на розмір міоматозних вузлів і їх кількість показала, що на початку лікування діаметр міоматозних вузлів варіював від 0,8 до 35 мм. Через 6 місяців після проведеної терапії спостерегалася тенденція до ремоделювання ендометрія і відновлення ОМЦ. Діаметр домінантного міоматозного вузла не зазнавав суттєвих змін у 3 (3,3%) пацієнток через 3 місяці і у 7 (14,2%) – через 6 місяців лікування,

відповідно у 1 (1,1%) і 2 (2,2%) міоматозний вузол збільшився у розмірах від 8 до 10 мм.

Таким чином, запропоноване комплексне лікування незалежно від схеми циклічного застосування не впливає на андрогенний та анаболічний ефекти, про що свідчить відсутність динаміки рівнів тестостерону і ТСТ. Терапія суттєво не впливала на основні гормональні зміни, які характеризують функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи, за виключенням зниження рівня Е2, який в більшій мірі визначався наявністю функціональних кіст в яєчниках. При шестимісячному курсі запропонованої комплексної терапії не спостерігали динаміки росту міоматозних вузлів.

6.2. Морфологічні зміни ендометрія у жінок репродуктивного віку на фоні застосування комплексної терапії.

Оцінку ефективності комплексної терапії на стан ендометрія через 6 міс. застосування також проводили шляхом гістологічного дослідження зразків тканин ендометрія. У всіх випадках тканина отримана шляхом вакуум-аспірації ендометрія в останній день прийому гормональної терапії. Морфологічним критерієм ефективної дії лікування на ендометрій вважали відсутність ознак ПГЕ, наявність секреторної трансформації (рис. 6.1.А) або децидуоподібної реакції (рис. 6.1.Б).

Результати дослідження показали, що застосування комплексної терапії у 27 (30%) пацієнток призвело до регресу ПГЕ ($p > 0,05$). Виявлена статистично достовірна різниця у порівнянні з пацієнтками І-В підгрупи ($p < 0,05$). У 17 (18,8%) осіб після третього - і у 2 (2,2%) після шостого місяця лікування ($p > 0,05$) зміни ендометрія характеризувалися ремоделюванням за секреторним типом з формуванням залоз, вистелених однорядним епітелієм з круглими, невеликих розмірів ядрами і незначною цитоплазмою. У 10 (11,1%) пацієнток І-А групи і у 9 (10%) І-Б групи ($p = 0,02$) комплексне лікування супроводжувалося ремоделюванням ендометрія за децидуальним

типом з гіперплазією стромального компонента і вираженими предцидуальними змінами. В окремих випадках спостерігали децидуоподібну реакцію з більшістю стромальних клітин, з масивною еозинофільною цитоплазмою та інфільтрацією лімфоцитами. В окремих зразках ендометрія спостерігали перебудову судин з гіперплазією гладком'язових і гіпертрофією ендотеліальних клітин, які сприяли потовщенню стінок судин (рис.6.2).

Після шести місяців терапії у 25% випадків в I-B підгрупі збереглися ділянки ПГЕ ($p>0,05$) (рис. 6.1), повної фективності лікування в 11 випадках не досягнуто. У зв'язку з чим проведено аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнток, які не відповіли повним регресом ГПЕ на гормонотерапію. Останні знаходилися в пізньому репродуктивному віці, 5 (5,5%) із них мали надлишкову масу тіла. У 9 (10%) випадках ПГЕ поєднувалася з міомою матки або аденоміозом. У 8 (8,8%) осіб ПГЕ мала рецидивуючий перебіг, незважаючи на проведену гормонотерапію.

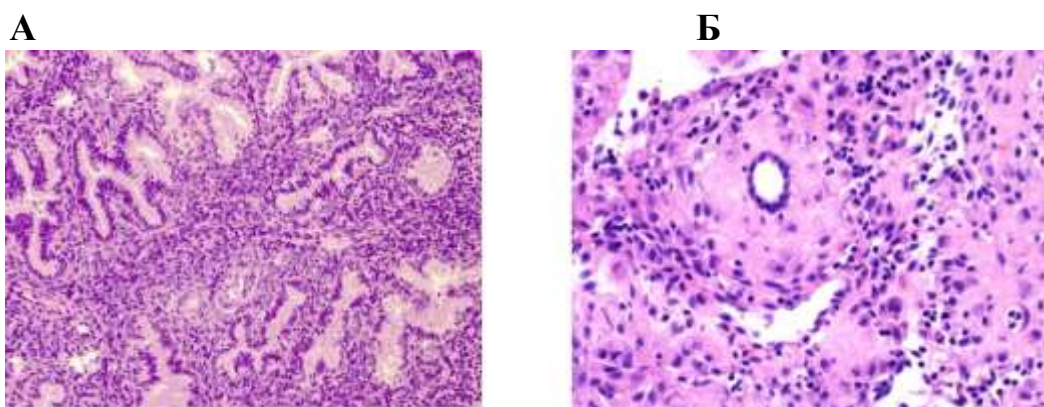


Рис. 6.2.Пацієнтка Т., 34р. Морфологічний стан ендометрія після лікування гіперплазії: Гормональна ремоделювання (А) з секреторною трансформацією ендометрія. Пацієнтка І., 36 р. (Б) - з децидуоподібною реакцією (фарбування гематоксилін-еозин, x400).

Попередньо діагностований рівень експресії ER- α в епітелії залоз складав $137,5 \pm 45,5$, у стромі – $118,9 \pm 42,7$, експресія PR склала $139,3 \pm 44,3$ і $118,9 \pm 40,8$, відповідно. У стадії проліферації рівні експресії рецепторів стероїдів були достовірно вищими, а ніж при ПГЕ ($p<0,05$). У залозах експресія ER- α досягла $175,1 \pm 12,2$, PGR – $236,4 \pm 1,9$, в стромальному

компоненті $-137,9 \pm 20,1$ і $211,4 \pm 15,9$ відповідно. У стадії секреції рівень експресії ER- α був нижчим в епітелії залоз ($55,1 \pm 23,6$) і в стромі ($20,1 \pm 12,3$), у порівнянні з ендометрієм стадії проліферації та ПГЕ ($p < 0,05$). Експресія PR була нижчою в залозах (середній рівень $74,1 \pm 7,8$) і вищою в стромі ($193,8 \pm 24,6$), в порівнянні з ПГЕ ($p < 0,05$).

Комплексна терапія впродовж шести місяців призвела до зниження експресії ER- α та PR у залозах і стромі ендометрія. Динаміка показників не залежала від тривалості застосування, однак асоціювалася з морфологічним станом ендометрія після лікування (рис.6.3). При досягненні секреторної трансформації експресія ER- α в епітелії залоз знизилася майже у 2 рази (середній рівень -65 ± 10), у стромі – в 2,6 раза (середній рівень $-45,2 \pm 9,4$).

При децидуоподібній реакції зниження було більш суттєвим – майже у 4 рази, середні рівні склали $39,5 \pm 8,4$ і $28,7 \pm 8,1$ ($p < 0,05$). Не залежно від морфологічного стану ендометрія рівень експресії PR в епітелії залоз після шести місяців курсу терапії знизився майже в 1,7 раза, при секреторній трансформації становив $79 \pm 7,4$, при децидуоподібній реакції – $80 \pm 7,1$ ($p < 0,05$).

У стромі ендометрія спостерігали іншу морфологічну картину: при секреторній трансформації експресія PR зросла в середньому до $146,5 \pm 16,5$ ($p < 0,05$), при децидуоподібній реакції – знизилася до $72,9 \pm 10,6$ ($p < 0,05$). При недостатній відповіді на комплексну терапію рівень експресії ER- α у вогнищах ураження суттєво не змінився, в епітелії залоз становив $121,4 \pm 20,1$, в стромі – $109,2 \pm 8,7$, відповідно. Не змінювався рівень експресії PGR: в залозах – $113,2 \pm 7,1$, в стромі – $102,1 \pm 10,4$ ($p > 0,05$). Слід зазначити, що ефективність терапії не залежала від початкового рівня експресії рецепторів статевих стероїдів, в жодному з них не виявлено їх відсутність як до-, так і після лікування.

Рівень експресії Ki-67 при ПГЕ в епітеліальному компоненті ендометрія становив $25,6 \pm 10,5\%$, в стромі – $15,7 \pm 8,1\%$, відповідно, що нижче, а ніж в

стадії проліферації ($73,5 \pm 11,8\%$) ($p < 0,05$) і значно вище, а ніж в стадії

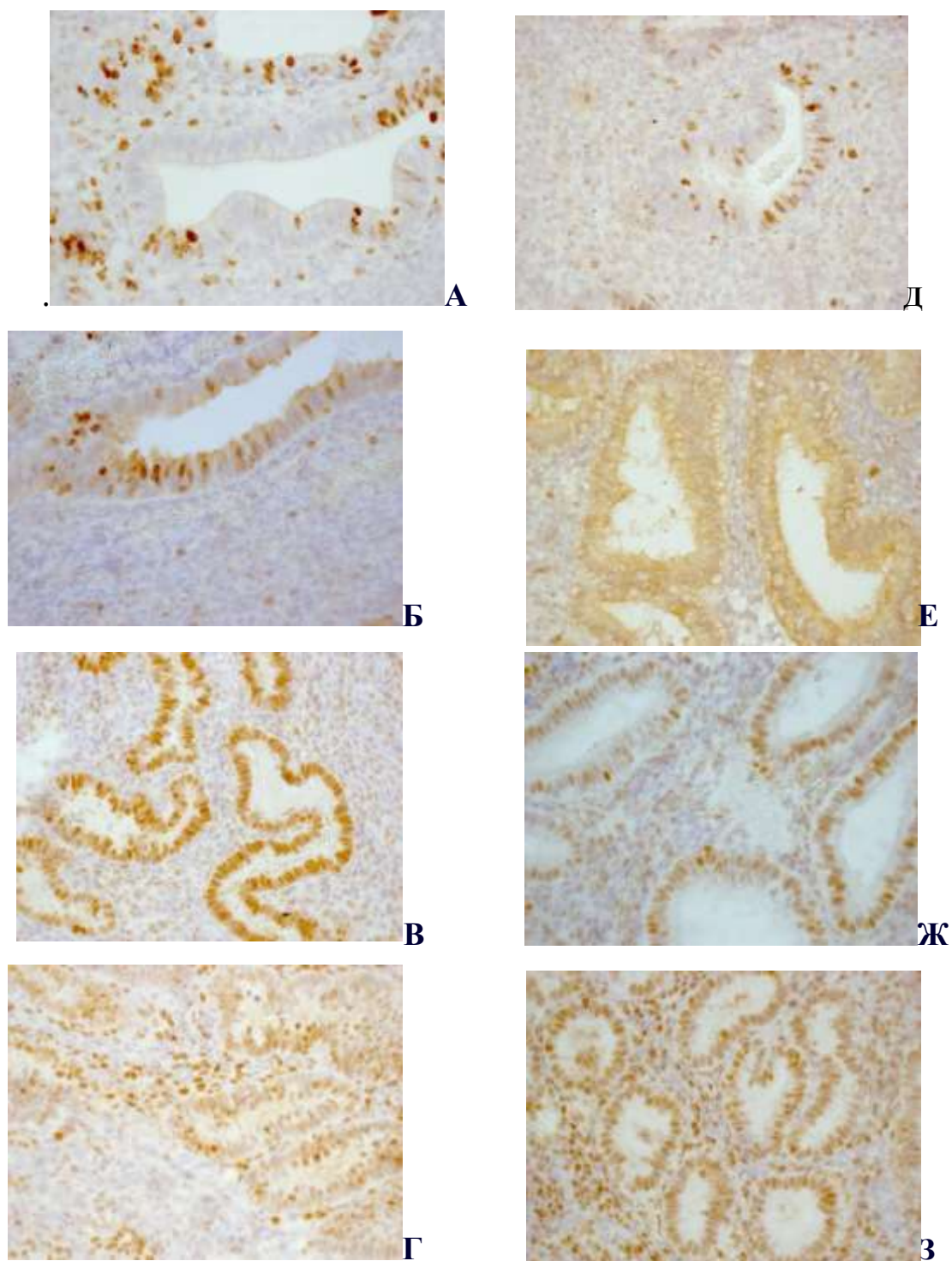


Рис. 6.3. Експресія Ki-67, сурвівін, ER- α и PGR при ПГЕ і після терапії (ІГХ імунопероксидазна реакція, $\times 400$): Експресія при ПГЕ: Ki-67 (А), сурвівін (Б), ER- α (В), PGR (Г); Експресія на фоні гормональної ремоделювання з секреторною трансформацією ендометрія: Ki-67 (Д), сурвівін (Е), ER- α (Ж), PGR (З).

секреції ($3,2 \pm 1,1\%$ і $3,4 \pm 1,1\%$) ($p < 0,05$). Суттєвих розбіжностей щодо рівня експресії Ki-67 у стромі ендометрія в стадії проліферації ($8,2 \pm 6,7\%$) та секреції ($7,6 \pm 1,8\%$) не виявлено ($p > 0,05$). (рис. 6.2 А): при секреторній трансформації в епітелії залоз в 3,3 раза, в стромі – в 4,8 разів ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в контрольних зразках стадії секреції рівень експресії Ki-67 був нижчим в залозистому компоненті, порівняно зі стромальним. При гормональній ремоделюванні із секреторною трансформацією спостерігалася зворотня реакція: у залозах ендометрія рівень експресії Ki-67 був вищим ($7,6 \pm 1,3\%$), а ніж в стромі.

При формуванні децидуоподібної реакції експресія Ki-67 в залозах зменшилася в 9,4 раза ($2,7 \pm 0,8\%$), у стромі в – 7,4 раза ($2,1 \pm 0,2\%$) ($p < 0,05$). При неповній відповіді на терапію рівень експресії Ki-67 відповідав такому при ПГЕ, що в середньому становив в епітелії $18,2 \pm 2,5\%$, а в стромі – $12,1 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$).

Експресія інгібітора апоптоза сурвівіна в епітелії залоз при ГПЕ становила $75,7 \pm 16,3\%$, в стромі – $36,4 \pm 14,8\%$. У фазі проліферації та секреції показники, відповідно склали – $77,5 \pm 21,2\%$, $32,5 \pm 15,6\%$ і $75,9 \pm 17,8\%$, $42,5 \pm 16,5\%$. Таким чином при досягненні секреторної трансформації ендометрія статистично значимого зниження експресії білка сурвівіна не виявлено. Експресія в залозах зменшилася лише в 1,2 раза (середній рівень $60 \pm 10\%$), у стромі – в 1,1 раза (середній рівень – $38 \pm 7,2\%$) ($p > 0,05$). При децидуоподібній реакції ендометрія експресія сурвівіна в залозах знизилася у 2 рази (середній рівень $37,2 \pm 4,5\%$) ($p < 0,05$), в стромі – в 1,5 раза ($24,2 \pm 11,4\%$) ($p > 0,05$). Рівень експресії сурвівіна в ендометрії пацієнток з неповною відповіддю на терапію відповідав рівням експресії при ПГЕ, в епітелії залоз становив $71,2 \pm 12,1\%$, в стромі – $39,3 \pm 11,6\%$ ($p > 0,05$). Результати дослідження дозволили дійти висновку щодо порівняння ефективності лікування ПГЕ – регрес наставав у 75%. Гормональна ремоделювання ендометрія характеризувалася, як секреторною трансформацією,

так і децидуоподібною реакцією, яка засвідчила більш виражену дію останньої при 6-ти місячному курсі лікування.

Нами виявлена залежність ступеня вираженості відповіді реакції ендометрія на комплексне гормональне лікування (секреторна трансформація або децидуоподібна реакція). Гормональна ремоделювання ендометрія відрізняється від секреторної фази незміненого ендометрія, про що свідчать ІГХ показники проліферативної активності, апоптозу та рецепторів статевих стероїдних гормонів.

Слід зазначити, що циклічний режим комплексного лікування опосередкований більш вираженою дією на строму ендометрія і менш вираженою дією на паренхіму, що відображається на показниках проліферативної активності та експресії PR. Суттєве зниження експресії ER- α і PR, зниження проліферативної активності (зменшення рівня експресії Ki-67), активацію апоптозу (зниження експресії сурвівіна), очевидно, можна розглядати як патофізіологічний механізм позитивної дії на ГПЕ.

Впродовж 3-х місяців комплексного лікування частота анормальних маткових кровотеч (АМК) в основній групі пацієнток знизилася з 81,4% до 13,6%, а через 6 міс.- до 8,6%. Частота дисменореї після лікування пацієнток основної групи відповідно зменшилася у I-A підгрупі з 34,9 до 16,4%; у I-B – з 41,7 до 11%; I-B- з 43,9 до 17,1% ($p > 0,05$). 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 - $54,8 \pm 2,9$ балів.

У результаті застосування комплексного лікування у пацієнток репродуктивного віку дозволило знизити кількість рецидивів ГПЕ у 1,92 рази, кількість випадків порушення менструального циклу - у 2,46 рази і підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року в 1,81 рази порівняно з традиційними методами терапії.

Матеріали даного розділу оприлюднені у наступних публікаціях:

1. 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.
2. 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.3-11.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Актуальність дослідження ГПЕ у пацієнок репродуктивного віку викликана порушеннями ОМЦ, аномальними матковими кровотечами, анемією, проблеми із виношуванням вагітності та високим ризиком злоякісної трансформації. Недостатнє обґрунтування патогенезу ГПЕ залишається причиною наукових розбіжностей і вимагає поглибленого вивчення ГПЕ у жінок репродуктивного віку, що послужило підґрунтям для проведення даного дослідження.

Проведене дослідження дозволило сформулювати основні чинники ризику виникнення ГПЕ щодо прогнозу і профілактики пухлинної патології ендометрія та обґрунтовано підійти до формування груп підвищеного онкологічного ризику і тактики лікувальння ГПЕ у жінок репродуктивного віку. Нами проаналізовано клінічноо-анамнестичні характеристики, функціональний стан ендокринної, імунної, рецепторної систем ендометрія, проведено оцінку цитогенетичних і молекулярно-біологічних показників, наявність мутації у відомих генах пацієнок, залежно від стану ендометрія. Запропонований нами алгоритм дослідження дозволив оптимізувати підходи до прогнозу і лікування пацієнок групи ризику щодо формування патології ендометрія шляхом обґрунтування системи розробки критеріїв ранньої діагностики ГПЕ.

Метою роботи була розробка патогенетично обґрунтованого підходу до формування груп підвищеного онкологічного ризику та лікувального супроводу ГПЕ у жінок репродуктивного віку на основі вивчення молекулярно - генетичних особливостей ендометрія. Для реалізації мети та завдань дослідження нами проведено обстеження 90 пацієнок репродуктивного віку з ГПЕ (основна група), які знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні Хмельницького міського перинатального центру за період з 2013 - 2015 р. Середній вік жінок склав $35,2 \pm 2,9$ роки.

З метою профілактики трансформації ГПЕ та ранньої діагностики ГПЕ всі пацієнтки з гістологічно верифікованою патологією ендометрія були поділені на три підгрупи. У I-A підгрупу дослідження увійшли 30 пацієнток із простою неатиповою ГПЕ, I-B групу склали 32 жінок із комплексною неатиповою ГПЕ і 28 пацієнток з атиповою ГПЕ були включені I-B підгрупу. У II контрольну групу увійшли 40 практично здорових жінок, які проходили обстеження для підготовки до екстракорпорального запліднення. Для порівняння окремих молекулярно - генетичних показників дослідження щодо прогнозу перебігу ГПЕ, нами обстежено третю (III) групу - 15 пацієнток з морфологічно верифікованою аденокарциномою ендометрія. У рамках обстеження жінок з ГПЕ враховували наявність або відсутність спадковості щодо онкопатології.

Проведено порівняльний аналіз основних показників специфічної і неспецифічної імунної відповіді з урахуванням наявності або відсутності спадкової онкологічної обтяженості. Визначені цитогенетичні особливості лейкоцитів крові жінок з ГПЕ залежно від наявності або відсутності спадкової онкологічної настороженості.

Аналіз ІГХ дослідження тканини ендометрія проведено відповідно до груп онкологічного ризику ГПЕ. У результаті аналізу генетичних змін у пацієнток з ГПЕ і передпухлинною трансформацією ендометрія вирішено основну задачу патогенетичного підходу до профілактики АКЕ - ранньої діагностики і особливостей перебігу ГПЕ, а також - до обґрунтування підходів оптимізації лікувальної тактики ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

Репродуктивний анамнез пацієнток основної групи дослідження показав, що ГПЕ у жінок основної групи виникала на тлі різноманітних порушень, починаючи зі становлення репродуктивної системи: менархе жінок основної групи встановилося у віці 11-13 років – у 76,6% осіб, на відміну від жінок контрольної групи - у 13-14 років - у 87,5% пацієнток. Регулярний МЦ до початку захворювання мав місце практично у всіх

здорових жінок, тоді як у 21 (23,3%) осіб основної групи спостерігали ПМЦ, починаючи з періоду менархе. Ювенільні маткові кровотечі мали місце у всіх пацієнток основної групи відповідно у підгрупах - 3 (3,3%), 8 (8,8%) та 9 (10%). Раннє настання менархе в основній групі мало місце у 25 (27,7%) жінок. У групі контролю - у 6 жінок (15%) випадків. ПМЦ у жінок основної групи представлені менометрорагією - у 69 пацієнток (76,6%). Гіперполіменореєю й альгоменореєю спостерігали у 66 (73,3%) жінок основної групи. Для порівняння - у групі жінок з аденокарциномою - гіперполіменорея виявлена в анамнезі у 7 (46,6%) жінок, тоді як у групі контролю – на дану скаргу вказували лише 4 (10%) пацієнтки.

На високу частоту виявлення травматизації слизової оболонки порожнини матки в анамнезі у пацієнток основної групи вказував аналіз репродуктивної функції пацієнток порівняно з практично здоровими: на тривалий період використання ВМС (більше 15 років) вказали 27 (30%) жінок основної групи і 3 (7,5%) пацієнтки у групі контролю, що має вагоме значення для ризику виникнення патології ендометрія.

Проведений аналіз чинників ризику виникнення ГПЕ і можливий їх вплив на виникнення патології слизової оболонки матки показав, що неоднозначного впливу на ендометрій мають інфекції, шкідливі звички і чинники, спадковість тощо.

Якісний і кількісний склад збудників ППСШ показав, що інфікування *Ch. Trachomatis* в анамнезі було виявлено у 20% жінок основної групи і у 7,5% хворих контрольної групи. У складі асоціацій у даної групи жінок найчастіше виявлялись гриби роду *Candida* (22,2%), уреаплазми (17,7%), мікоплазми (13,3%). Поєднання інфікування збудниками ППСШ та бактеріального вагінозу мало місце у 16 (17,7%) осіб основної групи. На роботу зі шкідливими речовинами вказали достовірні розбіжності у підгрупах пацієнток основної групи: 8 (8,8%), 6 (6,6%) і 9 (10%), при тому в I-B групі даний показник був вірогідно вищим, а в контрольній групі

вірогідно нижчим 5,0 % осіб. На перевагу вказували 47 (52,2%), 11 (27,5%) і 7 (46,6%) пацієнок першої, другої і третьої груп відповідно.

Особливості генеалогічного анамнезу пацієнок досліджуваних груп вказували на наявність онкологічних захворювань у родичів – у 17 (18,8%) хворих на просту ГПЕ без атипії, у- 19 (21,1%) жінок зі складною ГПЕ без атипії, у- 12 (13,3%) пацієнтки з ГПЕ з атипією та 13 (86,6%) осіб з РЕ. Зазначені показники вірогідно перевищили аналогічні у групі контролю, де на наявність онкологічних захворювань у родичів вказували лише 3 (7,5%) пацієнтки. При тому доброякісні пухлини репродуктивних органів по жіночій лінії виявлені - у 21 (23,3%) пацієнок I-ї і 8 (53,3%) – III-ї груп відповідно, вірогідно перевищивши аналогічний показник у групі контролю – 4(10%). Дослідження генетичного чинника спадковості ГПЕ засвідчили його ведучу роль у виникненні і розвитку пухлинних процесів ендометрія.

В результаті дослідження доведена участь імунокомпетентних клітин у запуску процесів проліферації, які супроводжують всі морфогенетичні процеси. З метою раннього доклінічного прогнозування трансформації доброякісної патології у злоякісну, або динамічного моніторингу щодо ефективності лікування ГПЕ нами поглиблено досліджена імунна система у даного контингенту пацієнок.

Імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові пацієнок з патологією ендометрія показало, що у 74% обстежених наявні різноманітні порушення імунограми, у контрольній групі відхилення від нормальних показників імунограми виявлені лише в 11% жінок. Серед основних порушень спостерігали: збільшення відносного вмісту природних кілерів; збільшення відносної кількості активованих Т-клітин; збільшення вмісту Т-супресорів/цитотоксичних клітин (Тс) і зниження відносного вмісту Т-хелперів (Тх), що супроводжувалося зниженням регуляторного індексу Тх/Тс; зміни відносного вмісту В-клітин. У обстежених жінок найчастіше виявляли підвищення відносного вмісту ПК у крові та активованих Т-клітин,

що несуть рецептор до інтерлейкіну -2: IL-2R α . Відстежувався взаємозв'язок між змінами окремих середніх показників клітинного імунітету і гістологічним типом трансформації ендометрія. У підгрупах жінок з ГПЕ також спостерігалось підвищення вмісту у крові ПК-клітин з помітним зниженням відносного вмісту Т-хелперів порівняно з контролем. Виявлені зміни нами розглядалися, як критерії онкологічного ризику при діагностичних обстеженнях. Дані порушення чітко відстежуються лише при аналізі середніх показників імунограми у групах пацієнток. Щодо прогнозу проблемним виявився аналіз індивідуальних показників, оскільки відхилення зазначених параметрів часто не виходили за межі фізіологічних коливань. Проте у більшості (74%) пацієнток з різними видами ГПЕ виявлені ті, або інші відхилення показників клітинного імунітету, які підтвердили роль імунологічних порушень у розвитку даної патології: підвищувався рівень ПК - до 30% пацієнток і у 23% пацієнток з АКЕ. Середній вміст ПК у групах пацієнток перевищував контрольні показники на 10-20% і становив 16% від загальної кількості лімфоцитів. Отриманий показник був вищим від середніх величин здорових жінок (8-14%), проте не виходив за межі норми (до 20%). Виявлено зниження середнього вмісту Т-хелперів у жінок з поєднаною доброякісною патологією ендометрія і в підгрупі пацієнток, хворих на АКЕ. Зважаючи, що зниження останніх послаблює резистентність організму, що, очевидно, було причиною розвитку пухлинного росту. Проте результати досліджень засвідчили недостатню інформативність одноразового імунофенотипування лімфоцитів крові через широкий діапазон фізіологічних показників.

Результати дослідження показали доцільність обстеження імунної системи у пацієнток з ГПЕ з метою раннього доклінічного прогнозування трансформації доброякісної передпухлинної патології у злоякісну, або для динамічного моніторингу стану імунної системи в процесі терапії.

Визначення ППР дозволив виявити групу пацієток з підвищеним ризиком пухлинного росту.

Порівняльний аналіз рівнів стероїдних і гіпофізарних гормонів у I фазу ОМЦ в досліджуваних групах показав, що рівень стероїдних і гіпофізарних гормонів пацієток досліджуваних груп у першу фазу ОМЦ достовірно не відрізнявся між групами за більшістю показників, за винятком більш високої концентрації ЛГ та ФСГ у I-B групі порівняно з I-Б групою ($p < 0,01$) та вмістом пролактину I-Б групи у порівнянні з I-А групою. Достовірні відмінності знайдені за показником вмісту ФСГ між I-А та I-Б групою та за показником ЛГ між I-Б та I-В групою. Порівняльним аналізом нами не виявлено тенденції до зміни концентрацій досліджуваних гормонів у сироватці крові. У другу фазу рівні ЛГ у сироватці крові достовірно не відрізнялися між групами, проте за атипової ГПЕ концентрація даного гормону була значимою. Достовірні відмінності знайдені за показниками вмісту ФСГ та Пг практично за всіма групами порівняння. У I-В групі вміст ФСГ був достовірно вищим ($p < 0,01$) ніж у I-Б групі та достовірно нижчим ніж у та I-А групі, між I-А та I-Б групою достовірні відмінності за даним показником були відсутні за наявності достовірних розбіжностей між I-В та відповідно I-А та I-Б групою (відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,05$). Вміст Пг у крові пацієток I-В групи був достовірно нижчим ніж у I-Б групі, але не мав суттєвих відмінностей у порівнянні з I-А групою.

Достовірні розбіжності виявлені між рівнем Пг у крові пацієток, хворих I-В групи з атиповою ГПЕ та хворих I-А та I-Б групи: рівень Пг у пацієток з атиповою ГПЕ у другу фазу ОМЦ був вищим за такий у пацієток інших груп, а найнищі показники вмісту Пг отриманні у пацієток з РЕ. Рівні тестостерону достовірно не відрізнялися у пацієток досліджуваних груп.

У процесі дослідження привертало увагу зростання значень дисперсії за показником вмісту Пг у сироватці крові пацієток з атиповою ГПЕ, що

засвідчило значну варіабельність даних у вибірці та її гетерогенність, що можна пояснити наявністю дизрегуляторних порушень при ГПЕ та необхідності додаткових досліджень, в т. ч. адаптаційних властивостей організму.

Розбіжності за рівнем гормонів у першу фазу ОМЦ не зберігалися у другій фазі, а зміни відповідних показників протягом циклу не носили вираженого характеру, що вимагало визначення гормональних показників у динаміці і показало, що аналіз лише гормонального стану пацієнток є недостатнім для прогнозування або прогресування різних видів ГПЕ у пухлинний процес.

Результати дослідження показали роль ендокринної системи, як чинника, що впливає на резистентність організму до пухлинного росту. Встановлено, що концентрація Т3 у сироватці крові пацієнток перебувала у прямій кореляції з коефіцієнтом ІПР ($r=0,29$, $p<0,05$). Аналіз результатів дослідження вказав на достовірно вищу концентрацію ТТГ у сироватці крові пацієнток основної групи. За результатами кореляційного аналізу, рівень Т3 корелював з відносним вмістом ПК ($r=0,36$, $p<0,05$), а рівень ТТГ корелював із вмістом Т-клітин ($r=0,31$, $p<0,05$), оскільки ПК і Т-клітини є основними учасниками клітинного протипухлинного імунітету.

Урахування спадкового чинника надало досліджуваній проблемі нового теоретичного і практичного спрямування, що дозволило поглиблено оцінити особливості організму і вибрати оптимальний план лікування пацієнток з ГПЕ. При клініко-генеалогічному обстеженні особливу увагу звертали на ендокринні, пухлинні, та серцево-судинні захворювання і можливий контакт пробанда з мутагенами різного характеру. Клініко-генеалогічні критерії дозволили відрізнити спадкові форми пухлин від спорадичних: більше двох осіб, уражених пухлинами в родині; вертикальний вид родоводу (наявність хворих у кількох наступних поколіннях за аутосомно-домінантним типом успадкування); підвищена частота первинно-

множинних злоякісних новоутворень різних анатомічних локалізацій в родинях, в т.ч. білатеральне ураження парних органів; молодий вік членів родини (39-42 роки). У результаті аналізу родоводу пацієнток з ГПЕ і АКЕ виявлено 28 пацієнток з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології. Найчастіше зустрічали рак шлунку (19,3%), матки (15,8%) і молочної залози (15,6%). Нерідко траплявся рак печінки (8,8%), підшлункової залози (7%), легень (7%) і пухлини головного мозку (7%). Значно рідше в родоводах пацієнток з ГПЕ спостерігали рак кишечника (3,5%), пухлини нирок (3,5%) та іншу онкопатологію: рак крові, щелепи, шкіри, шийки матки, пухлини яєчників тощо. З порушеним гормональним фоном у пацієнток з екстрагенітальною патологією (ожиріння, діабет і гіпертонічна хвороба) підвищувався рівень естрогенів у сироватці крові, які володіють мітогенним і мутагенним ефектом. Таким чином, у пацієнток з обтяженим родинним онкоанамнезом спостерігали декілька чинників, які у поєднанні можуть індукувати порушення репродуктивної функції.

Так частота мастопатії в обох підгрупах пацієнток суттєво не відрізнялася (22,7% і 31,5%). Відсутні розбіжності у групах щодо частоти міоми матки у пацієнток, відповідно 90,9% і 77,7%, порівняно з контролем (16,6%). Кісти яєчників часто зустрічалися в анамнезі пацієнток обох груп з пухлинною патологією ендометрія (36,4% і 25,9%), а у контрольній групі частота даної патології складала 10%. У жінок зі СПКЯ часто спостерігали підвищений рівень андрогенів у крові, що пов'язували із підвищеним ризиком розвитку АКЕ. При дослідженні родоводів пацієнток з ГПЕ виявлено вертикальний тип успадковування. Вказані ознаки характеризують аутосомно-домінантний тип успадковування. Пацієнтки з обтяженим родинним онкоанамнезом частіше контактували з мутагенами, ніж пацієнтки без обтяженого родинного онкоанамнезу, у них частіше спостерігалися порушення репродуктивної функції, ніж у пацієнток без обтяженого сімейного анамнезу. В обох групах спостерігали зростання частоти

екстрагенітальної та гінекологічної патології в обох групах порівняно з контрольною групою, що вимагало індивідуального підходу до профілактики та лікування ГПЕ з урахуванням онкологічної обтяженості спадкового анамнезу пацієнток за рахунок виділення груп генетичного ризику.

Урахування генетичних чинників і застосування цитодіагностики у обстеженні пацієнток з ГПЕ мало вагоме значення щодо прогнозу, профілактики і лікування останньої, а також прогнозування виникнення АКЕ на ранніх етапах її розвитку. Цитогенетичний аналіз хромосом лімфоцитів крові у жінок з ГПЕ порівняли з такими у пацієнток з підозрою на АКЕ. Визначено початкові стадії експресії мутантних генів і фрагільні (крихкі) ділянки хромосом, які можуть вказувати на ранні стадії онкологічної трансформації ГПЕ. У результаті дослідження встановлено, що у фрагільних ділянках хромосом найчастіше ініціюються перебудови хромосом, які в подальшому призводять до хромосомної нестабільності.

Залозиста ГПЕ найчастіше виникала на тлі підвищеного рівня естрогенів у тканинах, що може сприяти канцерогенезу через ушкодження ДНК і стимуляцію проліферації. На такому тлі переважно розвивалася ГПЕ без атипії.

Нами спостерігалася індивідуальна варіабельність кількості аберантних метафаз у жінок з ГПЕ. У групі пацієнток із залозистою ГПЕ рівень спонтанних хромосомних аберацій лімфоцитів периферичної крові склав $7,1 \pm 2,5\%$, а у групах з атиповою ГПЕ і АКЕ відповідно склав $29,9 \pm 4,1\%$ та $37,3 \pm 5,0\%$. Такі міжгрупові розбіжності виявлялися при залозистій ГПЕ через гіперестрогенемію та ушкодження ДНК. Але так званий «мутаторний фенотип», асоційований з мікросателітною нестабільністю і каскадом мутацій у генах, що контролюють клітинний цикл (*ras*, *PTEN*, *p53* та ін.), переважно виникав за атипової гіперплазії.

Суттєве підвищення рівня спонтанних хромосомних аберацій при атиповій ГПЕ та АКЕ відбувалося за рахунок аберацій хромосомного типу та

аномалій каріотипу (анеуплоїдії та поліплоїдії). Крім того, хромосомна нестабільність лімфоцитів периферичної крові може бути наслідком впливу токсичної дії речовин, або імунодепресивного стану, при якому імунна система не реагує на мутантні клітини.

Серед аберацій хроматидного типу найчастіше траплялися хроматидні розриви та ахроматинові дефекти. Аберації хромосомного типу містили в собі дицентрики, парні ацентричні фрагменти і делеції. Клітини з аномаліями каріотипу у жінок з АКЕ містили анеуплоїдні та тетраплоїдні клітини. Анеуплоїдні клітини переважно представлені метафазами з каріотипом від 45 до 48 хромосом і містили чисельні маркерні хромосоми. Одночасно зустрічалися клітини з аномаліями каріотипу та з абераціями хромосом.

Порівнявши результати досліджень, ми дійшли висновку, що у пацієток з патологією ендометрія з обтяженим родинним анамнезом щодо онкопатології частіше зустрічалися аберації хроматидного типу ($1,46 \pm 0,3\%$; $4,5 \pm 1,7\%$; $6,5 \pm 2,0\%$), ніж у пацієток з патологією ендометрія без обтяженого сімейного анамнезу щодо онкопатології ($1,6 \pm 0,5\%$; $1,7 \pm 0,7\%$; $2,4 \pm 0,6\%$).

Результати цитогенетичного дослідження пацієток з обтяженим онкоанамнезом і без такого збігалися з даними анамнезу обстежених пацієток щодо контакту з мутагенами у групі пацієток з обтяженим родинним онкоанамнезом. У групі пацієток з обтяженим родинним онкоанамнезом спостерігається кореляція наявності контакту з мутагенними чинниками і підвищеним рівнем аберацій хроматидного типу порівняно з групою пацієток без обтяженого сімейного онкоанамнезу і контрольною групою. Звертали на себе увагу розбіжності щодо частоти спонтанних хромосомних аберацій у пацієток з різними гістологічними діагнозами. У пацієток із простою неатиповою ГПЕ частота хромосомних аберацій становила $7,1 \pm 2,5\%$ (у групі без обтяженого сімейного онкоанамнезу) і $19,5 \pm 2,0\%$ (у групі з обтяженим сімейним онкоанамнезом). За атипової гіперплазії даний показник складав $29,9 \pm 4,1\%$ і $29,1 \pm 6,5\%$ у відповідних

групах. При АКЕ спонтанний рівень хромосомних аберацій сягав $37,3 \pm 5,0\%$ і $36,4 \pm 6,1\%$, відповідно.

Своєчасне медико-генетичне консультування і профілактичне обстеження членів родин на етапі виникнення ГПЕ у пацієнтки дозволило спрогнозувати передпухлинну патологію ендометрія на ранніх стадіях його розвитку за допомогою визначення фрагільних ділянок хромосом у пацієнток з гіперпазією ендометрія. У процесі дослідження найменшу кількість фрагільних сайтів хромосом нами виявлено у пацієнток із залозистою ГПЕ з обтяженим родинним анамнезом і без нього. У здорових жінок фрагільних сайтів не спостерігали. За атипової ГПЕ кількість фрагільних сайтів зростала у декілька разів. В однієї пацієнтки виявляли від п'яти до десяти крихких сайтів у різних хромосомах. Значна кількість фрагільних сайтів співпадала, або знаходилася поблизу онкогенів і протоонкогенів, які беруть участь у виникненні, прогресуванні раку ендометрія, або сприяють його появі.

Проведені дослідження показали, що спадкова обтяженість щодо екстрагенітальної патології може відігравати суттєву роль у розвитку естроген-залежного РЕ і має вагоме значення для профілактики і лікування РЕ на ранніх етапах його розвитку. Результати дослідження дали можливість припустити, що частина обстежених може мати гермінальні мутації в генах репарації (*MSH6/GTBP*, *MSH2*, *RAD1*, *PMS1*).

Звертає на себе увагу ретроспективний анамнез пацієнток щодо частоти спонтанних викиднів і безплідності. У групі пацієнток з патологією ендометрія з обтяженим сімейним онкоанамнезом частота спонтанних викиднів і безплідності була вищою відповідно $13,6\%$ і $9,0\%$ проти $3,7\%$ і $3,2\%$; та $3,3\%$ і $3,3\%$ осіб, ніж у групі пацієнток без обтяженого сімейного онкоанамнезу та у контрольній групі. У групі пацієнток з ГПЕ, що мають обтяжений онкоанамнез практично половина ($45,5\%$) обстежених мала контакт мутагенами, які у переважній більшості є канцерогенами.

Візуальне дослідження стану порожнини матки та ендометрія за допомогою гістероскопії сприяло покращенню діагностики їх патологічних станів, що дозволило вибрати єдино правильну подальшу лікувальну тактику ГПЕ. Залежно від гістероскопічної картини ГПЕ проводили біопсію, або вишкрібання слизової ендометрія, матеріал підлягав цитологічному і гістологічному дослідженню. При багатофакторній патології слизової матки дослідженню піддавали декілька біоптатів, отриманих із різних патологічних ділянок.

Оцінку молекулярно-біологічних особливостей морфотипів ГПЕ методом ІГХ визначали експресію маркерів проліферації (Ki-67) і апоптозу (сурвівін), а також рецепторів статевих стероїдних гормонів (*ER-α* і *PR*). Експресія Ki-67 в залозах ендометрія 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, а ніж в ендометрії у фазі секреції ($p < 0,05$). ГПЕ без атипії характеризувалася низькою експресією Ki-67, з достовірним зростанням експресії при атипових змінах ендометрія. При АКЕ рівень експресії практично відповідав показникам ендометрія у стадії проліферації.

Рівень експресії Ki-67 зростав у стромі та в епітелії залоз від простої неатипової ГПЕ до АКЕ. У проліферативній фазі індекс проліферативної активності в епітелії ендометрія в середньому склав $73,5 \pm 11,8\%$, в стромі – $8,2 \pm 6,7\%$. У фазу секреції рівень експресії Ki-67 в залозах ендометрія – $3,4\%$, у стромі – $7,6\%$.

У зразках атипової ГПЕ тенденція до підвищення клітинної проліферації зберігалася, рівень експресії білка Ki-67 в залозах склав $42,8 \pm 13,8\%$ ($p < 0,05$), що достовірно вище, а ніж при ППЕ ($p < 0,05$), в стромі ендометрія рівень експресії склав $21,2 \pm 9,1\%$ ($p > 0,05$). При комплексній неатиповій ГПЕ достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

Рівень експресії білка Ki-67 при АКЕ був високим серед гіпер- та неопластичних змін ендометрія, в залозах він складав $59,9 \pm 10,1\%$, в стромі –

30,7±18,4%. Вказані показники були достовірно вищими, а ніж при простій і комплексній неатиповій і атиповій ГПЕ ($p<0,05$). Найнижча експресія спостерігалася при простій неатиповій ГПЕ у залозах та (24,3%) і в стромі (18,2%) ендометрія. Найвища - в залозах ендометрія у фазі проліферації і АКЕ, відповідно – у 73,5% и 59,9% випадків. У стромі - найвища експресія спостерігалася при РЕ- (30,7%).

В результаті ІГХ аналізу виявлено, що при простій неатиповій ГПЕ експресія Ki-67 в 53,4% випадків (8 із 15) була низькою ($<20\%$), в 33,3% (5 із 15) – помірною (21-50%) і в 13,3% (2 із 15) – висока ($>50\%$). Аналіз зразків комплексної неатипової ГПЕ підтвердив гетерогенність експресії Ki-67. Низька експресія данного маркера виявлена в 46,7% випадків (7 із 15), помірна – в 33,3% (5 із 15), висока - в 20% (3 із 15). У двох пацієнток високий рівень експресії Ki-67 супроводився рецидивуючим характером ГПЕ зі значною кількістю (до 5) діагностичних вишкрібань та надлишковою масою тіла у репродуктивному віці.

У групі пацієнток з атиповою ГПЕ виявлено, що у більшості випадків (62,5% (5 із 8) рівень експресії Ki-67 був помірним, в 37,5% (3 із 8) випадків – високий, зразків з низьким рівнем експресії не траплялося. Три пацієнтки з атиповою ГПЕ і високим рівнем експресії репродуктивного віку з нереалізованою генеративною функцією. При РЕ у більшості виявлялася висока експресія маркера проліферації Ki-67, практично у кожному п'ятому випадку – помірна і низька.

У фазу проліферації і секреції при простій неатиповій ГПЕ виявлена відносно низька експресія сурвівіна у залозах ендометрія і в стромі. При комплексній неатиповій ГПЕ спостерігалася тенденція до підвищення експресії сурвівіна, проте достовірних відмінностей не виявлено ($p>0,05$). При атиповій ГПЕ та РЕ спостерігалася значне підвищення інгібітора апоптозу в залозах і стромі, порівняно з незмінним ендометрієм і простою неатиповою ГПЕ ($p<0,05$). При ГПЕ без атипії у порівнянні з незмінним ендометрієм спостерігалася тенденція до підвищення експресії сурвівіна при

ПГПЕ рівень експресії в залозах склав $77,6 \pm 7,1\%$, в стромі - $39 \pm 4,3\%$, при комплексній ГПЕ - $87,6 \pm 6,2\%$ і $46 \pm 9,7\%$, відповідно.

Виявлено, що рівень експресії Пг рецепторів в ендометрії пацієнток із простою неатиповою гіперплазією є досить високим ($124 \pm 9,64$ у.о.), хоча спостерігався незначний ефект мозаїцизму, тобто не у всіх залозах спостерігалася експресія рецепторів, а інтенсивність забарвлення була неоднаковою. Відношення експресії ER/PR в ендометрії у хворих на залозисту ГПЕ склало 1,3. Рівень експресії PR рецепторів ендометрія склав у середньому 124 у.о.

Ендометрій пацієнток із комплексною неатиповою гіперплазією (І-Б група) характеризувався менш вираженою інтенсивністю ER-позитивної реакції як у ядрах епітелію залоз і у ядрах стромальних клітин ендометрія. Відзначався ефект мозаїцизму, не всі клітини зберегли однаковий рівень експресії рецепторів, причому рівень експресії ER у стромі був вірогідно нижчим за такий при простій неатиповій гіперплазії ($67 \pm 12,5$ і $110 \pm 15,1$ відповідно). Інтенсивність експресії (кількість клітин, що несуть рецептори, помножена на інтенсивність забарвлення) була значно нижчою в ендометрії при комплексній ГПЕ порівняно з нормальним ендометрієм та із простою неатиповою ГПЕ. Рівень експресії PR при комплексній гіперплазії порівняно з нормальним ендометрієм був дещо нижчим ($97,4 \pm 18,9$ і $125,1 \pm 9,6$) відповідно, а порівняно з атиповим ендометрієм - істотно нижчим ($94,1 \pm 7,1$).

Вище зазначена динаміка змін спостерігалася і у стромі. Слід зазначити, що інтенсивність фарбування при комплексній гіперплазії на відміну від нормального ендометрія була неоднорідною і коливалася від 1 до 3, з перевагою рівня інтенсивності 1, що було характерно для обох видів рецепторів. Співвідношення між ER/PR в ендометрії при залозисто-кістозній гіперплазії складало 0,63, а експресія в середньому складала для ER 59,1 і PR 93,6.

Атипова ГПЕ відрізнялася більш низькою експресією ER і PR, а коефіцієнт ER/PR склав 1,25. Слід зазначити низьку експресію PR у стромі і низьку активність в залозах при РЕ порівняно з нормальним ендометрієм та ендометрієм при залозистій гіперплазії. PR виявлялися лише в окремих залозах і не у всіх клітинах, а інтенсивність забарвлення була низькою.

Експресія ER була мозаїчною, інтенсивність забарвлення була різною – від слабо інтенсивної до більш інтенсивної і вірогідно нижчою порівняно з контролем і простою гіперплазією. Інтенсивність ER в ендометрії при атипії була також нижчою порівняно із комплексною гіперплазією, але не вірогідно ($40,9 \pm 13,3$ і $59,1 \pm 15,1$).

Таким чином, рівень експресії PR і ER при атиповій гіперплазії був вірогідно нижчим, ніж при залозистій і залозисто-кістозній гіперплазії, що може бути пов'язано як з генетичними, так і з епігенетичними змінами у внутрішньоклітинній регуляції функції ендометрія. Нами були виявлені мутації у промоторних ділянках генів естрогенових рецепторів при атипії і РЕ, що може позначатися на експресії рецепторів.

Щільність рецепторів статевих стероїдів при АКЕ була значно нижчою, ніж при ГПЕ. У випадку АКЕ виявлена відсутність експресії ER у 80% випадків, PR – у 60% випадків. За АКЕ, що експресує обидва рецептори, щільність естрогенових рецепторів була значно нижчою. Щільність PR була вірогідно нижчою в ендометрії при АКЕ порівняно з різними формами гіперплазій ендометрія – простій і комплексній неатиповій ГПЕ. Експресія ER при РЕ була вірогідно нижчою порівняно з атиповою ГПЕ. Зниження щільності експресії було пов'язане зі зниженням кількості клітин, які містять рецептори і за рахунок зниження інтенсивності забарвлення. Відношення ER/ER було вищим при АКЕ, ніж при ГПЕ і склало 1,6.

Оцінку результатів запропонованого комплексного лікування ГПЕ проводили за результатами визначення основних гормональних показників, що характеризують функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи

жінок через три- і шість місяців після застосування терапії. При тому, середні рівні ЛГ и ФСГ на фоні терапії достовірно не змінилися у порівнянні з вихідними даними ($p>0,05$), проте прослідковувалася тенденція до зниження ЛГ. На фоні застосування комплексного лікування рівні пролактину та тестостерону достовірно не змінилися ($p>0,05$).

Зважаючи, що на початку терапії у 42 (46,6%) осіб мала місце надлишкова маса, нами рекомендовано зниження ваги шляхом збалансування харчування, фізичних навантажень і здорового способу життя. Виявлено зростання маси тіла від 1 до 3,2 кг (в середньому $2,3 \pm 0,4$ кг) впродовж двох місяців терапії у 16 (17,7%). Через 3 міс. після комплексного лікування ГПЕ 11(12,2%) жінок знизили масу тіла в середньому на $2,6 \pm 0,3$ кг. Через 6 міс. – 17 (18,9%) осіб знизили масу тіла на $1,9 \pm 0,1$ кг. Відповідно зменшилися скарги на набряки, нагрубання молочних залоз, підвищення артеріального тиску через 3 міс.- у 16 (17,7%) і через 6 міс. – у 21(23,3%) осіб. У 9 (10%) жінок через два цикли виник рецидив, у чотирьох (4,4%) – через три місяці і у шести (6,6%)- через 6 місяців спостереження.

Заслуговував на увагу достатньо високий середній рівень Е у пацієнток з ПГЕ, який перевищував значення у кожної третьої пацієнтки і через три місяці терапії достовірно знизився. Тенденція до нормалізації високих значень Е зберігалася до завершення курсу терапії.

Проведений кореляційний аналіз з рівнем Е в сироватці крові показав, що за відсутності дозрівання фолікулів в яєчниках рівень Е коливався у межах норми. До початку терапії гіперестрогенія виявлена у 16 (17,7%) пацієнток, у 9 (10%) осіб вона поєднувалася з функціональними змінами в яєчниках.

Порівняльна оцінка гормональних показників у пацієнток з ПГЕ показала, що на початку і по завершенні курсу комплексної терапії через 3 і 6 міс. Спостерігалася тенденція до зниження ФСГ і Пг. Не виявлено суттєвих розбіжностей у концентрації тестостерону і пролактину ($p>0,05$), за винятком вмісту Е2 у другу фазу ОМЦ ($p<0,05$).

Через 3 місяці від початку лікування показники УЗД зменшилися до $6,7 \pm 0,8$ мм і $6,1 \pm 0,3$ мм ($p > 0,05$) відповідно, а по завершенні терапії відповідно склали $5,4 \pm 0,6$ мм і $4,7 \pm 0,3$ мм ($p > 0,05$). На фоні комплексної терапії середній об'єм матки не зазнав істотних змін ($p > 0,05$). Оцінка впливу лікування на розмір міоматозних вузлів і їх кількість показала, що через 6 місяців після проведеної терапії спостерегалася тенденція до ремоделювання ендометрія і відновлення ОМЦ. Діаметр домінантного міоматозного вузла не зазнавав суттєвих змін у 3 (3,3%) пацієнток через 3 місяці і у 7 (14,2%) – через 6 місяців лікування, відповідно у 1 (1,1%) і 2 (2,2%) міоматозний вузол збільшився у розмірах від 8 до 10 мм.

Комплексне лікування незалежно від схеми циклічного застосування не впливає на андрогенний та анаболічний ефекти, про що свідчить відсутність динаміки рівнів Т і ТСГ. Терапія суттєво не впливала на основні гормональні зміни, які характеризують функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи, за виключенням зниження рівня Е2, який в більшій мірі визначався наявністю функціональних кіст в яєчниках. При шестимісячному курсі терапії МП не спостерігали динаміки росту міоматозних вузлів.

Шляхом гістологічного дослідження зразків тканин ендометрія проведено оцінку ефективності комплексної терапії на стан ендометрія через 6 міс. Застосування. Морфологічним критерієм ефективної дії лікування на ендометрій вважали відсутність ознак ПГЕ, наявність секреторної трансформації або децидуоподібної реакції.

Результати дослідження показали, що застосування комплексної терапії у 27 (30%) пацієнток призвело до регресу ПГЕ ($p > 0,05$). Виявлена статистично достовірною різниця у порівнянні з пацієнтками І-В підгрупи ($p < 0,05$). У 17 (18,8%) осіб після третього- і у 2 (2,2%) після шостого місяця лікування ($p > 0,05$) зміни ендометрія характеризувалися ремоделюванням за секреторним типом з формуванням залоз, вистелених однорядним епітелієм з круглими, невеликих розмірів ядрами і незначною цитоплазмою. У 10 (11,1%) пацієнток І-А групи і у 9 (10%) І-Б групи ($p = 0,02$) лікування

супроводжувалося ремоделюванням ендометрія за децидуальним типом з гіперплазією стромального компонента і вираженими предецидуальними змінами. В окремих випадках спостерігали децидуоподібну реакцію з більшістю стромальних клітин, з масивною еозинофільною цитоплазмою і інфільтрацією лімфоцитами. В окремих зразках ендометрія спостерігали перебудову судин з гіперплазією гладком'язевих і гіпертрофією ендотеліальних клітин, які сприяли потовщенню стінок судин.

Після шести місяців терапії у 25% випадків в I-B підгрупі збереглися ділянки ПГЕ ($p > 0,05$), повної фективності лікування в 11 випадках не досягнуто. У зв'язку з чим проведено аналіз клініко-анамнестичних даних пацієнток, які не відповіли повним регресом ГПЕ на гормонотерапію. Останні знаходилися в пізньому репродуктивному віці, 5 (5,5%) із них мали надлишкову масу тіла. У 9 (10%) випадках ПГЕ поєднувалася з міомою матки або аденоміозом. У 8 (8,8%) осіб ПГЕ мала рецидивуючий перебіг, незважаючи на проведену гормонотерапію.

При гормональній ремоделюванні із секреторною трансформацією рівень експресії Ki-67 був вищим ($7,6 \pm 1,3\%$), а ніж в стромі ($3,2 \pm 1,1\%$). При формуванні децидуоподібної реакції експресія Ki-67 в залозах зменшилася в 9,4 рази ($2,7 \pm 0,8\%$), у стромі в – 7,4 рази ($2,1 \pm 0,2\%$) ($p < 0,05$). При неповній відповіді на терапію рівень експресії Ki-67 відповідав такому при ПГЕ, що в середньому становив в епітелії $18,2 \pm 2,5\%$, а в стромі – $12,1 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$).

При досягненні секреторної трансформації ендометрія статистично значимого зниження експресії білка сурвівіна не виявлено. Експресія в залозах зменшилась лише в 1,2 рази (середній рівень $60 \pm 10\%$), в стромі – в 1,1 рази (середній рівень – $38 \pm 7,2\%$) ($p > 0,05$). При децидуоподібній реакції ендометрія експресія сурвівіна в залозах знизилася у 2 рази (середній рівень $37,2 \pm 4,5\%$) ($p < 0,05$), в стромі – в 1,5 рази ($24,2 \pm 11,4\%$) ($p > 0,05$). Рівень експресії сурвівіна в ендометрії пацієнток з неповною відповіддю на терапію відповідав рівням експресії при ПГЕ, в епітелії залоз становив $71,2 \pm 12,1\%$, в стромі – $39,3 \pm 11,6\%$ ($p > 0,05$).

Загалом через 3 міс. частота аномальних маткових кровотеч (АМК) в основній групі пацієнток знизилася з 81,4% до 13,6%, а через 6 міс.- до 8,6%. Частота дисменореї після лікування відповідно зменшилася у I-A підгрупі з 34,9 до 16,4%; у I-B – з 41,7 до 11%; I-B- з 43,9 до 17,1% ($p > 0,05$). 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 - $54,8 \pm 2,9$ балів.

Результати дослідження дозволили дійти висновку щодо ефективності лікування ПГЕ – регрес наставав у 75%. Гормональна ремоделювання ендометрія характеризувалася, як секреторною трансформацією, так і децидуоподібною реакцією, яка засвідчила високу ефективність при 6-ти місячному курсі лікування. Нами виявлена залежність ступеня вираженості відповіді реакції ендометрія на комплексне гормональне лікування (секреторна трансформація або децидуоподібна реакція). Слід зазначити, що циклічний режим лікування опосередкований більш вираженою дією на строму ендометрія і менш вираженою дією на паренхіму, що відображалось на показниках проліферативної активності та експресії PR. Суттєве зниження експресії ER- α і PGR, зниження проліферативної активності (зменшення рівня експресії Ki-67), активацію апоптозу (зниження експресії сурвівіна) можна розглядати як патофізіологічний механізм дії на ГПЕ.

Застосування комплексного лікування у пацієнток основної групи дозволило знизити кількість рецидивів ГПЕ у 1,92 рази, кількість випадків порушення менструального циклу - у 2,46 рази і підвищити кількість запланованих вагітностей протягом року в 1,81 рази порівняно з традиційними методами терапії.

ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний аналіз 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 неатипова гіперплазія дифузного характеру, яка в кожному п'ятому випадку трансформується у комплексну, а у кожної десятої 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 нижчим за 3; 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 значими 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 апоптоза *BIRC5* ($97,6 \pm 4,1\%$), індексом природньої резистентності (ІПР) 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 родинного анамнезу, при тому у пацієнток без сімейної історії раку мутацій майже не спостерігається ($1,7 \pm 0,7\%$). За наявності клітинної атипії та аденокарциноми ендометрію зазначені хромосомні перебудови сягають високого рівня у жінок з наявністю пухлинної патології у родичів ($36,4 \pm 6,1\%$) 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.

6. 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 прогестеронових рецепторів.

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, у родичів яких виявляли первинно-множинні пухлини (в т.ч. репродуктивної системи); пацієнтки 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, 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 по одному суппозиторию на добу 500 тис. МО ректально, курсом лікування 14 днів впродовж 3-6 міс.

4. Профілактичне лікування рецидиву гіперплазії ендометрія у пацієнток основної групи слід проводити залежно від гістіотипу гіперплазії ендометрія 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев Р.Я. Роль доплерівських вимірювань у відвідних маткових венах у діагностиці пухлин ендометрія / Р. Я. Абдуллаев, С. А. Поздняков // Укр. радіол. Журнал. - 2010. – Т. 18, № 2.- С.151-153.
2. Адамян Л.В. Репродуктивные аспекты онкогинекологических заболеваний (обзор литературы) / Л.В. Адамян, В.Б. Носов // Проблемы репродукции. - 2009. - № 3.- С. 9-14.
3. Адамян Л.В. Роль лапароскопии в диагностике, хирургическом лечении и мониторинге онкогинекологической патологии / Л. В. Адамян, А. В. Козаченко // Медицинская кафедра. – 2004. – № 2. – С. 122-128.
4. Адамян Л.В. Гиперплазия эндометрия: принципы хирургического и гормонального лечения / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве.- М., 2002.- 413с.
5. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. - Т.3: Неоперативна гінекологія / К.: ВСВ «Медицина», 2014.-С. 502- 526.
6. Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / В. К. Боженко [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 4. – С. 72-75.
7. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю. Ю. Табакман [и др.] // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 54-56.
8. Андреева Е. Н. Патогенетические аспекты развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин с метаболическим синдромом в период менопаузы / Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян, И. И. Макарова // Проблемы репродукции. – 2009. – № 2. – С. 62-66.

9. Артемчук Н.В. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением / Н.В. Артемчук// Акушерство и гинекология. – 2010. - №5. – С. 69-71.
10. Асатурова А.В. Современные подходы к диагностике гиперпластических процессов эндометрия на основе молекулярно-биологических исследований : дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02: / А. В. Асатурова. – М., 2011. – 106 с.
11. Базюта Л.З. Роль спадковості у пацієнток з гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Збірник матер. міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»(м. Дніпропетровськ, 15-16 травня 2015р.) - Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015.- С.30- 35.
12. Базюта Л.З. Діагностика порушень клітинного імунітету у жінок із гіперплазією ендометрія / Л.З. Базюта // Бук. мед. вісник - 2015.- Т.19, № 3 (75).- С.7-10.
13. Базюта Л.З. Діагностика гормональних порушень при патології ендометрія / Л.З. Базюта, С.П. Польова // Клін. та експериментальна патологія - 2015.- Т.14,№ 2 (52).- С.6-9.
14. Бантыш Б. Б. Иммуноморфологические особенности эпителиально-стромальных взаимоотношений при железистой гиперплазии эндометрия : дис. ...канд. мед. наук: 14.03.02 - Б. Б. Бантыш. – М., 2011. – 95 с.
15. Биштави А.Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии /А.Х. Биштави, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман // Пробл. репродукции. – 2010. - № 6. – С. 52-58.
16. Быковская О. В. Принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции у больных репродуктивного периода с рецидивирующими дисфункциональными маточными кровотечениями : автореф.дис. ... канд. мед. наук / О. В. Быковская. – М., 2005. - 24 с.

17. Вдовиченко Ю. П. Можливості гормональної контрацепції у жінок з метаболічним синдромом / Вдовиченко Ю. П., Вороненко Н. Ю. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2010. – № 3 (439). – С. 75–77.
18. Вдовиченко Ю. П. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Жіноче здоров'я.- 2012.- № 4 (28).
19. Вдовиченко Ю. П. Лейоміома матки: (частина 1) / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Мистецтво лікування.- 2012.- № 2-3 (88-89).- С.47-54.
20. Вдовиченко Ю. П. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування (огляд літератури) / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Здоров'я жінки.- 2012.- №3(69).- С.52-61.
21. Власов Р. С. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: дис. ... к. мед. н. : 14.01.01. Р.С. Власов. – М., 2011. – 133 с.
22. Возможности применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы для лечения гиперплазии эндометрия, сочетающейся с миомой матки / Г.Е. Чернуха, Т.В. Шигорева, Ю.И. Липатенкова // Пробл. репродукции. - 2006. - №6. - С.39-43.
23. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации / Н. И. Кондриков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 42-46.
24. Вороненко Н.Ю. Комп'ютерна томографія, ультразвукове сканування та біоімпедансометрія як методи дослідження абдомінальної жирової тканини у жінок з метаболічним синдромом / Н.Ю. Вороненко, І.М. Дикан, А.І. Мухомор // Здоров'я жінки. – 2013. – № 7(83) – С.128-135.

25. Гіперплазія ендометрія / Наказ МОЗ України від 31 грудня 2004 р. № 676 // Медичний індекс акушерство та гінекологія. - 2005. - № 4. - С.5-8.
26. Гормональная контрацепция без эстрогенов / И. В. Кузнецова [и др.] Гинекология. – 2008. – № 2. – С. 34-38.
27. Горных О. А. О тактике ведения больных с атипической гиперплазией эндометрия / О. А. Горных [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 1. – С. 20-23.
28. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е. М. Аксель // Издательская группа РОНЦ. — Москва, 2014. — 226 с.
29. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия / И.В. Станоевич, А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, Е.А. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. – Том 7, № 2. - С.52-56.
30. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинко-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей: автореф. дис.... д. мед.н. – Волгоград, 2009. – 46 с.
31. Дикарева Л.В. Гиперпластические процессы миоэндометрия: особенности патогенеза и подходы к диагностике /Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, Ю.Ю. Уханова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. - №9. – С. 182-185.
32. Дисфункциональные маточные кровотечения и простая гиперплазия эндометрия в перименопаузе: возможности гормональной коррекции. // И. В. Кузнецова [и др.] // Рос. Вест. акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С.70-74. 25.
33. Доброкачественные заболевания матки /А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011.- С.105-120.
34. Доброхотова Ю.Э. Эндохирургические методы лечения предраковых состояний эндометрия /Ю.Э. Доброхотова, М.Г.Венедиктова, Л.В.Сапрыкина // Лечебное дело.-2010. - № 2. – С. 66-69.

35. Доброхотова Ю.Э. Использование агонистов гонадотропных релизиг-гормонов при лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия в пременопаузе /Ю.Э. Доброхотова, Л.В.Сапрыкина, Н.А. Литвинова, Ю.Н. Задонская// Акушерство, гинекология и репродукция.- 2011. – Том 5, №1. – С. 15-17.
36. Доброхотова Ю.Э. Методы лечения атипической гиперплазии эндометрия /Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Сапрыкина, О.В. Чулкова/ Лечебное дело. – 2011. - №1. – 71-75.
37. Жуковец И.В. Некоторые вопросы этиопатогенеза гиперпластических процессов эндометрия у женщин с дисфункцией гипоталамуса /И.В. Жуковец // Бюллетень. – 2011. - № 39. – С. 69-72.
38. Задонская Ю.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе : современные аспекты патогенеза и лечения : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Ю. Н. Задонская. – М., 2009. – 20 с.
39. Евсеев А.В. Особенности гормонально-рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометриальных полипов /А.В.Евсеев, М.М. Баударбекова, И.А.Кузьо // Патологія. – 2011. – Т. 8, №2. – С. 114-117.
40. Изучение экспрессии гена каталической субъединицы теломеразы (hTERT) при сочетанных доброкачественных заболеваниях эндо- и миометрии (миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / Л.В. Адамян, Х.З. Гусаева, И.А. Марченко, Н.А. Коваленко // Проблемы репродукции. - 2007. – Том 13, № 3. - С.6.
41. Квашенко Б.С. Влияние метаболического синдрома на формирование клинической картины неатипической гиперплазии эндометрия в пременопаузе / Б.С. Квашенко, М.В. Борисов // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - N2. - С.158-162.
42. Квашенко В.П. Вплив корекції інсулінорезистентності на наслідки лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним

- синдромом в перименопаузі / В.П. Квашенко, М.В. Борисов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2007. - №5. - С.85-88.
43. Квашенко В.П. Комплексная терапия простой неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В. П. Квашенко, Ю. А. Малова, О. М. Бабенко // Здоровье женщины. - 2011. - № 4. - С.151-156.
 44. Киселев В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И.Киселев, И.С.Сидорова, А.Л. Унанян / Монография. М.: Медпрактика. – М. 2011.- 468 с.
 45. Клещев М.А. Возрастные особенности гиперплазии эндометрия /М.А. Клещев, М.Ю. Смирнова// Научные ведомости. Серия Медицина. – 2010. - №22 (93). Выпуск 12/1. – С. 34-39.
 46. Клещев, М. А. Особенности гиперпластических процессов в эндометрии у женщин разного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.30 / М. А. Клещев. – СПб., 2011. – 94 с.
 47. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия / Г. Е. Чернуха [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. - С.56-62.
 48. К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия. / А. Х. Биштави [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3-4. – С. 108-112.
 49. Ковязин В. А. Иммуногистохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщин : дис. ... канд. мед. наук : 03.00.25 : / В. А. Козьявин. – М., 2005. – 120 с.
 50. Коваль М.В. Возможности использования теломеразной активности в оценке темпов роста миомы матки /М.В. Коваль, С.И. Аскольская, Л.В. Адамян// Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических больных; под ред. Г.Т. Сухих. – М., 2010. – С. 137-139.
 51. Коган Е.А. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия /Е.А. Коган, Н.В. Низяева, Т.А. Демура // Архив патол. – 2010. - № 4. – С. 7-12.

47. Корінна К.О. Стан мікробіоценозу вагіни у жінок з гіперпроліферативними процесами ендометрія / К.О. Корінна, Т.А. Лисяна, Н.В. Косей // Здоровье женщины. – 2005.- №2 (22).- С.90-93.
52. Копійка І.В. Лектиногістохімічний аналіз ендометрію в нормі та при деяких патологічних станах / І.В. Копійка, Ю.Б. Чайковський // 3-я міжнародна мед.-фарм. конф. студентів і молодих вчених. –Чернівці, 2006. – С. 101.
53. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова.- М., 2009.- 48с.
54. Лікування гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку залежно від клініко-патогенетичного варіанту їх перебігу : Методичні рекомендації / Запорізька мед.академія післядипл. освіти МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України ; сост. В.М. Плотнікова [и др.]. - К. : Б.В., 2010. - 32 с.
55. Литвинова Н.А. Клинико-морфологическое состояние эндометрия в отдаленном постэмболизационном периоде у больных с сочетанной доброкачественной патологией эндометрия и миометрия /Н.А. Литвинова, И.И. Гришин, А.А. Алиева [и др.]// Лечебное дело. – 2009. - № 4. – С. 47-51.
56. Лытвак Е.О. Лечение ГПЭ у женщин с противопоказаниями к назначению гормональной терапии /Е.О. Лытвак/ Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. - № 4. – С. 50-53.
57. Малова Ю.А., Апанасенко Н.А. Соматическая заболеваемость у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // 3б. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2006. – С. 428-430.
58. Манухин И. Б. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) /И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман, А.Х. Биштави// Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 52-58.

59. Манухин И. Б. Нерешенные проблемы терапии сочетанных доброкачественных новообразований гормонально зависимых органов (обзор литературы) /И.Б. Манухин// Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, №4. – С. 176-179.
60. Медведева Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика рецидивирующей гиперплазии эндометрия на современном этапе : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 Ю. А. Медведева. – Челябинск, 2010. – 165с.
61. Место баллонной термоабляции эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия / В. Г. Бреусенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 6. – С.19-24.
62. Метод противорецидивной дифференцированной коррекции гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста: инструкция по применению /Л.В.Гутикова. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – 8с.
63. Нефф Е. И. Оценка эффективности различных методов термоабляции для лечения гиперпластических процессов эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Нефф. – М., 2008. – 22 с.
64. Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста / В. И. Краснопольский [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 12-16.
65. Новикова Е.Г. Рецидивы после абляции эндометрия по поводу предрака и начального рака / Е. Г. Новикова, С. М. Пронин // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 18-20.
66. Новикова В.А. Особенности контрацепции при гормонотерапии доброкачественных гиперплазий в женской репродуктивной системе / В. А. Новикова // Здоровье женщины. - 2010. - № 10. - С.180-183.
67. Новикова О.В. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: за и против / О. В. Новикова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3. – С. 306-312.

68. Новикова О.В. Показатели фертильности при рецидивах атипической гиперплазии и начального рака эндометрия после самостоятельной гормонотерапии // О.В.Новикова, Ю.А. Лозовая/ Мат. Международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии», 22-23 мая 2015 г. г. Обнинск, Россия. – С. 26.
69. Озерская И.А. Эхографические и морфологические корреляции гиперпластических процессов эндометрия/ И.А. Озерская, М.А. Белоусов, Е.А. Щеглова // Ультразвуковая и функциональная диагностика.- 2002.- №1.- С.45-50.
70. Озолия Л.А. Лечение пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки /Л.А.Озолия, И.А. Лапина, Е.Б. Болдина, Н.Н. Луценко// Лечебное дело. – 2011. - №2. – 34-39.
71. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии / М.А. Павловская// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. - № 2.- С. 123-127.
72. Панова Е.А. Дифференцированный выбор лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Панова. – М., 2012. – 19 с.
73. Педаченко Н.Ю. Адипокіни резистин та ліпокалін-2 і їх роль у патогенезі синдрому полікістозних яєчників та метаболічного синдрому/Н.Ю. Педаченко// Медичні перспективи.- 2013.-№3, Т.18. – С.95-111.
74. Педаченко Н.Ю. Гормон жирової тканини адипонектин і його біологічна роль у здорових жінок і пацієнток репродуктивного віку із метаболічним синдромом /Н.Ю. Педаченко// Український медичний часопис.- 2013.- №4.- С.142-145.
75. Пересунько О.П. Генетичні підходи до ранньої діагностики гіперпластичних процесів та профілактики раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар, Р.В. Сенютович // У книзі: «X Конгрес світової

- федерації українських лікарських товариств» (Матеріали науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004. -С 168-170.
76. Пересунько О.П. Перспективи генетичних підходів до профілактики та діагностики гіперпластичних процесів та раку ендометрія / О.П. Пересунько, С.А. Цинтар // У книзі: «Актуальні питання променевої діагностики та лікування онкологічних захворювань» (Матеріали науково-практичної конференції). – м. Чернівці, 2004.-С.125-127.
 77. Подзолкова Н.М. Применение марвелона в пролонгированном режиме в качестве противорецидивной терапии гиперплазии эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 1. - С.53-57.
 78. Подольський В.В. Застосування сучасних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я /В.В.Подольський/ Здоровье женщины. – 2009. - №4 (40). – С. 175-179.
 79. Подольський В.В. Корекція порушень вегетативного гомеостазу в жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я/ В.В. Подольський // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.- 2016.- № 1.- С.112-119.
 80. Половые гормоны в системном и локальном маточном кровотоке при гиперплазии и раке эндометрия: связь с активностью ферментов метаболизма эстрогенов / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова и др. // Вопр. онкологии. - 2008. – Том 54, N6. - С.729-733.
 81. Потапов В.А. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона как критерий оценки биологической эффективности геля микронизированного прогестерона 8% (Кринон®) в терапии гиперплазии эндометрия / В. А. Потапов, Е. И. Ханина // Здоровье женщины : Всеукр. научно-практ. журнал. - 2009. - N 7. - С.26-29.

82. Потапов В.О. Сучасні підходи до лікування гіперплазії ендометрія у жінок з лейоміомою матки /В.О.Потапов, Ю.В. Донська, М.В. Медведєв/ Медичні перспективи. – 2014. – Том XIX, №3. – С. 23-29.
83. Пушкарев В.А. Гиперпластические процессы и рак эндометрия (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Пушкарев. – Челябинск, 2007. – 38 с.
84. Сабдулаева Э. Х. Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломавирусной инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Э. Х. Сабдулаева. – М., 2013. – 20 с.
85. Сапрыкина Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения /Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова/ Лечебное дело. – 2011. - №1. – С. 4-8.
86. Сенчук А.Я. Клінічні і патоморфологічні критерії вибору методу лікування патології ендометрія / А.Я. Сенчук, С.Г. Гичка, Р.М. Закордонец// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.- 2016.- № 1.- С.129-131.
87. Сидорова И. С. Клинико-морфологические особенности сочетанных гиперпластических заболеваний матки /И.С. Сидорова, И.В.Станоевич, Е.А.Кудрина, И.Фен// Врач. – 2010. - №4. – С. 40-41.
88. Сидорова И. С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии / И. С. Сидорова, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Рос. Вест. акушера-гинеколога. – 2008. – № 5. – С. 19-22.
89. Система генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний /под ред. М.А.Пальцева, Д.В.Залетаева. – М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2009. – 384 с.
90. Слукина, Т. В. Системный анализ процессов пролиферации и апоптоза в гиперплазированном эндометрии : дис. канд. мед. наук: Т.В. Слукина. – Тула, 2009. –129 с.

91. Слюсарева О.А. Доказано или нет? Современные представления о лечении гиперплазии эндометрия (обзор литературы) /О.А.Слюсарева// Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. XX, №2. – С. 339-342.
92. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А. А. Сметник // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 31-37.
93. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / В. П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 632 с.
94. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.Г. Дубинина, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология.- 2012.- №1 (3).- С.5-12.
95. Соловьева Е.А. Ртуть в биосредах у женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте /Е.А. Соловьева, А.В. Чурилова, К.П. Козлова// Медичні перспективи. – 2011. – Том XVI, №3. – С. 60-63.
96. Станоевич И. Влияние селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба на результативность гормональной терапии больных с гиперплазией эндометрия / И. Станоевич // Врач : Ежемес. науч.-практ. и публицист. журн. - 2009. - № 4. - С.47-49 25.
97. Стрижаков А.Н. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Том 7, № 4. - С.20-24.
98. Стрижова Н.В. Активность матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в сыворотке крови у пациенток с гиперплазией эндометрия в периоде перименопаузы / Н. В. Стрижова, Г. М. Соболева, а. И. Ибрагимов // Акушерство и гинекология : Науч. - практ. журн. - 2010. - N 1. - С.65-66.
99. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих // М., 2010, - 64 с.
100. Табакман Ю.Ю. Спорные вопросы гормонотерапии при гиперплазии эндометрия /Ю.Ю. Табакман// Сб. Тезисов III Общероссийского

- семинара «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации». – М.: Из-во журнала Status Praesens, 2013. – С. 63-64.
101. Татарчук Т.Ф. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, А.О. Исламова // Репродуктивная медицина.- 2012.- №1(10-11).-С.44-55.
 102. Тихомиров А.Л. Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрелрилизинг система // Гинекология. – 2012. - №3. – С. 62-64.
 103. Тихомиров А. Л. Пролонгированный режим низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов в комплексном консервативном лечении больных миомой матки и типичными гиперплазиями эндометрия / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 113-116.
 104. Тихомиров А. Л. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки / А.Л. Тихомиров, А.А. Леденкова, А.Е. Батаева //Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 115-119.
 105. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога – эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян // .-М.: Практическая медицина, 2010.- 208с.
 106. Траилина О.С. Оценка состояния пролиферативных процессов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и их коррекция /О.С. Траилина, Н.Л. Шаповал // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – том 13, №4. – С. 137-138.
 107. Унанян А.Л. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости /А.Л. Унанян, И.С.Сидорова, Т.А.Демура // Status Praesens. – 2012. - №8. – С. 23-26.

108. Унанян А.Л. Прогнозирование оока тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте /А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, Д.В. Бабурин/ Акusherство, гинекология и репродукция. – 2012. – Том. 6, №2. – С. 18-24.
109. Фаткуллин И.С. Эффективность адьювантной терапии после консервативной миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста/ И.С. Фаткуллин, А.Р. Баканова // Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения.- Казань: Б.и., 2011.-С.6-10.
110. Федотова А. С. Разработка прогностических критериев развития атипической гиперплазии эндометрия : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / А. С. Федотова. – М., 2012. – 111 с.
111. Фэн И., Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом /И.Фэн, И.С.Сидорова, И.В.Станоевич// Акusherство, гинекология и репродукция. – 2012. – Том 6, №1. – С. 31-33.
112. Фролова И.И. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам при простой гиперплазии эндометрия / И.И. Фролова, В.А. Ковязин, И.И. Бабиченко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. – Т. 6, № 3. - С.28.
113. Фролова Н. Б. Совершенствование лечебной тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте и перименопаузе: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Н. Б.Фролова. – Омск, 2010. – 139 с.
114. Функциональные кисты яичников на фоне внутриматочного воздействия левоноргестрела у больных с гиперплазией эндометрия / Г. Е.Чернуха [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 5. – С. 41-46.

115. Хмельницкая Н.М. Трудности и ошибки диагностики атипичной гиперплазии эндометрия / Н.М. Хмельницкая, Э.Л. Нейштадт, З.К. Халимджанов // Арх. патологии. - 2006. - Т. 68, № 6. - С.39-42.
116. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий // СПб.: Сотис, 2000.- 333с.
117. Холодняк Т.И. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия : справочное издание / Т. И. Холодняк, А. А. Ермаченко // Медицинские аспекты квалитологии: Сб. науч. статей и сообщений. Периодическое приложение к научному медицинскому журналу «Вестник новых медицинских технологий» : Сбор науч. стат. / В. К. Чайка, Л. Б. Маркин, А. А. Смердов ; ред. А. А. Хадарцев ; НИИ медиц. проблем семьи (Украина, Донецк). - Львов; Тула; Донецк : Б.И., 2006. - Вып.2. - С.131-137.
118. Цинтар С.А. Рівень статевих та гонадотропних гормонів при патологічних станах ендометрія дисгормональної природи у жінок з преклімактеричними та кліміктеричними менометрорагіями / С.А. Цинтар, О.М. Юзько, І.Г. Завадовська // Вісник наукових досліджень. – 2002.-№ 3. – С. 9-10.
119. Цинтар С.А. Рівень статевих та гонадотропних гормонів при гіперплазіях ендометрія у жінок з пременопаузальними кровотечами / С.А. Цинтар // Буковинський медичний вісник. – 2004.-№1. – С. 127-128.
120. Цинтар С.А. Гормональний стан та морфологія ендометрія у жінок із кліміктеричними кровотечами / С.А. Цинтар // Буковинський медичний вісник. – 2004.-№ 2. – С. 119-122.
121. Цинтар С.А. Ендокринні аспекти гіперплазій ендометрія у жінок в пременопаузі / С.А. Цинтар // Збірник наукових праць «Актуальні

- проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики».-Київ-Луганськ, 2004. - №11. – С. 260-263.
122. Цинтар С.А. Чинники апоптозу в жінок із гіперплазіями ендометрія залежно від онкологічного спадкового анамнезу / С.А. Цинтар, О.П. Пересулько // Буковинський медичний вісник. – 2007.-№ 3. – С. 96-99.
 123. Цинтар С.А. Морфологія ендометрія у жінок з пременопаузальними кровотечами / С.А. Цинтар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2004.-Т. 3, № 3. – С. 63.
 124. Чайка В.К. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В.К. Чайка, Ю.А. Малова, И.Г. Постолук // Здоровье женщины. – 2007. – № 3(31). – С.79-83.
 125. Чайка В.К. Особенности гормонального гомеостаза при простой неатипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста в зависимости от показателей апоптоза в эндометрии /В.К. Чайка, Е.Н.Носенко, Ю.А. Малова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2007. – № 3-4. – С. 36-41.
 126. Чайка В.К. Состояние системного иммунитета у больных с гиперплазией эндометрия в зависимости от показателей апоптоза в эндометрии / В.К. Чайка, Ю.А. Малова // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 709-714.
 127. Частота выявления разных серотипов вируса папилломы человека при атипической железистой гиперплазии и аденокарциноме эндометрия и их иммуноморфологические особенности в вирусопозитивных наблюдениях / С.А. Леваков, О.В. Зайратьянц , И.С. Сидорова и др. // Арх. патологии. - 2007. – Т. 69, № 2. - С.6-9.
 128. Чернуха Г.Е. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при различных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной

- карциноме /Г.Е. Чернуха// Акушерство и гинекология. – 2013. - №1. – С. 63-69.
129. Чернуха Г.Е. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия /Г.Е. Чернуха// Акушерство и гинекология. – 2011. - №4. – С. 63-69.
 130. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия : клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению : автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.01. /Н. А. Шешукова. – М., 2012. – 30 с.
 131. Шешукова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия : особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом /Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова// Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. - №3. – С. 10-15.
 132. Чорненька Г.М. Морфологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрія за умов поліморбідності репродуктивного віку, що проживають на йоддефіцитній території/ Г.М. Чорненька //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.- 2016.- № 1.- С.148-150.
 133. Шигорева Т. В. Клинико-морфологические аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия : дис. ... канд. мед.наук: 14.00.01: / Т. В. Шигорева. – М., 2008. – 208 с.
 134. Эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при гиперплазии эндометрия / И. Станоевич, А. Ищенко, Е. Кудрина, Е. Коган // Врач. - 2008. - № 7. - С.14-17.
 135. Эффективность применения внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы при различных формах гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, О.А. Могиревская, Т.В. Шигорева, Ю.И. Липатенкова // Проблемы репродукции. - 2006. - № 5. - С.100-105.

136. A review of trafficking and activation of uterine natural killer cells / M. J. van den Heuvel [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – Vol. 54. – P. 322–331.
137. Aberrant survivin expression in endometrial hyperplasia: another mechanism of progestin resistance / X. Chen [et al.] // *Modern Pathology.* – 2009. – Vol. 22. – P. 699–708.
138. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia / G. Moreno-Bueno [et al.] // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 199. – P. 471–478.
139. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia / J. V. Lacey Jr. [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28 (5). – P. 788-792.
140. Addisson A. F. Microarray Technology and Cancer Gene Profiling / A. F. Addisson. – Springer Science + Business Media, 2007. – P. 25-37.
141. Administration of progesterone produces mild sedative-like effects in men and women / A. H. Söderpalm [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29(3). – P. 339-354.
142. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers / G. L. Mutter [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 92 (11). – P. 924-943.
143. Altieri D. C. Survivin, cancer networks and patliway-directed drug discovery / D. C. Altieri // *Nat. Rev. Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – P. 61-70.
144. Analytical Validation of the Oncotype DX Genomic Diagnostic Test for Recurrence Prognosis and Therapeutic Response Prediction in Node-Negative Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer / M. Cronin [et al.] // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 1084-1091.

145. Antonsen S.L. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers /S.L.Antonsen, L. Ulrich, C. Hogtall// Gynecol Oncol. – 2012. – Vol. 125, №1. – P. 124-128.
146. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women / T. Agorastos [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 118 (2). – P. 239-240.
147. Baak J. P. EIN and WHO94. Considering the classification of endometrial hyperplasia / J. P. Baak, G. L. Mutter // J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 58. – P. 1–6.
148. Barker L. C. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma / L. C. Barker, I. R. Brand, S. M. Crawford // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25 (5). – P. 1105-1109.
149. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A. B. Vereide [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol. 97 (3). – P. 740–750.
150. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. L. Mutter [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol. 26. – P. 103– 114.
151. Biological Roles of Estrogen and Progesterone in Human Endometrial Carcinoma- New developments in potential endocrine therapy for endometrial cancer / K. Ito [et al.] // Endocr. J. – 2007. – Vol. 54 (5). – P. 667-679.
152. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression / K. Upson [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 207. – P. 36.e1-e8.
153. Bourdrez P. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or

- hysterectomy / P. Bourdrez, M. Y. Bongers, B. W. Mol // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 82 (1). – P. 160-166.
154. Bustin S. A. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays / S. A. Bustin // *J. Molec. Endocrin.* – 2009. – Vol. 25. – P. 169-193.
 155. Campbell P. E. The significance of atypical endometrial hyperplasia / P. E. Campbell, R. A. Barter // *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.* – 1961. – Vol. 68. – P. 668– 672.
 156. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study / G. K. Reeves [et al.] // *Br. Med. J.* – 2007. – Vol. 335. – P. 1134.
 157. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer / M. J. Carlson [et al.] // *Discov. Med.* – 2012. – Vol. 14 (76). – P. 215-222.
 158. Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: a prospective study / M. Rattanachaiyanont [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2005. – Vol. 31. – P. 98–106.
 159. Cohen I. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy / I. Cohen // *Maturitas.* – 2008. – Vol. 59. – P. 99–100.
 160. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle / P. A. Mote [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84. – P. 2963–2971.
 161. Comparison of antiproliferative effects of metformine and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats / M. Tas [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29 (4). – P. 311-314.

162. Comparison of the efficacy of micronized progesterone and lynestrenol in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / Y. Tasci [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 290 (1). – P. 83-86.
163. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / O. Ozdegirmenci [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2011. – Vol. 72 (1). – P. 10-14.
164. Complex Hyperplasia With and Without Atypia Clinical Outcomes and Implications of Progestin Therapy / S. D. Reed [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116 (2 Pt. 1). – P. 365-373.
165. Computerized morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway / A. Orbo [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53. – P. 697–703.
166. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / C. L. Trimble [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 812–819.
167. Correlation between NDRG1 and PTEN expression in endometrial carcinoma / J. Chen [et al.] // Cancer Sci. – 2008. – Vol. 99. – P. 706–710.
168. Correlation of N-myc downstream-regulated gene 1 expression with clinical outcomes of colorectal cancer patients of different race/ethnicity / M. Koshiji [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (20). – P. 2803-2810.
169. COX2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma / S. Erkanli [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 104. – P. 320-325.
170. Current management of endometrial hyperplasia—a survey of United Kingdom consultant gynaecologists / I. D. Gallos [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 158 (2). – P. 305-307.

171. de Lignieres B. Oral micronized progesterone / B. de Lignieres // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21 (1). – P. 41–58.
172. Daud S. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women /S.Daud, S.S. Jalil, M. Griffin// Eur J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 159, №1. – P. 172-175.
173. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform / B. Mulac-Jericevic [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. - Vol. 100. – P. 9744–9749.
174. Djurdjevis S. Diagnostic value of endosonography scoring systems in the detection of ovarian and endometrial carcinoma /S. Djurdjevis, S. Stojanovic, V. Kopitovic// J.BUON. – 2009. – V. 14, №1. – P. 97-102.
175. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis / E. Friberg [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50 (7). – P. 1365-1374.
176. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A. J. Armstrong [et al.] // Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – Vol. 19 (5). – P. 562-571.
177. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis / V. Gocheva [et al.] // Genes. Dev. – 2006. – Vol. 20. – P. 543–556.
178. Domain and functional analysis of a novel breast tumor suppressor protein, SCUBE2 / Y. C. Lin [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286 (30). – P. 27039-27047.
179. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system / A. Orbo [et al.] // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89 (11). – P. 1438-1446.
180. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators / M. A. Espeland [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82 (5). – P. 1549-1556.

181. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER- α and ER- β) in human endometrial hyperplasia / A. B. Vereide [et al.] // Gynecologic. Oncology. – 2006. – Vol. 101. – P. 214 – 223.
182. Endocrine Regulation of Menstruation / H. N. Jabbour [et al.] // Endocr. Rev. – 2006. – Vol. 27. – P. 17-46.
183. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with Endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan / J. V. Lacey Jr. [et al.] // Br. J. Cancer. – 2008. – Vol. 98. – P. 45–53.
184. Endometrial carcinoma: pathology and genetics / J. Prat [et al.] // Pathology. – 2007. – Vol. 39 (1). – P. 72-87.
185. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome / J. C. Park [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2011. – Vol. 38. – P. 42–46.
186. Ewies A. A. Managing postmenopausal bleeding revisited: what is the best first line investigation and who should be seen within 2 weeks? A cross-sectional study of 326 women / A. A. Ewies, P. Musonda // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 153 (1). – P. 67-71.
187. Expression of cysteine protease cathepsin L is increased in endometrial cancer and correlates with expression of growth regulatory genes / M. Skrzypczak [et al.] // Cancer Invest. – 2012. – Vol. 30 (5). – P. 398-403.
188. Expression of Efp, VEGF and bFGF in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue / H. Dai [et al.] // Oncology Reports. – 2010. – Vol. 23. – P. 795-799.
189. Expression of SCUBE2 gene declines in high grade endometrial cancer and associates with expression of steroid hormone receptors and tumor suppressor PTEN / M. Skrzypczak [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29 (12). – P. 1031-1035.

190. Fertility-sparing treatment in young women with endometrial cancer or atypical complex hyperplasia: a prospective single-institution experience of 21 cases / M. Signorelli [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116 (1). – P. 114-118.
191. Fukuda S. Survivin, a cancer target with an emerging role in normal adult tissues / S. Fukuda , L. M. Pelus // Mol. Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5. – P. 1087–1098.
192. Gallos I. D. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy / I. D. Gallos, R. Ganesan, J.K. Gupta // Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 121 (6). – P. 1165-1171.
193. Gallagher E. J. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation / E. J. Gallagher, D. LeRoith // Ann. N Y Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1243. – P. 54–68.
194. Genetic imbalances in endometrial hyperplasia and endometrioid carcinoma detected by comparative genomic hybridization / H. M. Muslumanoglu [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 120 (1). – P. 107-114.
195. Gocheva V. Cysteine cathepsins and the cutting edge of cancer invasion / V. Gocheva, J.A. Joyce // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 1. – P. 60–64.
196. Goletiani N. V. Progesterone : review of safety for clinical studies / N. V. Goletiani, D. R. Keith, S. J. Gorsky // Exp. Clin. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 15 (5). – P. 427-444.
197. Gurda G. T. Ki-67 index as an ancillary tool in the differential diagnosis of proliferative endometrial lesions with secretory change / G. T. Gurda, A. S. Baras, R. J. Kurman // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2014. – Vol. 33 (2). – P. 114-119.
198. Gusberg S. B. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as Stage O carcinoma of the endometrium / S. B. Gusberg, A. L. Kaplan // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1963. – Vol. 87. – P. 662–678.

199. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR) / C. D. Runowicz [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. – P. 535.e1– e5.
200. Immunohistochemical expression of PTEN antigen: a new tool for diagnosis of early endometrial neoplasia / C. Taranger-Charpin [et al.] // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2004. – Vol. 188. – P. 415–427.
201. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index / N. Kapucuoglu [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2007. – Vol. 203 (3). – P. 153-162.
202. Immunohistochemical Markers in Endometrial Hyperplasia: Is There a Panel With Promise? A Review / K. H. Allison [et al.] // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 329-343.
203. Incidence of endometrial hyperplasia / S. D. Reed [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200 (6). – P. 678.e1-6.
204. Inhibition of survivin reduces cell proliferation and induces apoptosis in human endometrial cancer / Z. Ai [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 746–756.
205. Iram S. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women / S. Iram, P. Musonda, A. A. Ewies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 148 (1). - P. 86-89.
206. Ismail M. T. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral progestins in treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia / M. T. Ismail, D. M. Fahmy, N. S. Elshmaa // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 45-50.
207. Jamison J. M. C. The role of PTEN gene mutation in hyperplasia and carcinoma of endometrium: dissertation in fulfillment of the requirements

- for the degree of magister science in human genetics / J. M. C. Jamison. – Pretoria, 2004. – 114 p.
208. Kiley J. Combined oral contraceptives : a comprehensive review / J. Kiley, C. Hammond // Clin. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 50. – P. 868–877.
 209. Kim J. J. Role of Progesterone in Endometrial Cancer / J. J. Kim, E. Chapman-Davis // Semin. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 81-90.
 210. Kitowska A. N-myc downstream regulated 1 gene and its place in the cellular machinery / A. Kitowska, T. Pawełczyk // Acta. Biochim. Pol. – 2010. – Vol. 57 (1). – P. 15-21.
 211. Lacey J. V. Jr. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. Review / J. V. Lacey Jr., M. C. Victoria // Maturitas. – 2009. – Vol. 63. – P. 39–44.
 212. Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression / J. P. Baak [et al.] // Hum. Pathol. – 2005. – Vol. 64. - P. 555–561.
 213. Large scale validation of human N-myc downstream-regulated gene (NDRG)-1 expression in endometrium during the menstrual cycle / B. Malette [et al.] //Mol. Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 9. – P. 671–679.
 214. Laurelli G. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli // Gynecol. Oncol. -2011. – Vol. 120, №1. – P. 43-46.
 215. Levin E. R. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen / E. R. Levin // Mol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 19 (8). – P. 1951-1959.
 216. Li H. Z. Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women / H. Z. Li, X. N. Chen, J. Qiao // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 100 (1). – P. 10-12.
 217. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women / C. Campagnoli [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol. 29 (2). – P. 119-124.

218. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study / I. D. Gallos [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28 (11). – P. 2966-2971.
219. Local recruitment experience in a study comparing the effectiveness of a low glycaemic index diet with a low calorie healthy eating approach at achieving weight loss and reducing the risk of endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / W. Atiomo [et al.] // Contemp. Clin. Trials. – 2009. – Vol. 30. – P. 451–456.
220. Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia / A. Orbo [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2003. – Vol. 22 (2). – P. 141-148.
221. Management of Endometrial Precancers / C. L. Trimble [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 120. – P. 1160–1175.
222. Metformin treatment exerts anti-invasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells / B. K. Tan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 808–816.
223. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type / I. Zigelboim [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 2042–2048.
224. Mills A. M. Endometrial hyperplasia / A. M. Mills, T. A. Longacre // Sem. Diagn. Pathol. – 2010. – Vol. 27. – P. 199-214.
225. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression / A. Steinbakk [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204 (4). – P. 357.e1-e12.
226. Molecular mechanisms involved in progesterone receptor regulation of uterine function / K. Lee [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 102 (1). – P. 41–50.

227. Mueck A. O. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer : a systematic review / A. O. Mueck, H. Seeger, T. Rabe // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2010. - Vol. 17. – P. 263–271.
228. Mutter G. L. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? / G. L. Mutter // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 76. – P. 287–290.
229. Mutter G. L. Histopathology of genetically defined endometrial precancers / G. L. Mutter // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 301–309.
230. Nabils N. H. DNA methylation inhibits p53-mediated survivin repression /N. H. Nabils, R. R. Broaddus, D. S. Loose // *Oncogene.* – 2009. – Vol. 28. – P. 2046– 2050.
231. N-myc downstream-regulated gene 1/Cap43 may function as tumor suppressor in endometrial cancer / X. H. Lv [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 138 (10). – P. 1703-1715.
232. Noorbakhsh F. Allopregnanolone and neuroinflammation: a focus on multiple sclerosis / F. Noorbakhsh, G. B. Baker, C. Power // *Front. Cell Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 134.
233. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system / M. Schumacher [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 28 (4). – P. 387-439.
234. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A. B. Vereide [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 91 (3). – P. 526-533.
235. N-Wihlback A. C. Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders / A. C. N-Wihlback, I. Sundström-Poromaa, T.Bäckström // *Psychopharmacology (Berlin).* – 2006. – Bd. 186 (3). – S. 388-401.

236. O'Driscoll L. Survivin : role in normal cells and in pathological conditions /L. O'Driscoll, R. Linehan, M. Clynes // Current Cancer Drug Targets. – 2003. – Vol. 3. – P. 131–152.
237. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma : a systematic review / C.C. Gunderson [et al.] / Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 125 (2). – P. 477-482.
238. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia : a systematic review and meta-analysis / I. D. Gallos [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203. – P. 547.e1-e10.
239. Pathologic features associated with resolution of complex atypical hyperplasia and grade 1 endometrial adenocarcinoma after progestin therapy / C. C. Gunderson [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2014. – Vol. 132 (1). – P. 33-37.
240. Pennant S. Endometrial atypical hyperplasia and subsequent diagnosis of endometrial cancer : a retrospective audit and literature review / S. Pennant , S. Manek, S. Kehoe // J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – Vol. 28 (6). – P. 632-633.
241. Polycystic ovary syndrome / American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin № 108 // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114. - P. 936–949.
242. Predicting the coexistence of an endometrial adenocarcinoma in the presence of atypical complex hyperplasia: immunohistochemical analysis of endometrial samples / E. J. Robbe [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2012. – Vol. 22 (7). – P. 1264-1272.
243. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis / J. L. Hecht [et al.] // Mol. Pathol. – 2005. – Vol. 18 (3). – P. 324-330.

244. Predictive ability of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expressions for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: a prospective cohort study / I. D. Gallos [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 130 (1). – P. 58-63.
245. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia / T. Agorastos [et al.] // *Maturitas.* – 2004. – Vol. 48 (2). – P. 125-132.
246. PTEN up-regulates the tumor metastasis suppressor gene Drg-1 in prostate and breast cancer / S. Bandyopadhyay [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 7655–7660.
247. Radowicki, S. Treatment of hyperplasia endometrium with GNRH agonists /S. Radowicki , K. Skórzewska // *Ginek. Pol.* – 2003. – Bd. 74 (9). – S. 836-839.
248. Reed S.D. Incidence of endometrial hyperplasia / S.D. Reed, K.M. Newton, W.L. Clinton [et al.]// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. - V. 200, №6. - P. 1-6.
249. Reed S.D. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy /S.D. Reed // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, №2. - Pt. 1. – P. 365-373.
250. Regulation of survivin by PI3K/Akt/p70S6K1 pathway / P. Zhao [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 395 (2). – P. 219-224.
251. Regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium / O. Guzeloglu-Kayisli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88 (10). – P. 5017–5026.
252. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up / I. D. Gallos [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28 (5). – P. 1231-1236.

253. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification / M.E. Sherman [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 2008. – Vol. 27 (3). – P. 318-325.
254. Reproducibility of current classifications of endometrial endometrioid glandular proliferations: further evidence supporting a simplified classification / J. Ordi [et al.] // *Histopathology.* – 2014. – Vol. 64 (2). – P. 284-292.
255. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study / R. J. Zaino [et al.] // *Cancer.* – 2006. – Vol. 106. - P. 804–811.
256. Rider V. Progesterone–growth factor interactions in uterine stromal cells / V. Rider, B. F. Kimler, W. M. Justice // *Biol. Reprod.* – 1998. – Vol. 59. – P. 464–469.
257. Risk Factors for Developing Endometrial Cancer After Benign Endometrial Sampling / M. L. Torres [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120. – P. 998–1004.
258. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history / M. Epplein [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168 (6). – P. 563–570.
259. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment / L. C. Horn [et al.] // *J. Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2004. – Vol. 14. – P. 348–353.
260. Rizner, T. L. Estrogen biosynthesis, phase I and phase II metabolism, and action in endometrial cancer / T. L. Rizner // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 381. - P. 124–139.
261. Role of the putative tumor metastasis suppressor gene Drg-1 in breast cancer progression / S. Bandyopadhyay [et al.] // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23. – P. 5675–5681.

262. Rosati M. Long-term outcome of hysteroscopic endometrial ablation without endometrial preparation / M. Rosati, A. Vigone, F. Capobianco [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – V. 138, №2. – P. 222-225.
263. Salman M.C. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia /M.C.Salman// J. Gynecol. Oncol. – 2010. – Vol. 21, №2. – P. 97-101.
264. Schimmer A. D. Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice / A. D. Schimmer // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64. – P. 7183-7190.
265. SCUBE2 Suppresses Breast Tumor Cell Proliferation and Confers a Favorable Prognosis in Invasive Breast Cancer / C.-J. Cheng [et al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69. – P. 3634.
266. SEER cancer statistics review, 1975-2009 (vintage 2009 populations)/ N. Howlader [et al.] // Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/. Retrieved April 2012.
267. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 / N. Howlader [et al.]. – National Cancer Institute, 2012.
268. Selective suppression of cathepsin L by antisense cDNA impairs human brain tumor cell invasion in vitro and promotes apoptosis / N. Levicar [et al.] // Cancer Gene. Ther. – 2003. – Vol. 10. – P. 141–151.
269. Sex hormone regulation of survivin gene expression / N. H. Nabils [et al.] //J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 207. – P. 237–243.
270. Silverberg S. G. Tumors of uterine corpus. Epithelial tumors and related lesions / S. G. Silverberg, R. S. Kurman, F. Nogales // WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of the Breast and Female genital Organs / Ed. F.A. Tavassali, P. Deviler. – Lyons, 2003. – P. 221-232.

271. Simon J. A. Secondary amenorrhea: Uses of progesterone for induction of bleeding / J. A. Simon // J. Fam. Pract. – 2007. – Suppl. – P. 6-8.
272. Sitruk-Ware R. Progesterone and related progestins: potential new health benefits / R. Sitruk-Ware, M. El-Etr // Climacteric. – 2013. – Vol. 16 (Suppl. 1). – P. 69-78.
273. Sivridis E. The endometrial hyperplasias revisited / E. Sivridis, A. Giatromanolaki // Virchows Arch. – 2008. – Vol. 453 (3). – P. 223-231.
274. Sun T. Biological Functions of the Genes in the Mammaprint Breast Cancer Profile Reflect the Hallmarks of Cancer / T. Sun, P. Groepman // Biomarker Insights. – 2010. – Vol. 5. – P. 643-654.
275. The invasive front in endometrial carcinoma: higher proliferation and associated derailment of cell cycle regulators / N. Horree [et al.] // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38 (8). – P.1232-1238.
276. The prevalence of endometrial hyperplasia and endometrial cancer in women with polycystic ovary syndrome or hyperandrogenism / N. S. Holm [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – Vol. 91. – P. 1173–1176.
277. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies / Z. H. Zhang [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 294-303.
278. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients / A. Lev-Sagie [et al.] // Br. J. Obstet. Gynecol. - 2005. – Vol. 112. – P. 379–381.
279. Transcriptional expression of survivin and its splice variants in endometriosis / K. Fujino [et al.] // Molecul. Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 12. – P. 383–388.
280. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification A follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral

- progestins versus observation only / A. Ørbo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 111 (1). – 68-73.
281. Wheeler D. T. Histologic Alterations in Endometrial Hyperplasia and Well-differentiated Carcinoma Treated With Progestins / D. T. Wheeler, R.E. Bristow, R. J. Kurman // Am. J. Surgical Pathology. – 2007. – Vol. 31 (7). – P. 988-998.
282. Yang S. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor / S. Yang, K. W.Thiel, K. K. Leslie // Trends Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 22 (4). – P. 145-152.
283. Zheng W. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy / W. Zheng, E. Baker, G. L. Mutter // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 92 (3) – P. 1008–1013.

ДОДАТКИ

Таблиця

Фрагільні сайти пацієнток з патологією ендометрія та встановлені фрагільні сайти і гени з цих локусів

№	Фрагільний сайт	Передбачуваний тип фрагільного сайту	Відомі гени-кандидати, що приймають участь у розвитку раку ендометрія
1.	1p2.1	FRA1D(1p22) амфідиколіновий, загальний; FRA1E (1p212) амфідиколіновий, загальний;	
2.	1q1.4		
3.	1q2.2	FRA1F, (1q21) амфідиколіновий, загальний;	
4.	1q2.5-3.1	FRA1G(1q25.1), амфідиколіновий, загальний; FRA1K(1q31), амфідиколіновий, загальний;	COX2 (ген циклооксигенази-2) IL10 (ген інтерлейкіну-10)
5.	1p3.3-3.4	FRA1B(1p32), амфідиколіновий, загальний;	SLC2A1(GLUT1) (переносник глюкози 1) TNFRSF1B (ген рецептора чинника некрозу пухлин) HCHOLA3 (ген гіперхолестеронемії)
6.	1p1.2		HSD3B2 (ген 3β-гідроксистероїддегідрогенази); NRAS (онкоген)
7.	1q1.1	FRA1J(1q12), 5-азацитидиновий, загальний;	
8.	2q3.3-3.5	FRA2I (2q33) амфідиколіновий, загальний;	
9.	2q2.2-2.3	FRA2F(2q21.3) амфідиколіновий, загальний; FRA2K(2q22.3), фолат-чутливий, рідкісний	
10.	2q2.4-3.1	FRA2G(2q31), амфідиколіновий, загальний;	PMS1 (ген міс-мач репарації) COX-1 (ген циклооксигенази 1) GPD2 (ген гліцеролфосфат-дегідрогенази)
11.	2p1.5-2.2	FRA2D(2p16.2), амфідиколіновий, загальний;	MSH6/GTBP (ген міс-мач репарації); CYP1B1 (ген цитохром-оксидази - 450) COCA (ген, відповідальний за синдром Лінча) NF1 (нейрофіброматоз, тип 1) MSH2 (синдром Tuir-Morre) FSHR (ген рецептора фолікуло-стимулюючого гормону)

Продовження таблиці

12.	3q2.6-27	FRA3C(3q27), амфідіколіновий, загальний;	AGTR1(ген рецептора ангіотензину)
13.	4q1.5	FRA4A(4p16.1), амфідіколіновий, загальний;	IL8 (ген інтерлейкіну-8)
14.	4q2.8-3.1	FRA4D(4q31.1), амфідіколіновий, загальний; FRA4E(4q27), некласифікований, загальний	hCDC4 (ген циклін-залежної кінази - 2)
15.	5q2.1		APC (ген аденоматозного поліпозу товстої кишки)
16.	5q2.3-3.2	FRA5C, амфідіколіновий, загальний	GCCR (ген глюкокорти-коїдного рецептора)
17.	5q1.6	FRA5D, амфідіколіновий, загальний	RAD1 (білок контролю клітин-ного циклу, ДНК-репаруюча екзонуклеаза) FST (ген фолістатину, синдром полікістозних яєчників)
18.	5p1.4	FRA5E, амфідіколіновий, загальний	ER1(ген естрогенового рецеп-тора-1)
19.	6q2.6	FRA6E(6q26), амфідіколіновий, загальний	DDM8 (ген інсулінзалежного діабету)
20.	7q3.1-3.2	FRA7G (7q31.2) амфідіколіновий, загальний, FRA7H (7q32.3) амфідіколіновий, загальний	LEP, OB Leptin (ген, відповідальний за розвиток ожиріння)
21.	9q1.1	FRA9F(9q12),5- азацитидиновий, загальний	FHCA (ген гіперхоланемії)
22.	10q1.1	FRA10G(10q11.2), амфідіколіновий, загальний	
23.	10q2.5- 2.6	FRA10E(10q25.2), амфідіколіновий, загальний FRA10F(10q26.1), амфідіколіновий, загальний	PTEN (гомолог фосфатази і тензину) CYP17 (ген цитохрому P450) SORBS1(ген гомолога сорбіну людини, діабет) FGFR2 (ген рецептора 2 чинника росту фібробластів)
24.	12q1.1	FRA12A (12q13.1) фолат- чутливий, рідкісний	GYS2 (ген глікогенсинтетази, ожиріння) HUT4 (ген гіпертонії)
25.	13q1.3	FRA13A (13q13.2)амфідіколіновий, загальний	BRCA2 (ген раку грудей)
26.	13q2.1- 2.2	FRA13B(13q21), BrdU-тип, загальний FRA13C(13q21.1), амфідіколіновий, загальний	CLF (ген холестерол-знижуючого чинника)
27.	13q3.2	FRA13D(13q32), амфідіколіновий, загальний	IRS2 (ген субстрату інсулінового рецептора)
28.	17q2.2	FRA17B (17q23.1) амфідіколіновий, загальний	ERBB2(HER2/neu) (ген транс- мембранного рецептора тирозинкінази)

Продовження таблиці

29.	18q1.1	FRA18A (18q12.2) амфідіколіновий, загальний	LCFS2 (синдром Lynch 2)
30.	20p1.1	FRA20A(20p11), фолатчутливий, рідкий	HNF4A (ген нуклеарного чин-ника гепатоцитів, інсуліннеза-лежний діабет);CYP8 (ген простагландин-12- синтетази, гіпертонія)
31.	Xq2.3-2.4	FRAXC(Xq22.1), амфідіколіновий, загальний	