

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА „ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”

КОРНІЄНКО СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА

УДК 618.14-06:618.179]-039.2-053.84

**ПАТОЛОГІЯ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК ПІЗЬОГО
РЕПРОДУКТИВНОГО ТА ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ
(ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті МОЗ України (м. Лиман)

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
ДРОНОВА ВІКТОРІЯ ЛЕОНІДІВНА,
Державна установа „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України” (м.Київ), завідувач відділення оперативної гінекології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України

КАМІНСЬКИЙ В’ЯЧЕСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ,
Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

доктор медичних наук, професор
ВЕНЦКІВСЬКА ІРИНА БОРИСІВНА,
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), професор кафедри акушерства та гінекології №1

доктор медичних наук, професор,
СЕНЧУК АНАТОЛІЙ ЯКОВИЧ,
ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ» (м.Київ), завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист дисертації відбудеться “ 27 “ лютого 2018 року о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України” (04050, м.Київ, вул. П.Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Державної установи „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України” (04050, м.Київ, вул.П.Майбороди, 8).

Автореферат розісланий “ 26 ” січня 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пізній репродуктивний та пременопаузальний вік – складний перехідний період в житті жінки, коли відбуваються фізіологічні та патологічні психонейроімуноендокринні зміни на тлі зменшення кількості примордіальних фолікулів, дефіциту гормонів яєчників, підвищення рівнів гонадотропінів та зростання частоти ановуляцій (В. В. Камінський, Ю. Г. Антипкін, Т. Ф. Татарчук, 2017). Ці процеси приводять не тільки до природних вікових змін ендометрія, але й можуть стати чинниками розвитку патологічних станів, таких як гіперпластичні процеси ендометрія, хронічний ендометрит та внутрішньоматкові синехії, які є досить поширеними серед жіночої популяції даного вікового періоду. Так, у структурі гінекологічної захворюваності гіперпластичні процеси ендометрія становлять від 10 до 50 % (Т. Ф. Татарчук, 2013; И. Б. Вовк и др., 2016); хронічний ендометрит – від 3 до 73 % (Г. Т. Сухих и др., 2010; О. М. Носенко, А. І. Саєнко, 2014); внутрішньоматкові синехії – 22 % серед безплідних жінок (А. Conforti et al., 2013) і 2,8–45,5 % серед пацієнок з порушеннями менструального циклу і репродуктивними втратами в анамнезі (С. М. March, 2011). Рецидиви різних видів патології ендометрія (ПЕ) варіюють від 2,5 до 80 % (S. Ayas et al., 2011; М. М. AlHilli et al., 2013; R. Paradisi et al., 2014).

Частота малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія, за даними різних авторів, коливається в досить широких межах (0,25-47 %) і визначається морфологічними особливостями захворювання, тривалістю його рецидивування, а також віком пацієнтки (Т. Ф. Татарчук, 2013). Тому тактика ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія полягає не тільки в усуненні та полегшенні таких симптомів, як маткові кровотечі, біль, але, головне, – в прогнозуванні та профілактиці рецидивів і своєчасному виявленні супутнього інвазивного раку ендометрія (А. Я. Сенчук та ін., 2016; S. Tamauchi et al., 2017; О. Nwanodi, 2017). Актуальність проблеми ПЕ у хворих пізнього репродуктивного віку не втрачає свого значення не тільки з позицій профілактики раку ендометрія, але і з позицій відновлення і збереження репродуктивної функції (В. М. Запорожан та ін., 2012; Т. Ф. Татарчук и др., 2013; R. A. Owings et al., 2014).

Відомий тісний зв'язок обміну стероїдів з вегетативною нервовою системою, що є одним з механізмів підтримання гомеостазу організму (Вл. В. Подольський, 2016). Гормональні перебудови у пізньому репродуктивному та пременопаузальному періоді можуть не тільки призводити до розвитку ПЕ, але й супроводжується різними психологічними та вегетативними порушеннями, які погіршують загальну якість життя жінок і ускладнюють особистісні або соціальні взаємодії (В. О. Потапов та ін., 2013; R. Worsley et al., 2014, G. Nayak et al., 2014). Питання впливу на якість життя особистісних змін та синдрому вегетативної дисфункції у жінок з ПЕ в пізньому репродуктивному і пременопаузальному періоді мало вивчені.

Неослабний інтерес до гіперпластичних процесів ендометрія визначається їх тенденцією до тривалого, рецидивуючого перебігу, поєднанням з іншими формами патології матки, відсутністю специфічних, патогномонічних симптомів, складністю диференціальної діагностики (В. Л. Дронова і співавт., 2016; Т. Van den Bosch et al., 2015). Відсутність комплексу клінічних, патоморфологічних і імуногістохімічних критеріїв ризику малігнізації призводить до неадекватного лікування, як у бік недостатньої, так і надмірної радикальності, заснованої на суб'єктивних оцінках (К. А. Мартиросян и др., 2011; Т. Ф. Татарчук и др., 2015).

Для ранньої діагностики, уточнення особливостей патогенезу та пошуку більш ефективних методів лікування ПЕ в клінічній практиці все більше уваги надається гістероскопії, яка дозволяє оцінити структурно-функціональні зміни слизової матки і, що важливо, дає змогу діагностувати ранні стадії розвитку передпухлинних і пухлинних процесів (О. А. Слюсарева, 2013; К. А. Хадарцева, М. В. Панышина, 2015).

Таким чином, розвиток етіопатогенетичних підходів до лікування ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку лишається актуальним. Жодна із запропонованих концепцій виникнення ПЕ не може повністю пояснити причину виникнення рецидивів. Становить інтерес співставлення клінічних і морфологічних особливостей ПЕ, визначення можливості прогнозувати перебіг захворювання і, особливо, ризик рецидивування. Крім того, з огляду на появу нових високотехнологічних методів діагностики та способів лікування, тактика ведення хворих з ПЕ потребує постійного вдосконалення. Можна сподіватись, що наукові дослідження у цьому напрямку та розробка тактики ведення жінок з ПЕ даного вікового періоду дозволить підвищити ефективність лікування, знизити частоту рецидивів та покращити якість життя жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету МОЗ України і є фрагментом комплексних НДР «Розробити та впровадити сучасні лікувальні та реабілітаційні технології щодо відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з гіперпластичними та пухлинними процесами геніталій» (№ держреєстрації 0107U10172) та «Патогенетичні механізми ускладнень й невдач допоміжних репродуктивних технологій та їх профілактика» (№ держреєстрації 0101U010844).

Мета роботи – підвищення ефективності лікування та покращення якості життя жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку з патологією ендометрія шляхом розробки та впровадження системи лікувально-профілактичних заходів на основі удосконалення діагностики, хірургічної та реабілітаційної тактики.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнток різного віку з патологією ендометрія для виявлення структури і особливостей перебігу даної патології у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку.

2. Вивчити особливості анамнезу, коморбідність з іншою гінекологічною та соматичною патологією, частоту рецидивування патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

3. Встановити зв'язок змін гормонального статусу, імуногістохімічних особливостей ендометрія (стан рецепторів стероїдних гормонів, CD138, циклооксигеназа-2) з патологією ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

4. З'ясувати особливості сонографічної та гістероскопічної картини патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

5. Вивчити психоемоційні особливості та якість життя жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку з патологією ендометрія.

6. Встановити зв'язок вегетативних розладів, інсомнії та порушень синтезу мелатоніну з патологією ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

7. Визначити фактори ризику та розробити математичну модель прогнозу рецидивування патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

8. Удосконалити послідовність і спектр діагностичних заходів при обстеженні пацієнток із патологією ендометрія в пізньому репродуктивному віці та перменопаузі.

9. Дати наукове обґрунтування комплексного лікування пацієнток із патологією ендометрія в пізньому репродуктивному віці та перменопаузі.

10. Розробити систему лікувально-профілактичних заходів при патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку, яка включає прогноз рецидивування, удосконалену тактику хірургічного лікування, диференційовану терапію та реабілітацію, оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – патологія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку.

Предмет дослідження – клініко-анамнестичні дані, структура патології ендометрія, чинники ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія, патоморфологія ендометрія, особливості гормонального гомеостазу, експресія рецепторів стероїдних гормонів, CD138, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) в ендометрії, якість життя, психоемоційні особливості, результати лікування в пізньому репродуктивному та перменопаузальному віці.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, загально-клінічні, сонографічні, доплерографічні, гістероскопічні, імунохімічні з електро- і хемілюмінісцентною детекцією, радіоімунні, психометричні, морфологічні, імуногістохімічні, мікробіологічні, математичні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на основі комплексних досліджень запропонована нова концепція рецидивування патології ендометрія у

жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку у взаємозв'язку з обтяженим гінекологічним та репродуктивним анамнезом, змінами гормонального профілю, морфологічного стану ендометрія, особистісним профілем, зниженням якості життя, високою коморбідністю з синдромом вегетативної дисфункції, соматичною та супутньою гінекологічною патологією.

На підставі ретроспективного аналізу уточнено особливості вікового розподілу пацієток з ПЕ (питома вага жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального періоду складає 37,3 %, що менше за відсоток жінок активного репродуктивного віку – 54,1 %). У жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку встановлена наступна структура ПЕ: у переважній більшості жінок (75,9 %) діагностовано гіперпластичні процеси ендометрія (у 51,1 % – поліп тіла матки, у 37,2 % – гіперплазія ендометрія), у 17,4 % діагностовано хронічний ендометрит. Відмічена висока частота (53,0 %) сполученої маткової патології.

Доповнені дані, щодо особливостей сонографічної та гістероскопічної картини, гормонального статусу, морфофункціональних властивостей ендометрія (експресія рецепторів стероїдних гормонів, CD138, ЦОГ-2) залежно від форми ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. Оптимізована диференційна діагностика форм ПЕ.

Доведено, що розвиток різних форм ПЕ відбувається на тлі підвищеної секреції гонадотропних і тропних гормонів гіпофіза, зниженої секреції мелатоніну, дисфункції яєчників, наднирників та щитоподібної залози, змін продукції в ендометрії рецепторів стероїдних гормонів, їх залозисто-стромальної дисоціації, підвищеної та нерівномірної експресії ЦОГ-2 і наявності експресії CD138 при запаленні в слизовій оболонці матки.

Вперше встановлено, що характерними особистісними рисами пацієток пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ є високий рівень невротичності (ВШ=4,98±0,36; 95 % ДІ: 2,45-20,61), емоційної лабільності (ВШ=6,93±0,53; 95 % ДІ: 2,46-19,50) та знижений – врівноваженості (ВШ=2,33±0,27; 95 % ДІ: 1,36-3,98). Показано, що виражений синдром вегетативної дисфункції виявляється у 74,5 % жінок (ВШ=18,55±0,35; 95 % ДІ: 9,37-36,73), різноманітними порушеннями сну страждають 56,9 % осіб (ВШ=3,33±0,27; 95%ДІ: 1,96-5,66). Вперше доведено, що інсомнія та дефіцит мелатоніну у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ тісно пов'язані з їх особистісним профілем (підвищенням спонтанної агресивності, невротичності і дратівливості), мають негативний вплив на якість життя та є прогностично несприятливим фактором рецидиву захворювання.

Показано, що психоемоційні та вегетативні порушення є додатковим критерієм тяжкості патологічного процесу ендометрія, погіршення прогнозу його перебігу і ефективності лікування.

Доведено, що у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ істотно знижені всі параметри якості життя. Найнижче оцінювались загальне здоров'я (в середньому 62 бали зі 100), рольове емоційне функціонування (67 балів) і психологічне здоров'я (64 бали).

Інтегральний аналіз отриманих результатів дозволив встановити нові фактори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку, що характеризують гінекологічний анамнез, наявність гінекологічних та соматичних захворювань, урогенітальних інфекцій, вегетативних порушень, особистісні характеристики, які покладені в основу нового алгоритму прогнозування рецидиву даної патології.

Вперше систематизовано комплекс методів діагностики ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з додатковим включенням анкетування для визначення психоемоційних особливостей, вегетативних розладів, інсомнії, рівня мелатоніну та проведення прогнозування ризику рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія.

Комплекс проведених досліджень створив теоретичне підґрунтя для розробки трьохетапної диференційованої системи лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ: передопераційний етап (анамнез, обстеження, прогнозування рецидиву), хірургічний (удосконалена методика гістероскопії з використанням техніки «холодної» петлі), післяопераційна терапія та реабілітація (з додатковим включенням корекції гіпомелатонінемії, седативної та психотерапії, озонотерапії, агоністів гонадотропін-релізінг гормона).

Практичне значення одержаних результатів. Практичній охороні здоров'я запропоновано сучасний алгоритм діагностики ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з включенням 2D- і 3D-сонографії, гідросонографії, доплерографії, гістероскопії, анкетування для визначення психоемоційних характеристик та наявності вегетативної дисфункції, інсомнії, дослідження рівня мелатоніну. Рекомендовано застосовувати розроблений алгоритм прогнозування рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія для визначення методу і об'єму хірургічного лікування. Запропонована та впроваджена комплексна диференційована система лікувально-профілактичних заходів на основі удосконалення діагностики, хірургічної та реабілітаційної тактики залежно від нозології, морфологічних та імуногістохімічних показників, рівня мелатоніну та психоемоційного стану.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені та використовуються в клінічній практиці медичних закладів м. Києва, Львівської, Вінницької та Хмельницької областей.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються на курсах інформації та стажування при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України».

За матеріалами роботи отримано 2 патенти на корисні моделі: «Спосіб профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок пременопаузального віку після абляції ендометрія» (2012); «Спосіб хірургічного лікування рецидивуючих гіперпластичних процесів ендометрія» (2013).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, ретроспективний аналіз медичної документації щодо визначення акушерсько-гінекологічного анамнезу, вікового розподілу, структури патології ендометрія. Особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету, завдання та методологію дослідження. Відповідно з метою та завданнями вибрано методи обстеження жінок, самостійно проводилося збирання матеріалу, викопіювання первинної документації, особисто проведено аналіз особливостей ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку, відбір пацієнок та їх розподіл за групами, проведене їх комплексне обстеження та лікування. Безпосередньо автором більшості жінок проводилося оперативна гістерорезектоскопія. Автором теоретично обґрунтовано і розроблено систему лікувально-профілактичних заходів при ПЕ в пізньому репродуктивному і пременопаузальному віці, оцінена її ефективність. Дисертантом особисто проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, сформульовано усі положення, висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів, а також підготовлено до друку наукові праці, виступи.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорені на: науково-практичних конференціях з міжнародною участю та Пленумах Асоціації акушерів-гінекологів України «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (Київ, 2013), «Іноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 2014), «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (Київ, 2015); II Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2014); Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Анестезіологічне забезпечення та невідкладні стани в акушерстві та гінекології» (Київ, 2015); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016); Науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика та лікування хламідіозу і TORCH-інфекцій» (Київ, 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпропетровськ, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); Науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2017); розширеному засіданні кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету (Лиман, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 34 друкованих роботи: 30 – у фахових виданнях, з яких 27 без співавторів і 5 у провідних наукових виданнях інших держав, а також 2 глави у монографіях та 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 402 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 384 посилання і займає 43 сторінки. Робота ілюстрована 84 таблицями, 69 рисунками, які займають 22 цілі сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених задач розроблено програму (дизайн) досліджень, що включала 5 етапів.

На I етапі дослідження проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 849 історій хвороби жінок всіх вікових категорій з ПЕ, підтвердженими гістероскопією та/або гістологічним дослідженням біоптатів ендометрія. Вік пацієнток коливався від 18 до 76 років. Відповідно до вікових категорій історії хвороби було поділено на три групи: до 1-ї групи увійшли історії 459 пацієнток активного репродуктивного віку (18 – 34 роки), до 2-ї – історії 317 пацієнток пізнього репродуктивного та пременопаузального віку (35 – 54 роки), до 3-ї групи – 73 пацієнтки в постменопаузі (старші за 54 роки).

На II етапі проведено комплексне обстеження 325 пацієнток пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ (група I), досліджували особливості анамнезу, гормонального статусу, морфофункціональні особливості ендометрія, сонографічну та гістероскопічну картину, коморбідність з іншою патологією, частоту рецидивування, психоемоційні особливості, якість життя, чинники, що впливають на ефективність традиційного лікування ПЕ. Поліп тіла матки відмічено у 192 (59,1 %), гіперплазія ендометрія – у 99 (30,5 %), хронічний ендометрит – у 113 (34,8 %), внутрішньоматкові синехії – у 20 (6,2 %).

Для отримання даних за особливості перебігу ПЕ в різні вікові періоди було виділено 2 групи: РІ – 186 пацієнток пізнього репродуктивного періоду у віці 35-42 роки; РІІ – 139 осіб пременопаузального періоду у віці від 43 до 54 років.

Для визначення особливостей різних видів ПЕ було виділено 4 групи з «чистими» нозологічними формами: група з поліпами тіла матки (n=123), група з гіперплазією ендометрія (n=48), група з хронічним ендометритом (n=46) і група з внутрішньоматковими синехіями (n=14).

Контрольну групу склали 81 умовно здорова жінка віком від 35 до 54 років, які були розділені на 2 групи: у групу КІ увійшли 42 жінки пізнього

репродуктивного періоду у віці 35-42 роки; у групу КІІ – 39 осіб в пременопаузальному періоді віком від 43 до 54 років.

У обстежених пацієнток детально вивчено скарги, стан менструальної та генеративної функції, гінекологічний, акушерський, соматичний, алергологічний та інфекційний анамнез, антропометричні показники і дані загально-клінічного обстеження згідно з Наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011. Визначали рецидиви ПЕ та настання вагітності протягом 1,5 року після лікування.

Сонографію проводили за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального і трансвагінального конвексних датчиків частотою 3,5 та 5 МГц за допомогою ультразвукових апаратів з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажу та можливістю комп'ютерної обробки доплерограм. Отримані результати сонографії оцінювали за Bernard J. P. і співавт., 2001.

Рідинну гістероскопію виконували з використанням монополярного гістерорезектоскопу з операційним каналом 9-мм фірми «Storz» (Німеччина) за стандартною методикою. Операція проводилася в умовах стаціонару під загальним внутрішньовенним наркозом. В якості рідинного середовища використовували розчин для іригацій, 1000 мл якого містять: сорбіту 27 г і маніту 5,4 г, який подавався за допомогою гістеромату. При виявленні вогнищевої патології ендометрія проводили прицільну біопсію, потім видаляли ендометрій. Для видалення поліпів, міом, внутрішньоматкової перетинки використовували петльові електроди. При виявленні дифузних процесів ендометрія виконували повне видалення ендометрія під візуальним контролем. Для коагуляції ендометрія і ділянок кровотечі застосовували кульові електроди.

Визначення вмісту гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючого гормону – ЛГ, фолікулостимулюючого гормону – ФСГ, пролактину – ПРЛ, тиреотропного гормону – ТТГ), стероїдних гормонів (вільного тестостерону – Т, дегідроепіандростерону сульфату – ДГЕАС, естрадіолу – E_2 , прогестерону – П), антимюллерового гормону – АМГ, вільного трийодтироніну – T_3 , вільного тироксину – T_4 в сироватці периферичної крові проводили імунохімічними методами з електро- і хемілюмінісцентною детекцією за допомогою наборів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль). Рівень мелатоніну в сироватці крові визначали методом радіоімунного аналізу з аналізаторами та тест-системою Gammamaster, Pharmacia LKB Biotechnology AB (Швеція), LDN Labor. Diagnostika Nord GmbH (Німеччина).

Визначення рецепторів стероїдних гормонів в залозах і стромі ендометрія проводили імуногістохімічним методом з використанням тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), HRP (пероксидази хрину) за інструкціями фірми. Використовували мишині моноклональні антитіла (МАТ) до рецепторів естрогенів- α (клон 1D5, DAKO), прогестерону (клон 16&SAN27, Novocastra). Для візуалізації

гістологічної структури зрізів імуногістохімічні препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра та вміщували в канадський бальзам. Для оцінки експресії PE- α та PP в ендометрії розраховували індекс імунореактивності (IRS) за формулою: $IRS = SI \times PP$, SI – оптична інтенсивність фарбування, PP – відсоток позитивно пофарбованих ядер.

Для верифікації діагнозу хронічного ендометриту, були проведені імуногістохімічні реакції з мишачими моноклональними антитілами (МАТ) до CD138 (клон МП15, Dako, Данія). Підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору і відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин строми. Розрахунок проводився не менше, ніж на 1000 стромальних клітинних елементів. Вивчення експресії ЦОГ-2 в ендометрії проводили з використанням поліклональних кролячих антитіл (ПАТ) (BIOCYC GmbH & Co. KG, Німеччина). IRS розраховували відповідно формулі розрахунку IRS при оцінці стероїдних рецепторів.

Наявність синдрому вегетативної дисфункції встановлювали за допомогою опитувальника О. М. Вейна (1998) з оцінкою в балах. Для оцінки властивостей особистості пацієнок використовували Фрайбурзький особистісний опитувальник FPI, для оцінки якості життя – опитувальник SF-36. Пацієнтки з ПЕ проходили тестування двічі: до та після лікування (через 6 місяців).

На III етапі роботи проведено виділення факторів ризику та розробка алгоритму прогнозування рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія. Алгоритм прогнозування був створений на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є. В. Гублером з співавт. (1999). Оцінка прогностичної інформативності показників проводилась за формулою дивергенцій С. Кульбака (1999). Розрахунки проводили на 2-х групах пацієнок: А1 – 88 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, у яких протягом 2 років після лікування спостерігалися рецидиви захворювання; А2 – 188 жінок, у яких не відмічено ознак рецидивів. 60 пацієнок з гіперпластичними процесами ендометрія склали екзаменаційну вибірку для перевірки точності роботи алгоритму.

IV етап досліджень – патогенетичне обґрунтування та розробка трьохетапної (передопераційна підготовка, хірургічне лікування, післяопераційна терапія та реабілітація) диференційованої системи лікувально-профілактичних заходів при ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку.

На V заключному етапі досліджень проведена оцінка ефективності запропонованої системи лікувально-профілактичних заходів при ПЕ у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку. Обстежено до і після лікування за розробленою системою 250 жінок з ПЕ віком 35-54 роки (група II). Проведено порівняльну характеристику груп I та II, доведено їх однорідність, порівняні результати лікування.

Статистичну обробку матеріалу проводили методами варіаційного,

кореляційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента, Фішера, χ^2 -квадрат, Манна-Уїтні, Уїлкоксона та Мак-Немара, кореляційного та регресивного аналізу, відношення шансів, стандартних та спеціалізованих комп'ютерних програм (С. Н. Лапач та співавт., 2000).

Результати досліджень та їх обговорення. За даними ретроспективного аналізу історій хвороб пацієнок, які потребували проведення гістероскопії, у віковій структурі ПЕ пізній репродуктивний та пременопаузальний період займав значну частку (37,3 %) і посідав друге місце, активний репродуктивний період фіксувався суттєво частіше (54,1 %), тоді як постменопаузальний період – суттєво рідше (8,6 %).

Жінки старшого віку мали достовірно більш обтяжений гінекологічний анамнез: більш, ніж у 3 рази зростала частота міоми матки в анамнезі (33,4 та 37,0 % у жінок 2-ї та 3-ї групи проти 9,4 % у жінок 1-ї групи, $p < 0,001$), у 5-9 разів – патологія молочних залоз (5,0 та 9,6 % проти 1,1 %, $p < 0,001$), у 1,5 разу – поліпів тіла матки (33,8 та 34,5 % проти 22,9 %, $p < 0,001$), у 3-7 разів – поліпів шийки матки (5,4 та 12,3 % проти 1,5 %, $p < 0,01$), у 2-3 рази – частоти комплексної гіперплазії з атипією (2,5 та 4,1 % проти 1,3 %). У той же час у жінок молодшої групи (активний репродуктивний період) в анамнезі частіше відмічено хронічний двосторонній аднексит (59,0 % проти 46,4 та 30,1 % у жінок 2-ї та 3-ї групи, $p < 0,001$), синдром полікістозних яєчників (11,1 % проти 2,8 та 1,4 %, $p < 0,01$). Гіперплазія ендометрія в анамнезі жінок у постменопаузі відмічалася в 2 рази частіше, ніж у молодших жінок (24,7 % проти 12,0 та 14,2 % жінок 1-ї та 2-ї групи, $p < 0,05$). Відповідно віку у 1,5-2 рази зростала частота діагностичних вишкрібань в анамнезі (23,1 % у жінок 1-ї групи проти 35,0 та 50,7 % у жінок 2-ї та 3-ї групи, $p < 0,001$). Оперативні втручання з приводу гінекологічної патології перенесла кожна друга-третья пацієнтка з ПЕ.

У структурі гінекологічної патології за даними анамнезу у жінок 1-ї групи превалювали хронічний двосторонній аднексит (59,0 %) та ектопія шийки матки (39,2 %), у жінок 2-ї групи – хронічний двосторонній аднексит (46,4 %), ектопія шийки матки (37,2 %), поліп тіла матки (33,8 %) та міома матки (33,4 %), у жінок 3-ї групи – міома матки (37,0 %), поліп тіла матки (34,3 %) та ектопія шийки матки (31,5 %). Природно, що жінки 2-ї та 3-ї групи мали більш обтяжений репродуктивний анамнез. Пологи відбулися майже у всіх жінок 3-ї групи (97,3 %) проти 22,9 та 65,0 % у жінок 1-ї та 2-ї групи ($p < 0,001$). Штучні аборти відмічені у жінок 2-ї та 3-ї групи у 2-3 рази частіше (58,7 та 84,9 % проти 29,4 %, $p < 0,001$). Провідною скаргою, з якою зверталися пацієнтки 1-ї та 2-ї групи було безпліддя (39,4 та 37,2 %), тоді як переважну більшість жінок 3-ї групи турбувало кровомазання (69,9 %).

У структурі ПЕ всіх груп домінували поліпи тіла матки, в активному репродуктивному віці та пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці їх частка не відрізнялась (біля 50 %), а надалі, в періоді менопаузи, зростала на 30 %

(80,8 %, $p < 0,001$). Гіперплазія ендометрія найчастіше була відмічена саме у 2-й групі (37,2 % проти 30,3 та 16,4 % у пацієток 1-ї та 3-ї групи, $p < 0,05$). Частота хронічного ендометриту та синехій порожнини матки практично не розрізнялися по групам (17-21 % та 4-7 %). З віком суттєво зростав відсоток комплексної гіперплазії (у 7,6 разу у 2-й групі відносно 1-ї, у 2-5 – у 3-й відносно 2-ї), атрофії ендометрія (у 2,8 та 13,2 разу) та поєднаної маткової патології (в 1,8 та 1,2 разу). Звертало на себе увагу «помолодшання» гіперпластичних процесів ендометрія (їх частота практично не розрізнялася у жінок 1-ї та 2-ї груп).

За результатами проспективного комплексного обстеження 325 пацієток групи I встановлена наступна структура ПЕ: поліп тіла матки відмічено у 59,1 % жінок, гіперплазія ендометрія – у 30,5 %, хронічний ендометрит – у 34,8 %, синехії – у 6,2 %.

Для жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку з ПЕ були характерні порушення менструальної функції в анамнезі (35,7 %). Треба відзначити, що хоча на рясні менструації при зверненні скаржилися лише 27,1 % пацієток, при більш детальному опитуванні рясними їх вважали 52,9 % опитаних проти 25,9 % жінок контрольної групи ($p < 0,001$) і 40,3 % відмітили їх болючість (проти 22,2 %, $p < 0,05$).

Щодо гінекологічного анамнезу, то найпоширенішими у жінок з ПЕ були хронічні аднексити (45,5 %). 33,8 % жінок мали міому матки та 17,2 % – аденоміоз. В анамнезі 15,7 % жінок групи I зустрічалася кіста яєчника. У 15,7 % пацієток відмічено гіперплазію ендометрія, у 35,1 % – поліп тіла матки, у 2,5 % – комплексну гіперплазію ендометрія, що вказує на схильність захворювань ендометрія до рецидивування. Урогенітальні інфекції в анамнезі відмічали майже половина жінок з ПЕ (40,3 %). Найчастіше спостерігався кандидоз (19,1 %). Встановлена значно вища частота урогенітальних інфекцій (у жінок з хронічним ендометритом та внутрішньоматковими синехіями відносно жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (71,4 проти 42,1 %, $p < 0,001$), що вказує певну відмінність патологічних механізмів цих патологій.

48,9 % пацієток вже мали внутрішньоматкові втручання, 26,5 % – операції на придатках, 36,9 % – діагностичні вишкрібання порожнини матки, у тому числі два та більше – 10,2 %. Діагностичні вишкрібання достовірно частіше були в анамнезі жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, ніж у пацієток з синехіями (39,6 проти 20,0 %, $p < 0,05$), а операції на придатках, лапароскопії, гістероскопії та гінекологічні операції – навпаки частіше відмічені в анамнезі пацієток з синехіями.

Суттєво обтяжений у жінок з ПЕ і акушерський анамнез. Так, більш ніж половина жінок відмітила перенесені штучні аборти (в три рази частіше ніж у жінок контрольної групи – 59,4 проти 19,8 %, $p < 0,001$), суттєво більша була і частка жінок з мимовільними абортами (16,3 проти 0,0 % відповідно, $p < 0,05$). При цьому 15,7 %

жінок I групи мали 3 і більше штучних абортів. Відсоток жінок, які народжували в минулому, був суттєво вищий при гіперпластичних процесах ендометрія, ніж при внутрішньоматкових синехіях, а частота викиднів навпаки була суттєво вищою у жінок з синехіями.

Соматичні захворювання відмічені більш, ніж у половини жінок з ПЕ. Найчастіше відмічена патологія травного тракту – у 29,2 %, в тому числі, захворювання печінки – у 21,8 %. Ожиріння реєструвалося 17,5 % осіб та прояви алергії – у 17,2 %. Патологія щитоподібної залози була діагностована у 12,9 % пацієнток, серцево-судинна патологія – у 12,6 %. Різні екстрагенітальні операції перенесли 34,5 % жінок. В середньому на одну пацієнтку з ПЕ доводилося $1,3 \pm 0,08$ соматичних захворювань проти $0,6 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) у жінок контрольної групи.

Як показав аналіз розподілів кількості соматичних захворювань залежно від виду патології, не менше чотирьох захворювань було діагностовано у 18,5 % жінок при гіперплазії ендометрія, з якою найтісніше асоціювалися серцево-судинна патологія, захворювання нирок і тонзиліти. Також підвищення кількості соматичної захворюваності було статистично значиме при поєднаній внутрішньоматковій патології і комплексній гіперплазії.

Найчастіше жінки групи I пред'являли скарги на безпліддя (32,6 %) та гіперполіменорею (31,4 %), на кров'янисті виділення та періодичні болі в нижніх відділах живота скаржились 17,5 % та 17,2 % пацієнток відповідно. Не мали скарг 27,1 % жінок, гістероскопію їм було призначено тому, що при профілактичній сонографії у них були виявлені гіперпластичні процеси ендометрія: у 20,3 % – поліпи, у 6,8 % – гіперплазія ендометрія.

У 28,3 % жінок спостерігалось поєднання кількох видів ПЕ. Поліпи з гіперплазією ендометрія поєднувались у 11,1 % випадків. Хронічний ендометрит найчастіше поєднувався з поліпами тіла матки (33 %), а внутрішньоматкові синехії більш ніж у половині випадків (60,0 %) – з хронічним ендометритом.

Крім того ПЕ часто супроводжувалася іншою гінекологічною патологією. Найчастіше зустрічалось поєднання з міомою матки (33,9 %), безпліддям (32,9 %) та ендометріозом (19,7 %). При цьому гіперплазія ендометрію супроводжувалась міомою матки майже у половині випадків (45,5 %). Діагноз безпліддя було виставлено у 80,0 % жінок з внутрішньоматковими синехіями.

Аналіз віддалених результатів лікування ПЕ виявив значну схильність до рецидивування. Так, ті чи інші прояви рецидиву, що змусили жінку звернутись до гінеколога, встановлені у 29,5 % пацієнток. Поліпи тіла матки рецидивували у 15,1 % жінок, гіперплазія ендометрія – у 7,7 %, в цілому гіперпластичні процеси ендометрія – у 22,8 %, загострення хронічного ендометриту відбувалися у 29,2 % жінок, а внутрішньоматкові синехії – у 2,15 %.

Загально визнано, що методом вибору для діагностики ПЕ є 2D-соноскопія і кількісна та якісна оцінка М-еха. На 21-й день менструального циклу (МЦ) у 52,8 % пацієнток з поліпом тіла матки, у 52,1 % з гіперплазією, у 93,5 % з хронічним

ендометритом і у 100 % з синехіями товщина М-еха була в межах від 8 до 16 мм, у 47,2 % з поліпами тіла матки, у 47,9 % з гіперплазією і у 6,5 % з хронічним ендометритом – понад 16 мм. З приведених даних видно, що товщина М-еха не може слугувати абсолютним диференційно-діагностичним критерієм різних видів ПЕ при сонографії, потрібна якісна оцінка стану ендометрія.

Сонографічний діагноз поліп тіла матки при гістероскопії у 20 (6,2 %) випадків не підтвердився (виявився хибнопозитивним), у 4 (1,2 %) жінок виявлено не діагностовану гіперплазію ендометрія (хибнонегативний діагноз), а у 2 (0,6 %) – внутрішньоматкові синехії були знахідкою при гістероскопії. Значні труднощі викали при діагностиці тонких синехій, а також диференційній діагностиці виражених внутрішньоматкових синехій і внутрішньоматкової перетинки.

Особливо складною є діагностика так званого «мікрополіпозу» ендометрія. Рівень хибнопозитивних сонографічних результатів при цьому склав 8,8 %, у 64,9 % з них при гістероскопії діагностували хронічний ендометрит, що було підтверджено імуногістохімічними дослідженнями (CD138). Пацієнтки з хронічним ендометритом мають високий шанс (ВШ=5,93; 95 % ДІ: 1,86-18,89) отримати помилковий діагноз поліпа тіла матки, що загрожує необґрунтованим хірургічним втручанням. Найбільш інформативними діагностичними сонографічними критеріями хронічного ендометриту, за нашими даними, є: неоднорідність структури ендометрія (88,9 %), наявність гіперехогенних включень в ендометрії (55,6 %); атрофія ендометрія (44,4 %) та нечіткий зовнішній контур М-еха (33,3 %).

Додаткове застосування при передопераційному сумнівному сонографічному діагнозі доплерографії, 3D-сонографії, гідросонографії дозволяє підняти точність передопераційної діагностики поліпів тіла матки до 99,1 %, гіперплазії ендометрія – до 99,3 %, хронічного ендометриту – до 92,3 %, внутрішньоматкових синехій – до 99,0 %. Візуальний огляд внутрішньої поверхні матки при гістероскопії дозволяє уточнити сонографічний діагноз ПЕ, тим самим оптимально змінити тактику ведення і при необхідності після встановлення діагнозу здійснити хірургічне внутрішньоматкове втручання, але гістологічний діагноз вважали остаточним.

Аналіз експресії гормонів гіпофізу та епіфізу у пацієнток пізнього репродуктивного та пременопаузального віку показав, що ПЕ найчастіше розвивається на тлі гіпергонадотропіємії, відносної гіперестрогенії, відносної гіперандрогенії змішаного генезу, зниженого рівня мелатоніну, АМГ, а також недостатності прогестерону в II фазі менструального циклу. Так, виявлені достовірно підвищені рівні ЛГ в 1,23 разу, ФСГ – в 1,17, пролактину – в 1,55, ТТГ – в 1,25, а мелатоніну знижені – в 1,14. Відповідно підвищеній секреції гормонів гіпофізу та епіфізу відмічалися зміни рівнів стероїдних гормонів яєчників та наднирників, а також АМГ. Експресія E_2 на 2-3-й день МЦ підвищена в 1,52 разу, прогестерону – в 2,68, Тв – в 1,14, кортизолу – в 1,09, ДГЕАС – в 1,26 разу на тлі зниження рівня АМГ в 1,27 рази і прогестерону на 21-й день МЦ в 1,25.

При аналізі експресії гормонів залежно від вікового періоду (табл. 1) встановлено, що при переході від пізнього репродуктивного до пременопаузального віку у жінок з ПЕ (група РІ та РІІ) спостерігалися гормональні зміни, подібні до фізіологічних (група КІ та КІІ): підвищення концентрації гонадотропних гормонів (рівень ЛГ у жінок з ПЕ підвищився у 3,19 разу, в контролі – у 5,30 разу, ФСГ – у 4,00 та 7,28 разу) при суттєвому зниженні рівня мелатоніну (у 1,37 та 1,13 разу).

Таблиця 1

Рівень гормонів гіпофізу, епіфізу, щитоподібної залози та стероїдних гормонів у жінок залежно від віку на 2-3-й день менструального циклу, М±SE

Гормон	Група			
	РІ	РІІ	КІ	КІІ
ЛГ, МО/л	10,24±0,73 ^{кІ,рІІ}	32,70±1,77 ^{кІІ,рІ}	5,24±0,15 ^{кІІ}	27,76±1,26 ^{кІ}
ФСГ, МО/л	12,81±0,96 ^{кІ,рІІ}	51,27±2,85 ^{кІІ,рІ}	6,22±0,13 ^{кІІ}	45,31±1,98 ^{кІ} ,
Пролактин, нг/мл	18,58±0,47 ^{кІ,рІІ}	20,54±0,59 ^{кІІ,рІ}	10,99±0,33 ^{кІІ}	14,13±0,31 ^{кІ}
Мелатонін, пг/мл	24,44±0,73 ^{кІ,рІІ}	17,83±0,64 ^{кІІ,рІ}	26,21±0,35 ^{кІІ}	23,18±0,14 ^{кІ}
ТТГ, мМО/л	2,27±0,06 ^{кІ}	2,15±0,05 ^{кІІ}	1,72±0,09	1,85±0,11
Е ₂ , пг/мл	56,12±2,79 ^{кІ,рІІ}	43,90±1,56 ^{кІІ,рІ}	41,01±1,89 ^{кІІ}	25,30±2,92 ^{кІ}
Прогестерон, нг/мл	1,58±0,13 ^{кІ,рІІ}	1,48±0,18 ^І	0,65±0,07	0,49±0,06
Тв, пг/мл	1,65±0,02	1,71±0,03 ^{кІІ}	1,58±0,03 ^{кІІ}	1,35±0,07 ^{кІ}
Кортизол, мкг/дл	8,38±0,15 ^{рІІ}	7,61±0,08 ^{кІІ,рІ}	8,11±0,16 ^{кІІ}	6,64±0,16 ^{кІ}
ДГЕАс, мкг/дл	84,98±3,81 ^{кІ,рІІ}	73,82±5,25 ^{рІ}	77,38±2,40 ^{кІІ}	49,05±2,5 ^{кІ}
АМГ, нг/мл	3,13±0,14 ^{кІ,ІІ}	1,54±0,12 ^{кІІ,І}	4,30±0,14 ^{кІІ}	1,84±0,09 ^{кІ}
ТЗв, пг/мл	2,50±0,03 ^{кІ}	2,56±0,02 ^{кІІ}	2,84±0,08	2,80±0,08
Т4в, нг/дл	1,21±0,04 ^{кІ}	1,23±0,04	1,33±0,05	1,26±0,03

Примітка. ^{рІ, рІІ, кІ, кІІ} – статистично значуща різниця з групами РІ, РІІ, КІ і КІІ (p<0,05).

Відповідно знижувались рівні стероїдних гормонів (Е₂ – в 1,28 та 1,62 разу; прогестерону на 2-3-й день МЦ – в 1,07 та 1,33 і на 21-й день – у 1,41 та 4,49 разу; ДГЕАС – в 1,15 і в 1,58 та АМГ – в 2,03 і в 2,34). Концентрація Тв при ПЕ значуще не змінювалася, тоді як в контролі з віком вірогідно знижувалася в 1,17 разу. Вміст кортизолу при ПЕ знижувався в 1,10 рази, в контролі – в 1,22. Тобто при ПЕ вікова гормональна перебудова починається пізніше і відрізняється від такої у жінок контрольної групи за темпом і напрямками Саме ці гормональні зміни можуть не

тільки обумовлювати розвиток гормонзалежної патології ендометрія, але й призводити до особистісних порушень та інсомнії.

Аналіз особливостей секреції гормонів в залежності від форми ПЕ показав, що найбільша експресія ЛГ і ФСГ була у жінок з гіперплазією ендометрія, пролактину – при хронічному ендометриті. Секреція прогестерону на 2-3-й та 21-й день МЦ була найбільшою при хронічному ендометриті, а на 21-й день найменшою – при гіперплазії ендометрія. Секреція кортизолу і ДГЕАС була найбільш інтенсивною при хронічному ендометриті і найменшою при гіперплазії, а вміст АМГ навпаки – найбільший при ендометриті і найменший при гіперплазії.

Окрім дисфункції гормональної регуляції у розвитку ПЕ має значення і дисфункція стероїд-рецепторних систем в ендометрії. Встановлено, що у жінок з ПЕ кількість стероїдних рецепторів в ендометрії була підвищеною: в стромі РЕ α – в 4,06 разу і РП – в 3,25, у залозах РЕ α – в 1,34, РП – в 1,20. Співвідношення РЕ α в залозах до РЕ α в стромі складало 1,13 проти 3,44 в контрольній групі; співвідношення РП в стромі до РП в залозах – відповідно 1,14 і 3,10, тобто для ПЕ було характерне переважне збільшення експресії рецепторів до стероїдних гормонів в стромі ендометрія. IRS стероїдних рецепторів також був підвищений: в стромі РЕ α – в 8,10 разу ($98,81 \pm 3,45$ проти $12,20 \pm 0,65$ ум. од., $p < 0,001$) і РП – в 6,36 ($121,77 \pm 3,93$ проти $19,14 \pm 0,83$ ум.од., $p < 0,001$), у залозах РЕ α – в 2,27 ($107,05 \pm 3,38$ проти $47,12 \pm 3,30$ ум. од., $p < 0,001$), РП – в 1,43 ($133,31 \pm 3,39$ проти $93,51 \pm 6,65$ ум.од., $p < 0,001$).

У пацієток з ПЕ, на відміну від жінок контрольної групи, не спостерігалось значущого зниження відсотку імунореактивних клітин до МАТ до рецепторів стероїдних гормонів з віком, окрім РП в стромі (рис. 1) : в стромі їх кількість до РЕ α в групі РІ складала $45,40 \pm 1,66$ %, РП – $46,37 \pm 1,85$ % ($p > 0,05$), до РП – $63,48 \pm 1,71$ і $54,69 \pm 2,02$ %, $p < 0,001$), в залозах – відповідно РЕ α – $52,32 \pm 1,67$ і $51,06 \pm 1,78$ % ($p > 0,05$) і РП – $68,44 \pm 1,27$ і $67,48 \pm 1,45$ % ($p > 0,05$). У контрольних групах відмічалось статистично значуще зниження кількості імунореактивних клітин до МАТ до рецепторів стероїдних гормонів з віком: в стромі РЕ α – в 1,96 рази (з $14,76 \pm 0,58$ до $7,54 \pm 0,29$ %, $p < 0,001$), РП – в 2,00 (з $24,23 \pm 0,61$ до $12,12$ %, $p < 0,05$), в залозах РЕ α – в 1,98 (з $50,98 \pm 2,78$ до $25,70 \pm 1,46$ %, $p < 0,001$) і РП – в 2,22 (з $77,50 \pm 0,86$ до $34,95 \pm 0,44$ %, $p < 0,001$). Уповільнена вікова інволюція рецепторів до стероїдних гормонів в ендометрії, можливо, сприяє розвитку ПЕ і виникненню її рецидивів.

IRS стероїдних рецепторів в ендометрії у пацієток залежно від форми ПЕ був найбільшим у жінок з гіперплазією як в стромі, так і залозах, а найменшим – при хронічному ендометриті. IRS для РЕ α в стромі при гіперплазії ендометрія перевищував такий при поліпах тіла матки в 1,34 разу ($138,32 \pm 8,81$ проти $103,42 \pm 5,32$ ум. од., $p < 0,001$) і в 1,91 – при хронічному ендометриті ($72,50 \pm 8,60$ ум.од., $p < 0,001$). IRS для РП в стромі при гіперплазії ендометрія в 1,27 рази був

більше за такий при поліпії тіла матки ($167,96 \pm 10,16$ проти $132,43 \pm 5,99$ ум.од., $p < 0,05$), в 1,38 – при синехіях ($121,68 \pm 16,88$ ум. од., $p < 0,05$), в 1,79 – при хронічному ендометриті ($94,06 \pm 10,04$ ум. од., $p < 0,05$).

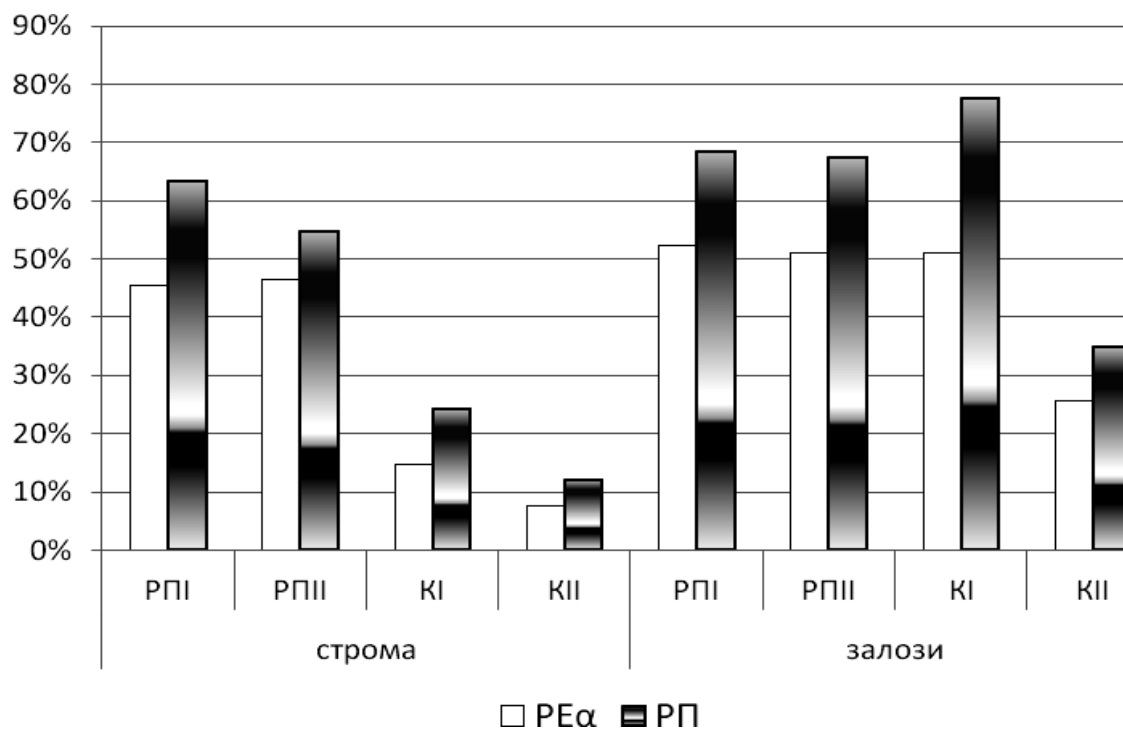


Рис. 1 Розподіл PEα і RP в стромі і залозах ендометрія в залежності від вікового періоду.

В залозах IRS PEα при гіперплазії в 1,17 разу був вищий за такий при поліпії тіла матки ($135,81 \pm 9,23$ проти $116,45 \pm 5,36$ ум. од., $p < 0,001$), в 1,64 – при хронічному ендометриті ($82,56 \pm 8,07$ ум.од., $p < 0,001$), в 1,10 – при внутрішньоматкових синехіях ($123,76 \pm 13,87$ ум. од., $p < 0,05$); для RP IRS сягав $179,09 \pm 7,05$ ум.од. і був більше за такий при поліпії тіла матки в 1,27 разу ($140,47 \pm 5,25$ ум. од., $p < 0,001$), при внутрішньоматкових синехіях – в 1,21 ($147,80 \pm 18,14$ ум. од., $p < 0,001$), при хронічному ендометриті в 1,59 – ($112,85 \pm 8,11$ ум. од., $p < 0,001$).

У всіх зразках ендометрія з ПЕ в стромі зустрічалися поодинокі, дифузно розташовані клітини або скупчення лімфоїдних клітин, але імунозабарвлення клітин МАТ до CD138 реєстрували тільки у пацієток з хронічним ендометритом, при чому відсоток імунозабарвлених клітин склав $14,73 \pm 0,41$ %. Відмінною рисою хронічного ендометриту у жінок пізнього репродуктивного віку порівняно з особами в пременопаузі була більша кількість імунопозитивних клітин до сіндекану-1 в 1,58 разу ($16,76 \pm 0,54$ проти $10,61 \pm 0,44$ %, $p < 0,001$). У 19,6 % пацієток з хронічним ендометритом за результатами гістологічного дослідження зразків ендометрія зафіксовані поодинокі лімфоїдні клітини або невеликі лімфоїдно-гістіоцитарні інфільтрати в стромі, при імуногістохімічному дослідженні виявлені плазмоцити в стромі.

ЦОГ визнана, як фермент, який обмежує швидкість біосинтезу простагландинів. ЦОГ-2 є високоіндуцибельною ізоформою і може експресуватися в різних клітинах у відповідь на індуктори, такі як фактори росту, цитокіни та прозапальні молекули. ЦОГ-2 головним чином відповідає за синтез простагландинів при гострому та хронічному запаленні. При дослідженні експресії ЦОГ-2 встановлено, що відсоток імунореактивних клітин до ПАТ до ЦОГ-2 у пацієток з ПЕ був підвищений в 4,19 разу ($8,47 \pm 0,34$ проти $2,02 \pm 0,17$ % в контролі, $p < 0,001$); інтенсивність імунозабарвлення ПАТ ЦОГ-2 – в 2,11 ($2,47 \pm 0,04$ проти $1,17 \pm 0,07$, $p < 0,001$); IRS імунопозитивних клітин ПАТ до ЦОГ-2 – в 7,60 ($21,28 \pm 0,96$ проти $2,80 \pm 0,28$ ум.од., $p < 0,001$).

У пацієток з ПЕ в пременопаузі порівняно з особами в пізньому репродуктивному віці спостерігали зменшення відсотку імунореактивних клітин до ПАТ до ЦОГ-2 в 1,26 разу (з $9,30 \pm 0,46$ до $7,36 \pm 0,50$ %, $p < 0,001$); інтенсивності імунозабарвлення ПАТ ЦОГ-2 – в 1,27 (з $2,72 \pm 0,03$ до $2,14 \pm 0,07$, $p > 0,05$); IRS – в 1,57 (з $25,18 \pm 1,29$ до $16,05 \pm 1,32$ ум.од.). Спостерігали одночасне імунозабарвлення поверхневого епітелію, цитоплазми епітелію залоз і стромальних клітин.

У деяких випадках відмічали на тлі вираженої реакції цитоплазми епітелію залоз переважне імунозабарвлення апікальної та базальної частини цитоплазми епітелію залоз, а в деяких – нерівномірну реакцію залозистого епітелію на імунозабарвлення ПАТ до ЦОГ-2. Найбільша експресія ЦОГ-2 (рис. 2) відмічалася при гіперплазії ендометрія і хронічному ендометриті (IRS склав відповідно $38,76 \pm 3,00$ і $31,32 \pm 1,89$ ум. од. проти $11,26 \pm 0,63$ при поліпі тіла матки та $30,11 \pm 3,69$ ум. од. при внутрішньоматкових синехіях, $p < 0,05$).

Вивчення медіанних оцінок шкал опитувальника FPI показало (рис. 3), що для пацієток з ПЕ характерний високий ступінь (7-9 балів) невротичності (41,2 % проти 3,7 % у жінок контрольної групи, $p < 0,001$), депресивності (19,7 %, у жінок контрольної групи не відмічено, $p < 0,001$), дратівливості (23,1 %, у жінок контрольної групи не відмічено, $p < 0,001$), емоційної лабільності (26,5 проти 4,9 %, $p < 0,001$), підвищений рівень сором'язливості (частота високих оцінок 41,8 проти 16,0 %, $p < 0,05$). До особистісних факторів, пов'язаних з ПЕ, також можна віднести знижений рівень врівноваженості (частота низьких оцінок 46,5 проти 27,2 %).

Однією з причин синдрому вегетативної дисфункції є психічні порушення тривожно-депресивного характеру, як правило, невротичного. В основі розвитку соматизації тривожно-депресивних розладів лежить процес переходу емоційних переживань через складну систему вегетативних зрушень в соматичні симптоми. Виражений синдром вегетативної дисфункції (сума балів за опитувальником О. М. Вейна більше 15) виявлений у 74,5 % жінок з ПЕ проти 13,6 % жінок контрольної групи (ВШ = $18,55 \pm 0,35$; 95%ДІ: 9,37-36,73; $p < 0,001$).

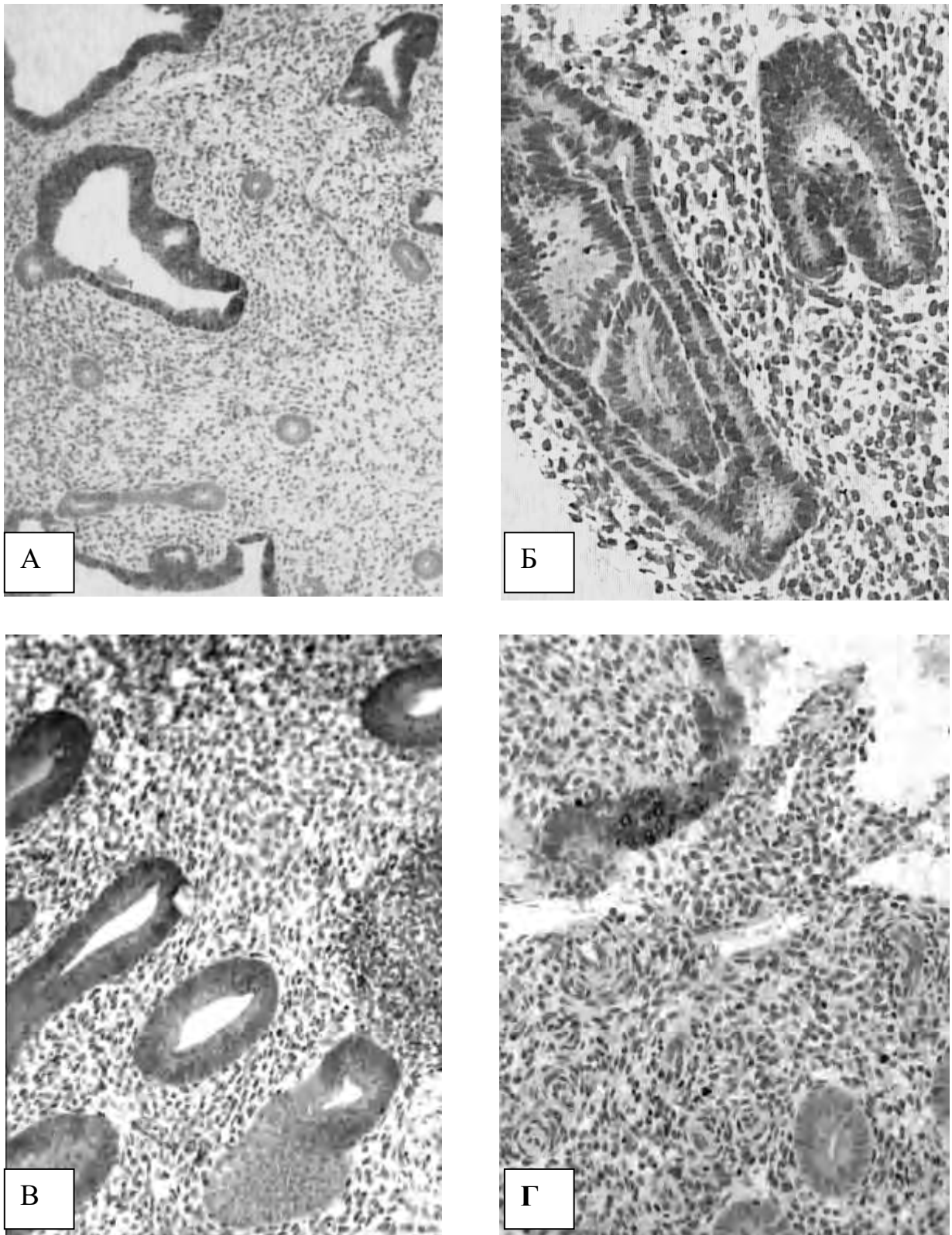


Рис. 2 Експресія ЦОГ-2 при поліпі тіла матки, гіперплазії ендометрія, хронічному ендометриті і внутрішньоматкових синехіях (А, Б, В і Г відповідно). Імуногістохімічне дослідження з ПАТ до ЦОГ-2. $\times 75$ (А), $\times 150$ (Б, В, Г)

У структурі вегетативних порушень пацієток з ПЕ домінували порушення функції шлунково-кишкового тракту (65,5 %) і головний біль (59,1 %), у контролі не зареєстровано жодного випадку цих симптомів. При ПЕ із симптомів синдрому вегетативної дисфункції значимо частіше порівняно з контролем відзначалися (в порядку зменшення ВШ): оніміння або похолодіння пальців (ВШ=4,32; 95 % ДІ: 2,30-8,13), втома при пробудженні вранці (ВШ=3,78; 95 % ДІ: 1,88-7,62; $p<0,008$), серцебиття (ВШ=2,68; 95 % ДІ: 1,52-4,73; $p<0,03$), поверхневий сон (ВШ=2,60; 95 % ДІ: 1,28-5,26), низька працездатність (ВШ=2,48; 95 % ДІ: 1,46-4,20).

При цьому наявність синдрому вегетативної дисфункції була пов'язана з підвищенням частоти рецидивів ПЕ: у 3,0 рази поліпів тіла матки (ВШ=2,76, 95 % ДІ: 1,20-6,33, $p<0,02$) та гіперплазії ендометрію (ВШ=4,21, 95 % ДІ: 1,15-15,39, $p<0,03$), у 1,5 разу – хронічного ендометриту (ВШ=6,31, 95 % ДІ: 2,11-18,33, $p<0,001$).



Примітка. * – різниця відносно показника жінок контрольної групи достовірна ($p<0,001$ за ранговим критерієм Манна-Уїтні).

Рис. 3. Особистісний профіль пацієток з патологією ендометрія та жінок контрольної групи (медіанні оцінки шкал опитувальника FPI в балах).

За результатами тестування за бальним опитувальником О. М. Вейна, у 56,9 %

пацієнок були ознаки інсомнії (труднощі засинання, поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями, почуття невиспаності) проти 28,4% здорових жінок (ВШ=3,33; 95%ДІ: 1,96-5,66; $p < 0,001$).

Мелатонін – універсальний адаптоген, який бере участь в численних фізіологічних процесах, зокрема, в регулюванні циркадних ритмів, тривожності та сну, має багатоступеневий вплив на репродуктивну систему. Враховуючи високий рівень інсомнії, проведена оцінка кореляційних зв'язків рівня мелатоніну з особистісними характеристиками обстежених жінок (рис. 4). Найтісніший обернений зв'язок встановлено з депресивністю ($\rho = -0,53$) та емоційною лабільністю ($\rho = -0,53$), тобто гіпомелатоніємія характеризується високим рівнем депресивності (рис. 4) і емоційною лабільністю.

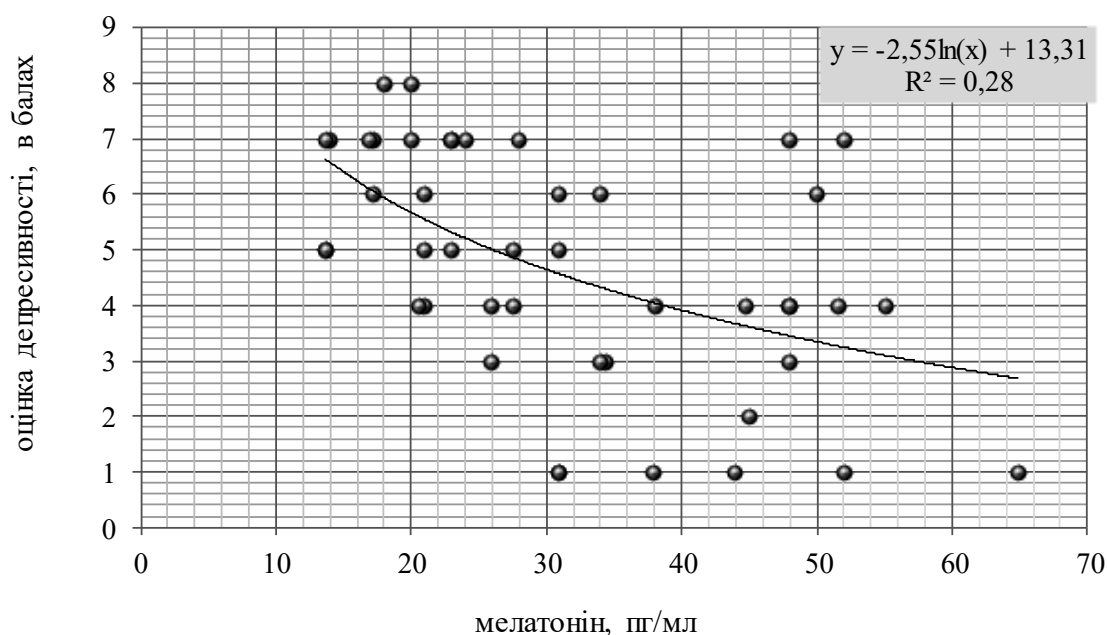


Рис. 4 Кореляційне поле, формула регресії та коефіцієнт апроксимації депресивності у пацієнок з патологією ендометрія в залежності від рівня мелатоніну.

При оцінці якості життя у жінок з ПЕ найнижчі оцінки в балах відмічені в шкалах життєздатності та загального здоров'я, приблизно на тому ж рівні оцінювалось і психологічне здоров'я (табл. 2). У порівнянні зі здоровими жінками пацієнтки з ПЕ відчували суттєві обмеження практично за всіма параметрами якості життя. Найбільша розбіжність зазначалась в показниках загального здоров'я, рольового емоційного функціонування і психічного здоров'я. Зниження інтегральної оцінки психологічного стану в порівнянні з фізичним компонентом було більш вираженим, ніж у здорових жінок. При оцінці якості життя за нозологіями найгірші оцінки отримані у пацієнок з поліпами тіла матки. Поєднана патологія матки є фактором, що істотно обтяжує більшість фізичних параметрів якості життя. Кореляційний аналіз дозволив встановити статистично значиму зворотну залежність

між тяжкістю вегетативних порушень і всіма оцінюваними параметрами якості життя.

За результатами проведених комплексних досліджень встановлено, що на виникнення рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку впливає ціла низка факторів, серед яких показники, що характеризують вік жінки, гінекологічний анамнез, гінекологічний та соматичний статус, особистісні характеристики (невротичність, депресивність), наявність синдрому вегетативної дисфункції, розладів сну. Загалом ми виділили 36 показників, які можуть бути використані при виділенні групи високого ризику рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія. Найбільш інформативними серед яких виявились показники: «Ендометріоз» (I = 89,1), «Рівень мелатоніну» (I = 88,9), «Порушення менструального циклу» (I = 84,4), «Вік» (I = 79,9), «Рівень невротичності» (I = 76,9), «Патологія молочної залози» (I = 69,7), «Вид гіперпластичних процесів ендометрія» (I = 68,9), «Синдром вегетативної дисфункції» (I = 88,9), «Патологія щитоподібної залози» (I = 68,5), «Гіперполіменорея» (I = 63,0), що підтверджує суттєву роль соматичних, психосоматичних, вегетативних розладів, особистісних характеристик жінки у неефективності лікування ПЕ.

Таблиця 2

Оцінка якості життя пацієнток з патологією ендометрія пізнього репродуктивного та перименопаузального віку, Me (Q1-Q3) в балах

Шкала опитувальника SF-36	Група I, n=325	Контрольна група, n=81
Фізичне функціонування	90 (80-95)*	95 (93-100)
Рольове фізичне функціонування	100 (50-100)	100 (75-100)
Інтенсивність болю	80 (62-100)*	92 (74-100)
Загальне здоров'я	62 (50-72)***	90 (85-93)
Життєздатність	60 (40-70)***	73 (65-85)
Соціальне функціонування	75 (63-88)***	100 (75-100)
Рольове емоційне функціонування	67 (33-100)***	100 (67-100)
Психологічне здоров'я	64 (48-72)***	80 (80-84)
Фізичний компонент здоров'я	77 (66-87)***	92 (87-94)
Психологічний компонент здоров'я	68 (54-79)***	85 (74-92)

Примітка. *, **, *** – значимість різниці відносно показника жінок контрольної групи відповідно $p < 0,05$, $p < 0,01$ і $p < 0,001$ (ранговий критерій Манна-Уїтні).

Для 13 найбільш інформативних показників розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) і побудована диференційно-прогностична таблиця, яка є

інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. Суть роботи алгоритму полягає в послідовному (починаючи з показника з найвищою інформативністю) підрахунку суми ПК відповідно до значень показників у пацієнтки і при перевищенні порогового значення ($a_1 = 12$) – віднесення жінки до групи високого ризику рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування проведено комплексне обстеження 60 жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія. За прогнозом високий ризик рецидиву був у 22 пацієнток (у 19 прогноз справдився), не достатньо інформації – у 5, у інших 33 прогнозувався низький ризик гіперпластичних процесів ендометрія і прогноз справдився. Тобто помилкових прогнозів було 3 (точність прогнозування склала – 95,0 %), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а рецидив виникає. Розроблений алгоритм може бути використаний, як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера, а його висока точність дозволяє його використовувати в широкій клінічній практиці.

Проведені дослідження створили теоретичне підґрунтя для розробки диференційованої схеми ведення жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з ПЕ, яка включає 3 етапи (рис. 5): передопераційний (анамнез, обстеження, прогнозування рецидиву, передопераційна підготовка), хірургічний – гістероскопія (техніка «холодної» петлі при гіперпластичних процесах низького ризику рецидивів, при внутрішньоматкових синехіях – інтраопераційне внутрішньоматкове введення протиспайкового гелю, при рецидивуючих гіперпластичних процесах або високому ризику рецидиву за умови відсутності репродуктивних планів – абляція ендометрія), післяопераційна терапія (антибактеріальна, гормональна, метаболічна, відновлення генітального біоценозу, корекція гіпомелатоніемії, седативна терапія, психотерапія, при хронічному ендометриті – озонотерапія, при рецидивуючих гіперпластичних процесах – агоністи гонадотропін-релізіну гормона).

Проведена перевірка ефективності запропонованої системи лікування жінок з ПЕ. При гіперпластичних процесах ендометрія у групі II (поліп тіла матки – 153 жінки, гіперплазія ендометрія – 75 пацієнток) проводилось гістероскопічне видалення ендометрія «холодною петлею», у групі I (поліп тіла матки – 192 жінки, гіперплазія ендометрія – 99 пацієнток) – вишкрібання порожнини матки. На післяопераційному етапі у групі II призначали низькодозовані КОК з високим антипроліферативним індексом 3 місяці за схемою, у групі I – гестагени.

При рецидивуючих гіперпластичних процесах ендометрія в пременопаузі (42 пацієнтки) або при високому ризику рецидиву і відсутності репродуктивних планів (19 пацієнток) проводили гістероскопічну абляцію ендометрія. У післяопераційному періоді з метою профілактики рецидивів призначали агоністи гонадотропін-релізіну гормона протягом 3 місяців.



Рис. 5 Система лікувально-профілактичних заходів у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку з патологією ендометрія.

При хронічному ендометриті у основній групі проводилась біопсія ендометрія або гістероскопічне видалення ендометрія «холодною петлею» (у групі порівняння – вишкрібання порожнини матки). На післяопераційному етапі у II групі: введення медичного озону в порожнину матки, антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості збудників, гормональна, метаболічна терапія, відновлення біоценозу, корекція гіпомелатоніемії, седативна терапія, психотерапія за необхідності (у групі II антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості збудників).

При внутрішньоматкових синехіях у II групі проводилось гістероскопічне видалення ендометрія «холодною петлею» та електродеструкція синехій з інтраопераційним внутрішньоматковим введенням протиспайкового гелю (у групі порівняння – вишкрібання порожнини матки). На післяопераційному етапі у групі II: антибактеріальна, гормональна, метаболічна терапія, відновлення біоценозу, корекція гіпомелатоніемії, седативна терапія, психотерапія за необхідності (у групі порівняння антибактеріальна терапія).

До післяопераційного реабілітаційного комплексу також включено: для корекції патології печінки при порушенні її функції – гепатопротектори під наглядом гастроентеролога; для корекції інсомнії – дотримання гігієни сну, аутотренінг, медикаментозна корекція до відновлення фізіологічного ритму сну; для корекції психовегетативних розладів – небензодіазепинові анксиолітики протягом 2 тижнів, за необхідністю до купірування комплексу тривожно-невротичних проявів, психотерапевтичні методики під спостереженням психотерапевта; для корекції маси тіла пацієнткам з ІМТ ≥ 27 кг/м² – призначення дієтотерапії під наглядом дієтолога; для корекції патології щитоподібної залози – лікування спільно з ендокринологом залежно від рівня тиреоїдних гормонів.

Тривалість проведення гістероскопії у II групі і I групі склала $16,64 \pm 0,55$ і $16,01 \pm 0,39$ хв., $p > 0,05$. Відмічено зниження частоти субфебрильної температури після операції в 3,96 разу (з 9,5 % до 2,4 %, $p < 0,001$), післяопераційного болю – в 2,64 разу (з 16,9 % до 6,4 %, $p > 0,001$).

На 7-й день МЦ М-ехов II групі стало $7,36 \pm 0,07$ мм порівняно з вихідним $8,56 \pm 0,15$ мм, тобто зменшилося в 1,16 рази ($p < 0,001$), а в групі I – $7,64 \pm 0,06$ мм порівняно з вихідним $8,91 \pm 0,15$ мм, тобто стало менше в 1,17 рази ($p < 0,001$).

Проведення сонографії через 9 місяців від початку лікування показало покращення ехоструктури і сонометричних показників ендометрія в обох досліджуваних групах. На 7-й день МЦ М-ехо в II групі стало $7,36 \pm 0,07$ мм порівняно з вихідним $8,56 \pm 0,15$ мм, тобто зменшилося в 1,16 разу ($p < 0,001$), а в групі I – $7,64 \pm 0,06$ мм порівняно з вихідним $8,91 \pm 0,15$ мм, тобто стало менше в 1,17 разу ($p < 0,001$), М-ехо на 7-й день МЦ у пацієнток II групи порівняно з групою I було менше в 1,04 разу ($p < 0,001$). Подібна тенденція відмічена й на 21-й день МЦ.

Аналіз пайпель-біоптатів ендометрія після закінчення лікування показав статистично значуще зниження в II групі на 21-й день МЦ в стромі IRS PEα

в 3,11 разу (з $89,43 \pm 3,97$ до $28,76 \pm 1,28$ ум.од.) і в групі I – в 2,12 (з $98,81 \pm 3,45$ до $46,61 \pm 1,63$ ум.од.), IRS РП – відповідно в 2,65 (з $113,47 \pm 5,18$ до $42,82 \pm 1,95$ ум.од.) і в 1,99 (з $121,77 \pm 3,93$ до $61,27 \pm 1,98$ ум.од.); в залозах зменшення IRS PE α в групі II в 2,12 разу (з $112,54 \pm 4,31$ до $53,08 \pm 2,03$ ум.од.) і в групі I – в 1,77 (з $107,05 \pm 3,38$ до $60,45 \pm 2,22$ ум.од.), IRS РП – відповідно в 1,29 (з $137,68 \pm 4,49$ до $106,83 \pm 3,45$ ум.од.) і в 1,12 (з $133,31 \pm 3,31$ до $119,03 \pm 3,03$ ум.од.). Таким чином, проведене лікування у II групі по розробленій методиці привело до зменшення IRS PE α в стромі порівняно з аналогічними показниками групи I в 1,62 разу ($p < 0,001$), IRS РП – в 1,43 ($p < 0,001$), а в залозах – в 1,14 ($p < 0,02$) і в 1,11 ($p < 0,01$).

Після проведеного лікування у досліджуваних жінок зменшилися запальні явища в слизовій оболонці матки, що проявилось зменшенням частоти виявлення експресії CD138 в II групі в 5,11 разу – з 36,8 до 7,2 % ($p < 0,001$) і в групі I в 1,88 – з 34,8 до 18,5 % ($p < 0,001$), тобто у II групі частота виявлення експресії CD138 була менша в 2,57 разу ($p < 0,001$).

У II групі після проведення лікування зареєстровано зниження в ендометрії IRS ЦОГ-2 в 2,13 разу (з $22,79 \pm 1,08$ до $10,70 \pm 0,51$ ум.од., $p < 0,001$), у групі I – в 1,50 (з $21,28 \pm 0,96$ до $14,18 \pm 0,64$ ум.од., $p < 0,001$). Після закінчення лікування IRS ЦОГ-2 в II групі був менше за аналогічний у групі I в 1,33 разу $p < 0,001$.

Аналіз змін гормонального профілю сироватки крові в динаміці лікування показав в групі II вірогідне зниження секреції ЛГ в 1,31 разу (з $21,54 \pm 1,57$ до $16,44 \pm 1,20$ мМО/л, $p < 0,001$), ФСГ – в 1,28 (з $38,18 \pm 2,28$ до $29,83 \pm 1,78$ мМО/л, $p < 0,004$), пролактину – в 1,45 ($19,27 \pm 0,35$ до $13,29 \pm 0,24$ нг/мл, $p < 0,001$). У групі I вірогідно знизився сироватковий вміст пролактину – в 1,23 ($19,43 \pm 0,37$ до $15,80 \pm 0,30$ нг/мл, $p < 0,001$). Застосування розробленого комплексу лікувальних заходів привело до статично значущого зменшення порівняно з традиційним рівня пролактину – в 1,19 ($p < 0,001$).

Встановлено, що рівень мелатоніну збільшився у II групі в 1,11 разу (з $22,18 \pm 0,50$ до $24,65 \pm 0,86$ пг/мл, $p < 0,001$), у групі I вірогідно не змінився, кортизолу знизився відповідно в 1,09 (з $8,20 \pm 0,06$ до $7,53 \pm 0,06$ мкг/дл, $p < 0,001$) і в 1,04 (з $8,05 \pm 0,09$ до $7,74 \pm 0,09$ мкг/дл, $p < 0,02$). Після закінчення лікування сироватковий вміст мелатоніну був більший за такий у II групі порівняно з I групою в 1,13 разу ($p < 0,01$).

Відповідно змінам тропних і гонадотропних гормонів гіпофіза у групі II зареєстровано зниження в динаміці лікування на 2-3-й день МЦ сироваткового вмісту E₂ – в 1,27 (з $54,44 \pm 2,22$ до $42,73 \pm 2,06$ пг/мл, $p < 0,001$), Тв відповідно – в 1,11 (з $1,66 \pm 0,02$ до $1,50 \pm 0,02$ пг/мл, $p < 0,001$). У II групі після закінчення лікування сироватковий рівень E₂ був нижчий за такий в групі порівняння в 1,22 разу ($p < 0,001$), а Тв – в 1,07 ($p < 0,008$).

Відмічені позитивні зміни рівнів прогестерону на 2-3-й і 21-й день МЦ. У пацієток II групи сироватковий вміст прогестерону значуще знизився на 2-3-й день

МЦ в 1,29 разу (з $1,33 \pm 0,09$ до $1,03 \pm 0,07$ пг/мл, $p < 0,009$) і на 21-й збільшився в 1,37 разу (з $7,73 \pm 0,27$ до $10,59 \pm 0,37$ пг/мл, $p < 0,001$). У осіб групи I рівень прогестерону вірогідно підвищився на 21-й день МЦ в 1,16 разу (з $8,28 \pm 0,26$ до $9,61 \pm 0,30$ пг/мл, $p < 0,001$). У результаті проведеного лікування сироватковий вміст прогестерону на 2-3-й день МЦ в основній групі був менший за такий в групі порівняння в 1,31 разу ($p < 0,006$) і більший на 21-й день – в 1,10 ($p < 0,001$).

Покращення загального стану жінки (зменшення больового синдрому, припинення анормальних маткових кровотеч, нормалізація гормонального фону, метаболічних процесів, стану шлунково-кишкового тракту), застосування адаптогенних та психотерапевтичних методик у рекомендованому комплексі лікувально-профілактичних заходів дозволило у жінок II групи знизити у 1,94 рази частоту вираженого синдрому вегетативної дисфункції (35,6 проти 69,2 % у групі порівняння, $p < 0,05$). Значно знизилась частота більшості симптомів синдрому вегетативної дисфункції, зокрема у 2,5 рази – частота інсомнії (22,8 проти 45,6 %, $p < 0,05$), що є результатом дотримання гігієни сну, аутогенних тренувань, психотерапевтичного впливу та використання анксиолітиків і мелатоніну.

Під впливом патогенетично-спрямованого лікувально-профілактичного комплексу, направлено також і на покращення психоемоційного стану пацієнток, вдалось нормалізувати їх особистісний профіль. Так, суттєво знизився, характерний для пацієнток з ПЕ, високий ступінь невротичності (21,2 у групі II проти 41,5 % у жінок групи I, $p < 0,05$), депресивності (6,0 проти 16,6 %, $p < 0,004$), дратівливості (9,2 проти 24,3 %, $p < 0,05$), емоційної лабільності (11,2 проти 26,8 %, $p < 0,05$), підвищений рівень сором'язливості (частота середніх та високих оцінок 73,6 % проти 83,4 %), спонтанної (20,0 проти 29,8 %, $p < 0,05$) та реактивної агресивності (43,2 % проти 53,2 %, $p < 0,05$).

Проведене комплексне лікування дозволило підвищити якість життя жінок за більшістю параметрів, як фізичного, так і психологічного компонентів здоров'я, що підтверджено зростанням на 10-20 % бальної оцінки показників.

У жінок II групи, які проходили лікування від безпліддя, вагітність наступила у 27,5 % жінок, а в групі I в 2,62 разу менше – у 11,4 % (ВШ=3,25; 95 % ДІ: 1,51-7,01, $p < 0,002$).

При спостереженні за хворими протягом півтора роки встановлено, що застосування запропонованої системи ведення жінок з ПЕ дозволило знизити частоту рецидивів з 59,1 % випадків в групі I до 30,8 % в II групі, тобто в 1,92 рази (ВШ=3,24 \pm 0,18; 95 % ДІ: 2,29-4,60). Найчастіше рецидивувала гіперплазія ендометрія: в основній групі число випадків її рецидивів склало 12,8 проти 25,2 % у групі порівняння ($p < 0,001$); поліпа тіла матки – 9,2 проти 17,8 %, $p < 0,003$; загострень хронічного ендометриту – 14,0 проти 22,2 %, $p < 0,02$; внутрішньоматкових синехій – 0,8 проти 3,4 %, $p < 0,04$.

Встановлена висока ефективність диференційованої системи ведення жінок

пізнього репродуктивного та пременопаузального віку дозволяє рекомендувати її для впровадження в роботу лікувально-профілактичних закладів гінекологічного профілю.

ВИСНОВКИ

1. Актуальність проблеми патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку не втрачає свого значення як з позицій профілактики раку ендометрія (частота малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія коливається від 0,25 до 47 %), так і з позицій відновлення і збереження репродуктивної функції. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню етіології та патогенезу захворювання, механізми формування патологічного процесу в ендометрії, причини його рецидивування та недостатньої ефективності загальноприйнятих діагностичних та лікувально-профілактичних заходів до кінця не з'ясовані. Отже, підвищення ефективності лікування та покращення якості життя жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку з патологічними процесами ендометрія шляхом розробки нових підходів до ведення таких пацієнток є актуальною проблемою сучасної гінекології, вирішення якої сприятиме покращенню стану здоров'я жінок даної вікової категорії.

2. За даними ретроспективного аналізу історій хвороб у віковій структурі патології ендометрія пізній репродуктивний та пременопаузальний період займає значну частку (37,3 %) і посідає друге місце, активний репродуктивний період фіксується значно частіше (54,1 %), тоді як постменопаузальний період – суттєво рідше (8,6 %). У структурі патології ендометрія всіх вікових груп домінують поліпи тіла матки, в активному репродуктивному віці та пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці їх частка складає біля 50 %, а надалі, в періоді менопаузи, зростає на 30 %. Гіперплазія ендометрія найчастіше відмічається саме у пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці (37,2 %). Частота хронічного ендометриту складає 17-21 %, внутрішньоматкових синехій – 4-7 %. З віком суттєво зростає відсоток комплексної гіперплазії (у 7,6 та у 2,5 разу відповідно), атрофії ендометрія (у 2,8 та 13,2 разу) та сполученої маткової патології (в 1,8 та 1,2 разу).

3. У жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку за результатами обстежень (сонографія, гістероскопія, гістологічне дослідження) у співставленні з клінічною картиною встановлено частоту і структуру патології ендометрія. Пацієнтки цієї вікової категорії звертаються головним чином з приводу безпліддя (32,6 %) та гіперполіменореї (31,4 %), але при цьому у переважній більшості жінок (75,9 %) діагностуються гіперпластичні процеси ендометрія: у половини жінок (51,1 %) – поліп тіла матки, у 37,2 % – гіперплазія ендометрія. У 17,4 % пацієнток даної вікової категорії діагностовано хронічний ендометрит, у 5,0 % – внутрішньоматкові синехії. Поєднана маткова патологія, переважно гіперплазія ендометрія, разом з поліпом або лейоміомою матки, спостерігається більш, ніж у половини (53,0 %) жінок.

4. Для жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку з патологією ендометрія характерним є порушення менструальної функції в анамнезі (46,5 % жінок), обтяжений гінекологічний (у 45,5 % – хронічні аднексити, 33,8 % – міома матки, 35,1 % – поліп тіла матки, у 57,8 % – гінекологічні операції) та репродуктивний (у 59,4 % – штучні аборти) анамнез, значна частота урогенітальних інфекцій (43,4 %) та соматичної патології (55,7 %), переважно патологія травного тракту, щитовидної залози, ожиріння, алергії та серцево-судинні захворювання. Висока частота рецидивів патології ендометрія (29,5 %) свідчить про недостатню ефективність системи лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів для цієї категорії пацієток.

5. Гормональна обумовленість доброякісної патології ендометрія у пізньому репродуктивному та перменопаузальному віці підтверджена виявленим дисбалансом гонадотропних, статевих та наднирникових стероїдних гормонів, зниженням секреції мелатоніну, залозисто-стромальною розбалансованістю рецепторного апарату ендометрія. Експресія ЦОГ-2 з віком зменшується в нормальному і патологічно модифікованому ендометрії, але при патології ендометрія її продукція збільшується в 7,83 рази (IRS $21,94 \pm 0,95$ проти $2,80 \pm 0,28$ ум.од., $p < 0,001$) з нерівномірним накопиченням в цитоплазмі клітин строми, поверхневого епітелію, епітелії залоз, особливо в апікальних і базальних відділах. Найбільша експресія ЦОГ-2 відмічається при гіперплазії (IRS $38,76 \pm 3,00$ ум.од.) і хронічному ендометриті (IRS $31,32 \pm 1,89$ ум. од.), що підтверджує роль запалення в їх патогенезі і надає підстави для диференційованого підходу до лікування з урахуванням виявлених змін.

6. Методом вибору для передопераційної діагностики патології ендометрія є 2D-соноскопія, але в діагностиці поліпів тіла матки рівень помилково-позитивних результатів реєструється у 8,8 % пацієток, у 64,9 % з яких при гістероскопії діагностується хронічний ендометрит, що підтверджується імуногістохімічними дослідженнями CD138. Пацієнтки з хронічним ендометритом мають високий шанс (ВШ = 5,93; 95 % ДІ: 1,86-18,89) отримати помилковий діагноз поліпа тіла матки, найчастіше (77,5 %) – це множинні «мікрополіпи» розміром 1-2 мм, що загрожує необґрунтованим хірургічним втручанням. Додаткове застосування при передопераційному сумнівному діагнозі доплерографії, 3D-сонографії, гідросонографії дозволяє підняти точність передопераційної діагностики поліпів тіла матки до 99,1 %, гіперплазії ендометрія – до 99,3 %, хронічного ендометриту – до 92,3 %, внутрішньоматкових синехій – до 99,0 %. Візуальний огляд внутрішньої поверхні матки при гістероскопії дозволяє уточнити сонографічний діагноз ПЕ, тим самим оптимально змінити тактику ведення і при необхідності після встановлення діагнозу здійснити хірургічне внутрішньоматкове втручання, але гістологічний діагноз є остаточним.

7. Характерними дисфункціональними особистісними рисами пацієток

пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з патологією ендометрія є невротичність (ВШ=4,98±0,36; 95 % ДІ: 2,45-20,61), емоційна лабільність (ВШ=6,93±0,53; 95 % ДІ: 2,46-19,50) і знижена врівноваженість (ВШ=2,33±0,27; 95 % ДІ: 1,36-3,98). Виражений синдром вегетативної дисфункції виявляється у 74,5 % жінок (ВШ=18,55±0,35; 95 % ДІ: 9,37-36,73), різноманітними порушеннями сну страждають 56,9 % осіб (ВШ=3,33±0,27; 95%ДІ: 1,96-5,66). У жінок з рецидивом патології ендометрія в 2,65 рази частіше зустрічається знижений рівень мелатоніну (ВШ 4,10±0,29; 95 % ДІ 2,33-7,19), істотно знижені всі параметри якості життя (особливо при поліпах та сполученій патології ендометрія), найнижче оцінювались загальне здоров'я (в середньому 62 бали зі 100), рольове емоційне функціонування (66,7 балу) і психологічне здоров'я (64 бали). Наявність виражених вегетативних, тривожно-депресивних та невротичних розладів у 47,4 % жінок з ПЕ обумовлена порушеннями у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничково-яєчниковій вісі гормональної регуляції (зростання секреції гонадотропних та тропних гормонів, дисбаланс яєчникових та наднирничкових стероїдних гормонів, зниження антимюллерового гормону).

8. Усі показники особистісного профілю, якості життя, синдрому вегетативної дисфункції, інсомнії та рівень мелатоніну перебувають у складному взаємозв'язку як між собою, так і з патологією ендометрія та її рецидивуванням (p від 0,3 до 0,82 для більшості показників), що обґрунтовує їх додаткове включення до комплексу діагностично-прогностичних заходів та критеріїв якості лікування.

9. Найбільш інформативними серед 35 факторів ризику рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку є показники: «Ендометріоз» ($I = 89,1$), «Рівень мелатоніну» ($I = 88,9$), «Порушення менструального циклу» ($I = 84,4$), «Вік» ($I = 79,9$), «Рівень невротичності» ($I=76,9$), «Патологія молочної залози» ($I=69,7$), «Вид гіперпластичних процесів ендометрія» ($I = 68,9$), «Синдром вегетативної дисфункції» ($I=88,9$), «Патологія щитоподібної залози» ($I=68,5$), «Гіперполіменорея» ($I = 63,0$), що підтверджує суттєву роль соматичних, психосоматичних, вегетативних розладів, особистісних характеристик жінки. Розроблений алгоритм прогнозування рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія на основі аналізу 13 виділених факторів ризику дозволяє з точністю 94,0 %, відносити пацієнток з патологією ендометрія до групи високого ризику рецидиву.

10. Застосування в комплексі лікувально-профілактичних заходів удосконаленої тактики хірургічного лікування патології ендометрія в залежності від нозології з використанням малотравматичної техніки «холодної» петлі та диференційованої системи післяопераційної реабілітації з урахуванням коморбідних станів дозволяє уникнути ускладнень, характерних для вишкрібання порожнини матки, знизити частоту рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія у 3,01 разу (до 8,4 %), зберегти репродуктивний потенціал ендометрія.

11. Обґрунтована та впроваджена система лікувально-профілактичних заходів для жінок пізнього репродуктивного та перменопаузального віку з патологією ендометрія, яка включає 3 етапи: передопераційний (анамнестичні, клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження, анкетування, прогнозування рецидиву, передопераційна підготовка), хірургічний – гістерорезектоскопія (техніка «холодної» петлі залежно від нозології), післяопераційна терапія (антибактеріальна, гормональна, метаболічна, озонотерапія при хронічному ендометриті, відновлення біоценозу, корекція гіпомелатоніемії, седативна терапія, психотерапія) дозволяє знизити частоту рецидивів патології ендометрія в 1,92 рази (ВШ=3,24; 95 % ДІ: 2,29-4,60), частоту синдрому вегетативної дисфункції в 1,28 і частоту інсомнії в 1,74 (ВШ=0,41; 95 % ДІ: 0,29-0,59), покращити якість життя на 18,3 %, а також у жінок пізнього репродуктивного віку з безпліддям збільшити частоту настання вагітності в 2,38 рази (ВШ=5,35; 95 % ДІ: 1,92-14,93).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обстеження пацієнток пізнього репродуктивного і перменопаузального віку з патологією ендометрія повинно включати оцінку профілю особистості, встановлення значущих соціальних відносин, особистісних проблем, особистісного сенсу захворювання і його ролі в системі значущих відносин, прогнозування ризику рецидиву гіперпластичних процесів.

2. Рекомендована тактика ведення жінок з мікрополіпами ендометрія: в разі виявлення при УЗД поліпів розміром менше 2 мм необхідно виключити наявність хронічного ендометриту, провести протизапальну терапію і лише при збереженні симптомів після консервативного лікування направляти пацієнток на оперативне втручання.

3. Хірургічне видалення поліпів та гіперплазованого ендометрія рекомендовано виконувати гістероскопічним доступом з використанням техніки видалення ендометрія «холодною» петлею, не використовувати вишкрібання порожнини матки з метою профілактики виникнення синехій та аденоміозу.

4. При рецидивуючих гіперпластичних процесах ендометрія в перменопаузі або при високому ризику рецидиву і відсутності репродуктивних планів проводити гістероскопічну абляцію. В післяопераційному періоді з метою профілактики рецидивів призначати агоністи гонадотропін-релізінг гормона протягом 3 місяців. Лікування слід починати після виключення злякисних процесів ендометрія (за результатами гістологічного дослідження).

5. При внутрішньоматкових синехіях рекомендовано інтраопераційне внутрішньоматкове введення 20-40 мл протиспайкового гелю.

6. Комплексна диференційована система післяопераційної реабілітації пацієнток пізнього репродуктивного і перменопаузального віку з патологією ендометрія включає:

- при гіперплазії та поліпах тіла матки – сучасні низькодозовані КОК з високим антипроліферативним індексом 3 місяці за схемою;
- в якості етіотропної терапії при хронічному ендометриті – антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості збудника протягом 10 днів, при наявності вірусної інфекції – сучасні аналоги нуклеозидів в тривалому режимі (протягом 1 місяця);
- при хронічному ендометриті в післяопераційному періоді – введення медичного озону в порожнину матки крапельно 400 мл за одну процедуру через день – 5 зрошень;
- для корекції метаболічних порушень і наслідків ішемії, відновлення гемодинаміки ендометрія при хронічному ендометриті та внутрішньоматкових синехіях – антигіпоксанти протягом 30 днів, селективні нестероїдні протизапальні препарати протягом 7 днів;
- для корекції патології печінки при порушенні її функції – гепатопротектори протягом 4 тижнів під наглядом гастроентеролога;
- для корекції інсомнії – дотримання гігієни сну, аутотренінг, снодійні та седативні препарати за 30 хвилин до сну щодня протягом 2 тижнів (за необхідністю – 1 місяць) до відновлення фізіологічного ритму сну;
- для корекції психовегетативних розладів – небензодіазепинові анксиолітики протягом 2 тижнів, за необхідністю для усунення комплексу тривожно-невротичних проявів психотерапевтичні методики за участю психотерапевта;
- для корекції маси тіла пацієнткам з ІМТ ≥ 27 кг/м² – дієтотерапія під наглядом дієтолога;
- для корекції патології щитоподібної залози – лікування спільно з ендокринологом.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Корнієнко С. М. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні внутрішньоматкової патології у жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку / С. М. Корнієнко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 219–222.

2. Гистероскопия в диагностике и лечении внутриматочной патологии / С. М. Корниенко, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко, К. В. Чайка, Р. В. Жихарский, Л. Л. Васильева, О. Г. Моргунец // Основы репродуктивной медицины: практическое руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. – [2-е изд. испр. и доп.]. – Донецк : ЧП «Лавис», 2011. – С. 785–788 (збір даних, статистична обробка, написання глави).

3. Эндоскопические методы диагностики и лечения женского бесплодия / Чайка А. В., Носенко Е. Н., Чайка К. В., Корниенко С. М. // Бесплодный брак: Практическое руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В. К. Чайки. –

Донецк : ЧП «Лавис», 2012. – С. 105–116. (збір даних, статистична обробка, написання глави).

4. Корнієнко С. М. Перименопауза і методи її лікування / С. М. Корнієнко, О. М. Бабенко, Е. Б. Яковлева // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 56–59 (збір даних, статистична обробка, написання статті).

5. Корниенко С. М. Профиль личности женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия / С. М. Корниенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 69–74.

6. Корниенко С. М. Патология эндометрия на фоне вегетативной дисфункции у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста / С. М. Корниенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 109–117.

7. Корниенко С. М. Влияние экстрагенитальных заболеваний на качество жизни женщин позднего репродуктивного возраста и периода пременопаузы с патологией эндометрия / С. М. Корниенко, В. П. Квашенко, И. К. Акимова // Здоровье женщины. – 2015. – № 2. – С. 120–123. (основна ідея, збір та аналіз, статистична обробка, написання статті).

8. Корниенко С. М. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием / С. М. Корниенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 141–144.

9. Korniyenko S. M. Infertility and Personality of the late reproductive age patients with the endometrial pathology / S. M. Korniyenko // Здоровье женщины. – 2015. – № 4. – С. 126–128.

10. Корниенко С. М. Личностные детерминанты качества жизни женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия / С. М. Корниенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 6. – С. 151–156.

11. Корниенко С. М. Патология эндометрия и инсомния у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста / С. М. Корниенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 6. – С. 758–768.

12. Корнієнко С. М. Патологія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку / С. М. Корнієнко // Вісник Вінницького Національного Університету. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 436–439.

13. Корниенко С. М. Внутриматочные синехии в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузальном периоде / С. М. Корниенко // Biomedical and biological anthropology. – 2016. – № 27. – С. 138–142.

14. Korniyenko S. M. The peculiarities of the history and condition of the endometrium of premenopausal women / S. M. Korniyenko // Здоровье женщины. – 2016. – № 10 (116). – С. 91–93.

15. Корниенко С. М. Качество жизни пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия / С. М. Корниенко // Репродуктивная медицина. Казахстан. – 2016. – № 4 (30). – С. 69–76.

16. Korniyenko S. M. Neurotic disorders and pathology of the endometrium in

women of late reproductive and premenopausal age / S. M. Korniyenko // *Scientific Light*. – 2017. – Vol. 1, № 3. – С. 39–46 (Wroclaw, Poland, ISSN 0548-7110).

17. Корнієнко С. М. Ультрасонографічні критерії в диференційній діагностиці поліпів ендометрія та хронічного ендометриту / С. М. Корнієнко // *Вісник Вінницького Національного Університету*. – 2017. – Т. 21, № 1, ч. 1. – С. 49–54.

18. Корниенко С. М. Патология эндометрия и миома матки в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте / В. Л. Дронова, С. М. Корниенко // *Медицинские перспективы*. Днепропетровск. – 2017. – Т. XXII, № 1. – С. 81–88. (збір даних, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).

19. Корниенко С. М. Качество жизни женщин с бесплодием и патологией эндометрия в поздний репродуктивный период / С. М. Корниенко // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2. – С. 118–121.

20. Корниенко С. М. Соматический статус пациенток с разными формами патологии эндометрия в позднем репродуктивном возрасте и периоде пременопаузы / С. М. Корниенко // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 3 (119). – С. 98–102.

21. Корниенко С. М. Личностный аспект качества жизни фертильных и бесплодных женщин позднего репродуктивного возраста с патологией эндометрия / С. М. Корниенко // *Охрана материнства и детства*. Беларусь. – 2017. – № 1 (29). – С. 40–46.

22. Корниенко С. М. Взаимосвязь мелатонина с качеством жизни и свойствами личности пациенток, страдающих патологией эндометрия в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде / С. М. Корниенко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2017. – № 4 (103). – С. 472–476.

23. Корнієнко С. М. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці / С. М. Корнієнко // *ScienceRise: Medical Science*. Харьков. – 2017. – № 6 (14). – С. 37–42.

24. Корнієнко С. М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за рахунок гістероскопічної техніки «холодної петлі» / С. М. Корнієнко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2017. – № 3 (35). – С. 44–49.

25. Корниенко С. М. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде / С. М. Корниенко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2017. – № 2 (34). – С. 28–31.

26. Корниенко С. М. Вегетативные нарушения на фоне патологии эндометрия в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде / С. М. Корниенко // *Вісник наукових досліджень*. Тернопіль. – 2017. – № 2. – С. 118–123.

27. Корниенко С. М. Тактика лечения внутриматочных спаек в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде / С. М. Корниенко // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – К., 2017. – Вип. 1 (39). – С. 82–88.

28. Корниенко С. М. Патология эндометрия и свойства личности в позднем

репродуктивном и прменопаузальном периоде / С. М. Корниенко // Вісник морфології. – 2017. – № 1 (т. 23). – С. 57–61.

29. Корниенко С. М. Патология эндометрия и мелатонин у женщин в позднем репродуктивном возрасте и прменопаузе / С. М. Корниенко // Biomedical and biological antropology. – 2017. – № 28. – С. 150-153.

30. Корниенко С. М. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном и прменопаузальном периоде: что влияет на рецидивы / С. М. Корниенко // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. Тернопіль. – 2017. – № 2 (72). – С. 39–47.

31. Корниенко С. М. Хронический эндометрит в позднем репродуктивном и прменопаузальном возрасте / С. М. Корниенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Тернопіль. – 2017. – № 2 (20). – С. 47–51.

32. Корниенко С. М. Возможности повышения эффективности гистероскопического лечения гиперпластических процессов эндометрия в прменопаузе / С. М. Корниенко // Світ медицини та біології. Полтава. – 2017. – № 2 (60). – С. 66–70.

33. Патент на корисну модель UA 75432, МПК (2012.01) А61В 10/00 А61В 17/42 (2006.01) А61К 36/00 А61К 38/24 (2006.01) А61Р 15/00. Спосіб профілактики рецидиву гіперплазії ендометрія у жінок перименопаузального віку після абляції ендометрія / С. М. Корниенко ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u 2012 08268 ; заявл. 06.07.12 ; опубл. 26.11.12, Бюл. № 22 (Промислова власність).

34. Патент на корисну модель UA 82305, МПК (2013.01) А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування рецидивуючих гіперпластичних процесів ендометрія / С. М. Корниенко ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u 2013 02245 ; заявл. 22.02.13 ; опубл. 25.07.13, Бюл. № 14 (Промислова власність).

АНОТАЦІЯ

Корнієнко С. М. Патологія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та прменопаузального віку (діагностика, профілактика та лікування). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2018.

У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми, що полягає у теоретичному узагальненні результатів вивчення механізмів і факторів, що сприяють виникненню та рецидивуванню патології ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та прменопаузального віку, зниженню якості життя таких жінок і на цій основі – патогенетичному обґрунтуванні та розробці системи лікувально-

профілактичних заходів, удосконалення діагностики, хірургічної та реабілітаційної тактики.

Вперше на основі комплексних досліджень запропонована нова концепція рецидивування патології ендометрія жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку у взаємозв'язку з обтяженим гінекологічним та репродуктивним анамнезом, особистісним профілем, зниженням якості життя, високою коморбідністю з соматичною та іншою гінекологічною патологією.

Обґрунтована та впроваджена система лікувально-профілактичних заходів для жінок пізнього репродуктивного та пременопаузального віку з патологією ендометрія, яка включає 3 етапи: передопераційний (анамнестичні, клінічні, інструментальні та лабораторні обстеження, анкетування, прогнозування рецидиву, передопераційна підготовка), хірургічний – гістерорезектоскопія (техніка «холодної» петлі залежно від нозології), післяопераційна терапія (антибактеріальна, гормональна, метаболічна, озонотерапія при хронічному ендометриті, відновлення біоценозу, корекція гіпомелатоніемії, седативна терапія, психотерапія) дозволяє знизити частоту рецидивів патології ендометрія в 1,92 рази (ВШ=3,24±0,18; 95 % ДІ: 2,29-4,60), середній бал синдрому вегетативної дисфункції в 1,28 і число випадків інсомнії в 1,74 (ВШ=0,41±0,18; 95 % ДІ: 0,29-0,59), поліпшити якість життя на 18,3 %, а також у жінок пізнього репродуктивного віку з безпліддям збільшити частоту настання вагітності в 2,38 рази (ВШ=5,35±0,52; 95 % ДІ: 1,92-14,93).

Ключові слова: патологія ендометрія, пізній репродуктивний та пременопаузальний вік, рецидиви, синдром вегетативної дисфункції, якість життя, прогнозування, діагностика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Корниенко С. М. Патология эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста (диагностика, профилактика и лечение). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2018.

В диссертации приведено новое решение научной проблемы, заключающееся в теоретическом обобщении результатов изучения механизмов и факторов, способствующих возникновению и рецидивированию патологии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста, снижению качества жизни таких женщин и на этой основе – патогенетическом обосновании и разработке системы лечебно-профилактических мероприятий, совершенствование диагностики, хирургической и реабилитационной тактики.

Впервые на основе комплексных исследований предложена новая концепция рецидивирования патологии эндометрия женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста во взаимосвязи с отягощенным гинекологическим и

репродуктивным анамнезом, личностным профилем, снижением качества жизни, высокой коморбидностью с соматической и другой гинекологической патологией.

На основании ретроспективного анализа уточнены особенности возрастной структуры патологических состояний эндометрия (доля позднего репродуктивного и пременопаузального периода составляет 37,3 %, что меньше процента женщин активного репродуктивного возраста – 54,1 %).

У женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста установлена структура патологии эндометрия: у подавляющего большинства женщин (75,9 %) диагностированы гиперпластические процессы эндометрия (у 51,1 % – полип тела матки, у 37,2 % – гиперплазия эндометрия), у 17,4 % – хронический эндометрит. Отмечена высокая частота (53,0 %) сочетанной маточной патологии.

Подробно описаны особенности изменений сонографической и гистероскопической картины, гормонального статуса, иммуногистохимические особенности эндометрия (состояние рецепторов стероидных гормонов, CD138, ЦОГ-2) в зависимости от формы патологии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. Оптимизирована дифференциальная диагностика хронического эндометрита и полипов тела матки.

Установлено, что характерными личностными чертами пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия являются высокая оценка невротичности (ОШ=4,98±0,36; 95 % ДІ: 2,45-20,61), эмоциональной лабильности (ОШ=6,93±0,53; 95 % ДІ: 2,46-19,50) и низкая оценка уравновешенности (ОШ=2,33±0,27; 95 % ДІ: 1,36-3,98). Показано, что выраженный синдром вегетативной дисфункции встречается у 74,5 % женщин (ОШ=18,55±0,35; 95 % ДІ: 9,37-36,73), различными нарушениями сна страдают 56,9 % женщин (ОШ=3,33±0,27; 95%ДІ: 1,96-5,66).

Доказано, что у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия существенно снижены все параметры качества жизни (особенно при полипах и сочетанной патологии эндометрия), низко оценивалось общее здоровье (в среднем 62 балла из 100), ролевое эмоциональное функционирование (66,7 балла) и психологическое здоровье (64 балла).

Показано, что неврологические и вегетативные нарушения являются дополнительным критерием тяжести патологического процесса эндометрия, ухудшения прогноза его течения и эффективности лечения.

Доказано, что инсомния и дефицит мелатонина у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста с патологией эндометрия тесно связаны с их личностным профилем (повышением спонтанной агрессивности, невротичности и раздражительности), имеют негативное влияние на качество жизни и являются прогностически неблагоприятным фактором рецидива заболевания.

Интегральный анализ полученных результатов позволил установить новые

факторы рецидива гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, характеризующие гинекологический анамнез, наличие гинекологических и соматических заболеваний, урогенитальной инфекции, нейровегетативных нарушений, личностные характеристики, которые положены в основу нового алгоритма прогнозирования рецидива данной патологии.

Систематизирован комплекс методов диагностики патологии эндометрия у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с дополнительным включением анкетирования для выявления психо-эмоциональных нарушений, синдрома вегетативной дисфункции, инсомнии, определением уровня мелатонина и проведением прогнозирования для оценки риска рецидива патологии.

Обоснована и внедрена система лечебно-профилактических мероприятий для женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия, включающая 3 этапа: предоперационный (anamnesticheskie, klinicheskie, instrumentalnye i laboratornye issledovaniya, anketirovaniye, prognozirovaniya rediva, predoperatsionnaya podgotovka), khirurgicheskiy – gisterorezektoskopiya (tekhnika «kholodnoy» petli v zavisimosti ot nozologii), posleoperatsionnaya terapiya (antibakterial'naya, gormonal'naya, metaboli Cheskaya, ozonoterapiya pri khronicheskom endometrite, vosstanovleniye bio Tsenoza, korrpektsiya gipomelatoninemii, sedativnaya terapiya, psixoterapiya), pozvolyayet snizit' chastyotu redivov patologii endometriya v 1,92 raza (OSH = 3,24 ± 0,18; 95% DI: 2,29-4,60), sredniy ball sindroma vegetativnoy disfunktsii v 1,28 i chislo sluchayev insomni v 1,74 (OSH = 0,41 ± 0,18; 95% DI: 0,29-0,59), uluchshit' kachestvo zhizni na 18,3%, a takzhe u zhenshin pozdnego redivnoy redivnoy vozrasta s besplodiem uvelichit' chastyotu nastupleniya beremennosti v 2,38 raza (OSH = 5,35 ± 0,52; 95% DI: 1,92-14,93).

Ключевые слова: патология эндометрия, поздний репродуктивный и перименопаузальный возраст, рецидивы, синдром вегетативной дисфункции, качество жизни, прогнозирование, диагностика, лечение.

SUMMARY

Korniyenko S. M. Endometrial pathology in women of late reproductive and premenopausal age (diagnosis, prevention and treatment). – Manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2018.

The dissertation shows new solution of scientific problem. The solution consists of theoretical synthesis of the results of the study of mechanisms and factors that contribute to the occurrence and recurrence of endometrial pathology in women of late reproductive and premenopausal age, reducing the quality of life of such women, and on this basis –

pathogenetic substantiation and development of the system of curative and prophylactic measures, improvement of diagnostics, surgical and rehabilitation tactics.

For the first time, based on complex studies, a new concept of relapse of the endometrium pathology of women of late reproductive and premenopausal age, connected with gynecological and reproductive anamnesis, a personality profile, a decrease in the quality of life, high comorbidity with somatic and other gynecological pathology.

The system of curative and prophylactic measures for women in late reproductive and premenopausal age with endometrium pathology is substantiated and implemented and includes 3 stages: preoperative (anamnesic, clinical, instrumental and laboratory examinations, questionnaires, relapse prediction, preoperative preparation), surgical – hysteroressectoscopy (technique «cold» loops depending on nosology), postoperative therapy (antibacterial, hormonal, metabolic, ozonotherapy in case of chronic endometritis, biocenosis recovery, correction of hypomelatoninemia, sedation therapy, psychotherapy). This system can reduce the rate of relapse of the pathology of endometrium allows to reduce the frequency of recurrence of the pathology of the endometrium in 1.92 times (OR=3.24±0.18, 95 % CI: 2.29-4.60), the mean score of the vegetative dysfunction syndrome at 1.28 and the number of cases of insomnia in 1.74 (OR=0.41±0.18, 95 % CI: 0.29-0.59), to improve the quality of life by 18.3 %, and also in women of late reproductive age with infertility to increase the frequency of pregnancy 2.38 times (OR= 5,35±0.52, 95 % CI: 1.92-14.93).

Key words: pathology of endometrium, late reproductive and premenopausal age, relapse, vegetative dysfunction syndrome, quality of life, prognosis, diagnosis, treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АМГ	–	антимюллерів гормон
ВС	–	внутрішньоматкові синехії
ВШ	–	відношення шансів
ДІ	–	довірчий інтервал
ДГЕАС	–	дегідроепіандростерону сульфат
E ₂	–	17β-естрадіол
I	–	інформативність
K	–	кортизол
КОК	–	комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
МАТ	–	моноклональні антитіла
МЦ	–	менструальний цикл

ПАТ	–	поліклональні антитіла
ПК	–	прогностичний коефіцієнт
ПЕ	–	патологія ендометрія
РЕ	–	рецептор естрогену
РП	–	рецептор прогестерону
CD138	–	мембранний білок, протеоглікан сіндекан-1
Т	–	тестостерон
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
ЦОГ	–	циклооксигеназа