

**ДУ « ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
ІМ. АКАДЕМІКА О. М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ »**

ЗАНЬКО ОЛЕНА ВАСИЛІВНА

УДК 618.145-007.61+618.145-006.5]-07-084-085-053.88

**ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ
У ЖІНОК В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Захаренко Наталя Феофанівна**, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Венцківський Борис Михайлович**, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України (м. Київ)

доктор медичних наук, професор **Булавенко Ольга Василівна**, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Захист відбудеться « 18 » грудня 2018 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 14 » листопада 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Гіперпроліферативна патологія ендометрія зустрічається у 15-40 % гінекологічних хворих різних вікових груп і є передумовою виникнення раку ендометрія (В.Н. Запорожан, 2012; Г.П. Честнова, 2013; І.Б. Вовк, 2016; Г.В. Чайка, 2017; W.D. Baker, 2017; J.R.Chandran, 2018). Ця проблема набуває особливої актуальності у жінок в постменопаузі, оскільки саме після 50 років у них спостерігається суттєве зростання показників захворюваності на рак тіла матки (Бюлетень Національного Канцер-Реєстру України, 2017). Щодо раку ендометрія, то в західних країнах його поширеність серед жінок у віці 50-69 років сягає від 50 до 100 випадків за рік, 80 % випадків з яких виявляється саме в постменопаузі (С.L. Creutzberg, 2016; A. Husing, 2015).

Аналіз літературних даних свідчить, що клінічні прояви гіперпроліферативних захворювань ендометрія в більшості випадків відсутні, а симптоми вагінальної кровотечі переважно з'являються при їх злоякісній трансформації та інвазії процесу (Д.В. Гусев, 2013; V. Tanos, 2017). Серед світової наукової спільноти сьогодні ведеться дискусія щодо доцільності впровадження скринінгових ультразвукових програм для діагностики патології ендометрія у жінок в постменопаузі зважаючи на високу частоту хибнопозитивного результату стандартного ультразвукового дослідження (N. Colombo, 2016; V. Petel, 2017; С. Woodfield, 2017). У зв'язку з цим пошук нових діагностичних підходів у виявленні патології ендометрія серед даної категорії жінок є важливим завданням сучасної гінекології. Новим та досить перспективним напрямком діагностики патології ендометрія є застосування тривимірних ультразвукових технологій, зокрема 3D-реконструкції, тривимірних доплерометричних індексів, об'єму ендометрія, поглиблене вивчення яких оптимізує діагностичні підходи щодо виявлення патології ендометрія серед жінок у постменопаузі (F. Leone 2014; N. Madkour, 2017; A. Sherif 2017; J. Alcazar, 2017).

Не менш важливою складовою розробки діагностичних, терапевтичних та профілактичних заходів гіперпроліферативних захворювань ендометрія є розуміння причин, що призводять до патологічної проліферації ендометрія в постменопаузі. Ріст соматичної захворюваності, зростання ендокринно-обмінних порушень є можливими епігенетичними факторами в розвитку патології ендометрія в постменопаузі (F.N. Bueloni-Dias, 2016; V. Vicennati, 2015; Н.О. Торсу, 2014; О.В. Sanni, 2016). Тому вивчення впливу екстрагенітальної захворюваності, визначення наявності порушень гормонального гомеостазу та їх корекція є важливою складовою вибору оптимальної лікувальної тактики та профілактики гіперпроліферативних захворювань ендометрія в постменопаузі.

Зв'язок теми з планом наукових праць установи. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в ході комплексної теми: «Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології» (№ 01.17.U004539).

Мета дослідження – зниження частоти гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок в період постменопаузи шляхом оптимізації методів її ранньої

діагностики, профілактики та лікування на основі вивчення взаємозв'язку наявної соматичної патології, гормонального гомеостазу, особливостей морфофункціональних характеристик ендометрія.

Задачі дослідження:

1. Встановити частоту та структуру гіперпроліферативної захворюваності ендометрія у жінок в період постменопаузи.
2. Вивчити клінічні особливості перебігу гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи, частоту маткової кровотечі та структуру причин її виникнення.
3. Визначити чутливість методу трансвагінальної ехографії та доплерометрії при оцінці стану ендометрія за критеріями IETA та його комбінації з 3D-реконструкцією, тривимірними доплерометричними індексами та об'ємом ендометрія.
4. Дослідити гормональний гомеостаз репродуктивної системи, щитоподібної залози, насиченість вітаміном D, стан карбогідратного і ліпідного обміну.
5. Вивчити морфофункціональні та імуногістохімічні особливості ендометрія у жінок даного контингенту.
6. Провести імуноморфологічні дослідження проліферативної активності при різних захворюваннях ендометрія шляхом встановлення експресії білка Ki-67, визначити стан антиапоптичного протеїну сімейства *Bcl-2*, дослідити експресію синдекану-1 (CD138), COX-2 та проаналізувати їхній взаємозв'язок з експресією рецепторів естрогену (ER) і прогестерону (PR).
7. Встановити чинники ризику гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи та розробити прогностичну модель їхнього розвитку.
8. Розробити диференційний підхід до протирецидивного лікування пацієнок з гіперпроліферативною патологією ендометрія в період постменопаузи та провести його клінічну апробацію.

Об'єкт дослідження – гіперпроліферативна патологія ендометрія у жінок постменопаузального віку.

Предмет дослідження – клінічний перебіг, ехографічні, доплерометричні, гістоскопічні, морфологічні особливості, гормональний та метаболічний гомеостаз, імуногістохімічна характеристика гіперпроліферативної патології ендометрія, експресія ER та PR в ендометрії, проліферативна та антиапоптозна активність гіперпроліферативної патології ендометрія, експресія CD138 та COX-2.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, лабораторні та математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. На основі широкомасштабного дослідження визначено, що доброякісна гіперпластична патологія ендометрія в період постменопаузи в 89,8 % випадків має безсимптомний перебіг. Обґрунтовано доцільність проведення ультразвукового дослідження органів малого тазу (УЗД ОМТ) пацієнткам даної категорії.
2. Вперше запропоновано алгоритм поглибленого УЗД ендометрія із застосуванням критеріїв визначених Міжнародною групою пухлинного аналізу ендометрія (IETA) та використання тривимірних доплерометричних індексів

(VI – індекс васкуляризації, FI – індекс кровотоку, VFI – відношення васкуляризація–кровотік), оцінки об'єму ендометрія та його 3D-реконструкцію, що сприяло підвищенню чутливості діагностики доброякісної патології ендометрія на 12 %.

3. Вперше виявлено, що гормональна характеристика гіперпроліферативної патології ендометрія характеризується підвищенням рівня естрогену, лептину, індексу НОМА, тиреотропного гормону (ТТГ), вітаміну D та зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ).

4. Вперше запропоновано комплекс реабілітаційних заходів, який сприяє покращанню соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності та гіпотиреозу, корекцію рівня вітаміну D, а також включає застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи (ВМС), що забезпечувало профілактику гіперпроліферативних захворювань ендометрія та внутрішньоматкових синехій у всіх пацієнток впродовж 12 міс спостереження.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено рекомендації щодо вибору оптимальної тактики лікування жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія в період постменопаузи.

Обґрунтовано доцільність скринінгового УЗД ОМТ, зокрема ендометрія у жінок постменопаузального віку без симптоматики маткової кровотечі. На основі отриманих результатів обґрунтовано необхідність додаткового застосування тривимірних доплерометричних індексів, 3D-реконструкції та об'єму ендометрія у жінок постменопаузального віку з патологією ендометрія, виявленою за даними УЗД у двовимірному режимі.

На основі встановлених взаємозв'язків між структурно-функціональним станом ендометрія, його морфологічними та імуногістохімічними особливостями, гормональним гомеостазом і соматичною захворюваністю розроблено патогенетично обґрунтований комплекс протирецидивного лікування пацієнток з гіперпроліферативною патологією ендометрія.

Застосування розробленої моделі з прогнозування дає можливість виділити категорію жінок, в яких існує ризик виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія, що дозволяє своєчасно провести їхню профілактику та/або своєчасне лікування.

Впровадження результатів досліджень. Результати дослідження використовуються в практичній роботі таких лікувальних закладів: Київська міська клінічна лікарня № 9 (м. Київ), ДНУ «ЦІМТ НАМН України» (м. Київ), Вінницька центральна районна клінічна лікарня (м. Вінниця), Хмельницька центральна районна лікарня (м. Хмельник), Медичний центр «Vegum» (м. Київ), Міський пологовий будинок № 1 (м. Миколаїв).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто здійснено інформаційно-патентний пошук, виконано аналіз даних літератури, обрано тему та розроблено дизайн дослідження.

Здобувачем особисто проведено скринінгове дослідження жінок постменопаузального віку, виконано клінічне, ультразвукове та гістероскопічне

обстеження пацієнок, забір матеріалу для гормональних, гістологічних та імуногістохімічних досліджень, сформовано дослідницькі групи. Самостійно розроблено схеми диференційованого лікування пацієнок з патологією ендометрія та здійснено їхню подальшу клінічну апробацію.

Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, науково обґрунтовано практичні рекомендації та впроваджено їх у роботу лікувальних закладів.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації було викладено на: міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в Україні» (Київ, 2016 р.), Всесвітньому конгресі з гістероскопії (Барселона, 2017 р.), науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (Київ, 2018 р.), пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018 р.)

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць (із них 7 – у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України), у тому числі: 5 статей – у журналах; 2 – у збірнику наукових праць.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 20 рисунками та 32 таблицями, які займають 7 сторінок. Список літератури налічує 250 найменувань та займає 29 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження.

Для вирішення поставлених задач на I етапі клінічного спостереження було проведено обстеження 800 жінок постменопаузального періоду віком 50-70 років. З них у 20 (2,5 %) були відмічені кров'янисті виділення в постменопаузі, решта були обстежені в ході профілактичних оглядів. Критеріями відбору пацієнтів в дослідження були: термін аменореї більше одного року, відсутність застосування менопаузальної гормональної терапії та антиестрогенних препаратів впродовж одного року до проведення дослідження. Дані жінки були розподілені в групи з урахуванням віку: I група – 418 жінок віком 50-59 років, II група – 382 жінки віком 60-70 років.

У всіх пацієнок було вивчено дані репродуктивного, гінекологічного, а також соматичного анамнезу, проведено гінекологічне обстеження та УЗД ОМТ на апараті Nemio XG («Toshiba», виробництво Японія), а саме трансвагінальну ехографію датчиком з частотою 4,0-7,5 МГц з використанням режиму енергетичного доплеру. Оцінка ендометрія була здійснена згідно до параметрів ІЕТА.

Враховуючи отримані ехографічні та доплерометричні дані було відібрано 114 пацієнок з порушенням структури ендометрія та/або збільшення товщини

M-Ехо >4 мм та 23 пацієток з серозометрою, а також 30 пацієток з товщиною ендометрія < 4 мм і без його структурних змін.

Відібраним жінкам було проведено комплексне ехографічне обстеження на ультразвуковому апараті Voluson E8 BT 15 обладнаним об'ємним ендовагінальним датчиком (6-12 МГц). В режимі енергетичного доплеру з допомогою програми VOCAL було визначено тривимірні доплерометричні індекси VI, FI, VFI та об'єм ендометрія, а також було проведено 3D-реконструкцію ендометрія. Даним пацієткам було виконано оцінку соматичного здоров'я, визначено стан карбогідратного метаболізму, ліпідного обміну, визначено рівень лептину та 25-гідроксивітаміну D. З метою визначення функціонального стану гормонального гомеостазу було виконано оцінку рівня естрогену, пролактину, ГЗСГ. Тиреоїдний гомеостаз було оцінено за рівнем ТТГ, трийодтироніну та тироксину.

На II етапі дослідження 112 пацієткам зі змінами ендометрія та 23 пацієткам з серозометрою була виконана гістероскопія та наступне морфологічне дослідження відібраного матеріалу. Гістероскопію проводили за допомогою обладнання фірми «KarlStorz» (Німеччина). Всім пацієткам контрольної групи та двом пацієткам, що мали протипокази до проведення гістероскопії забір ендометрія для морфологічної оцінки було виконано шляхом пайпельбіопсії за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornie. Додатково було проведено імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл (МАТ) до ER (Естроген-рецептор α , клон ER1), PR (Прогестерон-рецептор, клон PgR 636), COX-2 (клон 4H12), *bcl-2* (клон 124), CD138 (syndecan-1, клон MI15), Ki-67 (MIB-1). Морфологічні дослідження проводили в лабораторії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (керівник д.мед.н., проф. Задорожна Т.Д.) та в лабораторії Київського міського ендокринологічного центру (керівник к.мед.н, Аветисьян К.Л.).

На основі результатів морфологічного дослідження ендометрія було здійснено розподіл обстежених жінок на групи: в I групу ввійшли 83 жінки з поліпом ендометрія, в II групу – 8 жінок з гіперплазією ендометрія без атипії, в III групу – 7 жінок з гіперплазією ендометрія з атипією, в IV групу – 12 жінок з кістозною атрофією і синехіями порожнини матки, в V групу – 22 жінки з атрофічним ендометрієм на тлі серозометри та 30 жінок з атрофічним ендометрієм сформували VI (контрольну) групу.

Враховуючи відсутність суттєвих морфологічних відмінностей у жінок різних вікових груп, було прийнято рішення продовжити подальше дослідження без розподілу на вікові групи.

В досліджуваних групах в залежності від морфологічного варіанту виявленої гіперпроліферативної патології ендометрія було проведено ретроспективний аналіз стану соматичного здоров'я та гормонального гомеостазу, проаналізовано дані ультразвукових характеристик ендометрія, а також було оцінено інформативність застосованих методів УЗД.

З метою прогнозування ймовірності виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія використовували метод покорокового дискримінантного аналізу, завдяки чому було розроблено алгоритм та створено математичну модель прогнозу.

На підставі отриманих результатів було розроблено та обґрунтовано принципи комплексного лікування. По комплаєнтності лікарських рекомендацій в подальшому

обстежених жінок було розділено на підгрупи: в Іа підгрупу ввійшли 42 пацієнтки, які виконували рекомендації і у яких через 3 місяці відмічали нормалізацію індексу НОМА, вітаміну D, ТТГ, естрогену, але яким не було встановлено низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС, в Іб підгрупу ввійшли 23 пацієнтки з позитивною динамікою на тлі корекції метаболічних та гормональних порушень, і яким була застосована дана ВМС, решта – 26 жінок, які не в повній мірі виконували рекомендації, не досягли зазначених результатів та не застосовували низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС склали ІІ підгрупу.

Статистичну обробку отриманих даних було опрацьовано за допомогою програми «Statistica for Windows» версії 13.0, StatSoft Inc (США). Статистично значима відмінність між показниками в групах дослідження була досліджена для відносних чисел при нормальному розподілі з допомогою параметричної статистики-критерію Стьюдента та при нерівномірному розподілі в групах дослідження використовуючи метод непараметричної статистики U-критерію-Манна-Уїтні. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Зв'язок між досліджуваними показниками оцінювали за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта парної кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами дослідження в когорті обстежених жінок доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія була діагностована у 98 (12,25 %) випадках (рис.1), з однаковою частотою у вікових групах 50-59 та 60-70 років і відповідно становила 12,44 та 12,04 % ($p > 0,05$). У когорті обстежених жінок в 5 (0,62 %) пацієнток було виявлено рак ендометрія (РЕ), причому у 80 % випадків діагностувався РЕ І типу і 20 % – РЕ ІІ типу.

В структурі виявленої гіперпроліферативної патології ендометрія переважну більшість (84,7 %) склали поліпи ендометрія, а в решті випадків (15,3 %) – була діагностована гіперплазія ендометрія ($p < 0,05$). Питома вага атипової гіперплазії ендометрія та гіперплазії ендометрія без атипії статистично не відрізнялись і складала відповідно 7,14 % та 8,16 % ($p > 0,05$ рис. 2).

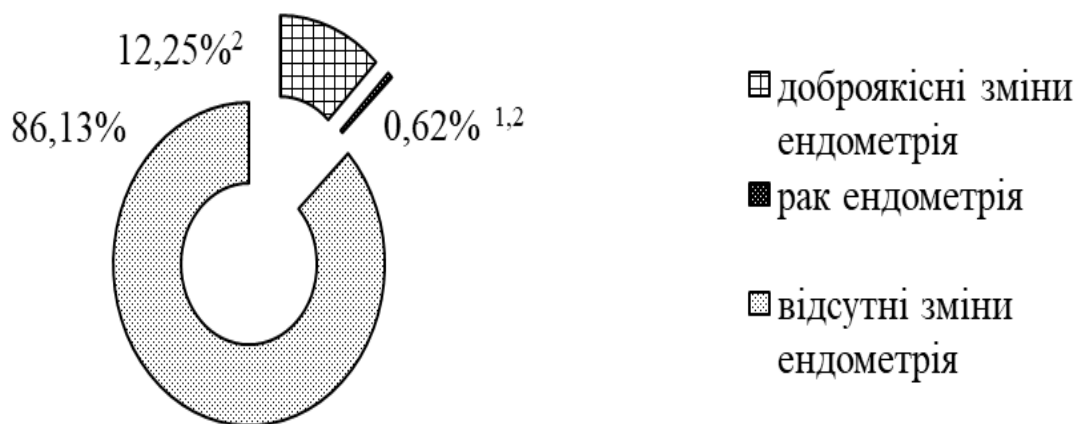


Рис. 1. Частота виявлення доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія та раку в когорті обстежуваних жінок: ¹ – різниця вірогідна відносно показника доброякісні зміни ендометрія $p < 0,05$; ² – різниця вірогідна відносно показника відсутні зміни ендометрія $p < 0,05$

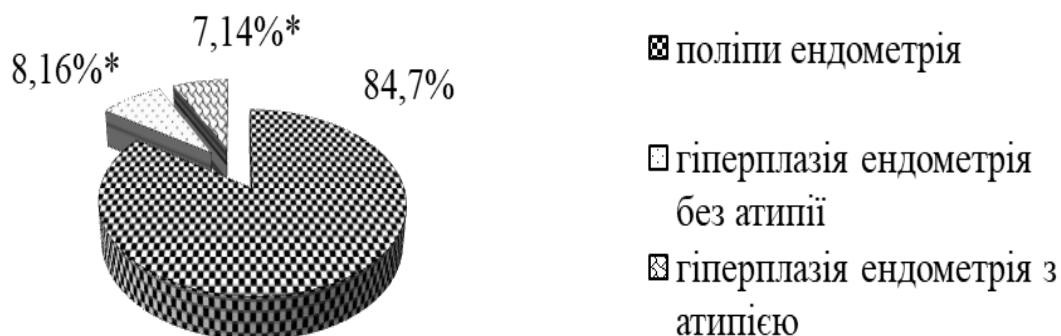


Рис. 2. Структура виявлених доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія в когорті обстежуваних жінок: * – різниця вірогідна відносно показника поліп ендометрія $p < 0,05$

При аналізі частоти виявлення гіперпроліферативної патології ендометрія відносно віку статистично значущої відмінності не було виявлено, доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія виявлялась у 52 (53 %) жінок віком 50-59 років та у 46 (47 %) жінок віком 60-70 років.

За даними аналізу скарг пацієнок було зазначено, що 20 (2,5 %) жінок турбували кров'яністі виділення, причому у представниць вікової категорії 60-70 років скарги на кров'яністі виділення зі статевих шляхів зустрічались достовірно частіше у порівнянні з жінками віком 50-59 років і склали відповідно 3,66 % проти 1,43 % випадків ($p < 0,05$). Після огляду та застосування додаткових методів дослідження було встановлено, що в 50 % випадків їхньою причиною були доброякісні гіперпроліферативні захворювання ендометрія, у 15 % пацієнок – рак ендометрія та в 35 % жінок – уrogenітальний менопаузальний синдром важкого ступеня, частота якого становила 22,5 % жінок у віці 60-70 років і лише 7,9 % жінок вікової категорії 50-60 років ($p < 0,05$).

Перебіг доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія був переважно безсимптомним. Відсутність симптомів було відзначено у 89,8 % жінок, у решти (10,2 %) – клінічні прояви були у вигляді кров'янистих вагінальних виділень. Слід зазначити, що частота клінічних проявів поліпів ендометрія, гіперплазії ендометрія з атипією та без атипії статистично не відрізнялась і склала відповідно 9,6 %, 12,5 % та 14,3 % випадків ($p > 0,05$).

При оцінці перенесених гінекологічних захворювань було виявлено, що у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія в анамнезі більш часто спостерігались полікістоз яєчників, лейоміома матки, аденоміоз. Так, симптоми полікістозу яєчників були в анамнезі у 50 % жінок II групи, 42,85 % жінок III групи та у 25,3 % пацієнок I групи, і лише в 3,3 % жінок VI групи, а в IV та V групах симптомів полікістозу яєчників в анамнезі відмічено не було ($p_{1-4,3-4} < 0,05$), ($p_{2-4} = 0,55$). Частота лейоміоми матки в II групі склала 37,5 % та не відрізнялась порівняно з I та III групами, де її частота становила відповідно 16,8 % та 28,6 %, однак була більшою порівняно з IV, V та VI групами, в яких лейоміоми матки в анамнезі не було. При опитуванні пацієнок на предмет наявності в анамнезі симптомів аденоміозу (болісних, рясних менструацій) дані симптоми відмічали

62,5 % пацієток II групи, що було достовірно більше порівняно з VI групою, в якій вказані симптоми відмічали лише 3,3 % пацієток та з I групою в якій симптоми аденоміозу в анамнезі були присутні в 18,1 % пацієток ($p_{1-3,2-3} < 0,05$). У пацієток IV та V груп даних симптомів в анамнезі взагалі не було. В III групі прояви аденоміозу в анамнезі були у 57,1 % жінок, що суттєво перевищувало відповідні показники у VI групі і не було достовірної різниці з I та II групами.

Проаналізувавши структуру соматичної патології у обстежених жінок було виявлено, що у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія частота ожиріння склала 43,87 % випадків, цукрового діабету 2-го типу – 18,36 % жінок, артеріальної гіпертензії – 40,81 % та 34,69 % випадків гіпотиреозу, що було достовірно більше у порівнянні з відповідними показниками у групі контролю (рис. 3).



Рис. 3. Частота соматичної захворюваності у групах дослідження

Детальний аналіз частоти ожиріння при різних морфологічних варіантах гіперпроліферативних захворювань ендометрія показав, що ожиріння було виявлено у 38,5 % пацієток I групи та перевищувало даний показник у жінок V групи (4,5 %) та VI групи (6,6 %), тоді як по відношенню до IV групи, в якій частота діагностики ожиріння склала 8,3 %, було відмічено лише тенденцію до перевищення ($p_{1-2,1-3} < 0,05$, $p_{1-4} = 0,053$). В II групі частота ожиріння сягала 75 %, в III групі – 71,4 % випадків, що було більшим порівняно з IV, V та VI групами ($p_{1-3,1-4, 1-5,2-3,2-4,2-5} < 0,05$).

Цукровий діабет 2-го типу було діагностовано в I, II, III і в VI групах та не було виявлено в IV і в V групах. Частота цукрового діабету 2-го типу склала в II групі 42,8 % і 57,1 % випадків в III групі, тоді як в I і VI групах цей показник становив відповідно 13,25 % і 3,3 % ($p_{1-4,2-4,2-3} < 0,05$).

Частота виявлення гіпотиреозу була найвищою в II і в III групах та склала відповідно 57,1 % і 50 % випадків і суттєво не відрізнялась від питомої ваги даного захворювання у пацієток I групи (32,53 %), однак була достовірно більшою ніж в V (4,5 %) і в VI групах (10 %) ($p_{1-4,1-5,2-4,2-5,3-4,3-5} < 0,05$). Артеріальна гіпертензія достовірно частіше діагностувалась у жінок з гіперплазією ендометрія порівняно з групами пацієток з поліпом ендометрія та рештою груп. Так, частота її діагностики

в II та III групах склала відповідно 87,5 % та 85,7 % обстежуваних, тоді як в I групі артеріальна гіпертензія була виявлена у 32,5 % пацієток, в IV групі 25 %, в V групі у 22 % та в VI групі у 26,6 % пацієток ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$).

При оцінці стану карбогідратного метаболізму було виявлено, що рівень інсулінорезистентності був вищим в когорті пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями порівняно з групою контролю (23,47 % проти 6,6 %). При цьому середнє значення індексу НОМА у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями склало $4,97 \pm 1,02$, що було достовірно вище ніж $2,2 \pm 0,29$ в групі контролю. Слід зазначити, що середнє значення індексу НОМА склало $4,92 \pm 0,35$ в I групі, $5,24 \pm 0,65$ в II групі та $5,67 \pm 0,74$ в III групі, що майже вдвічі перевищувало норму і було достовірно більшим ніж його середнє значення у решти груп обстеження: $2,42 \pm 0,85$ – в IV групі, $2,31 \pm 0,14$ – в V групі та $2,21 \pm 0,29$ в VI групі ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

За результатами оцінки ліпідного спектру крові було встановлено, що частота виявленої дисліпідемії у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія була вищою порівняно з групою контролю (64,28% проти 20%) ($p < 0,05$). В I групі її частота склала 43,3%, в II групі – 75% та в III – 71,4%, що було достовірно більше порівняно з IV, V та VI групами в яких частота дисліпідемії склала відповідно 8,3%, 18,8% та 20% ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

Також у когорті пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями порівняно з групою контролю частіше спостерігався дефіцит вітаміну D і склав відповідно 35,71 % проти 10 % випадків, що супроводжувався суттєвим зниженням середнього його рівня у даних пацієток відповідно до $53,3 \pm 2,14$ нмоль/л проти $69,1 \pm 2,28$ нмоль/л ($p_{1-2,3,4} < 0,05$). Середнє значення 25-гідроксिवітаміну D у жінок I групи ($60,23 \pm 2,54$ нмоль/л) було достовірно меншим ніж у пацієток IV групи ($73,21 \pm 1,35$ нмоль/л), V групи ($69,83 \pm 1,11$ нмоль/л) і VI групи ($69,11 \pm 2,28$ нмоль/л) та суттєво більшим ніж у обстежених в II і III групах – відповідно $50,15 \pm 2,15$ нмоль/л і $49,12 \pm 2,21$ нмоль/л ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5,1-6,2-5,2-6,3-5,3-6,4-5,4-6} < 0,05$).

Аналіз середніх показників естрогену у пацієток обстежених груп виявив найбільші його значення у представниць I, II і III груп – відповідно $114,12 \pm 1,14$ пг/мл, $115,13 \pm 2,13$ пг/мл і $116,11 \pm 1,25$ пг/мл, які були достовірно вищими у порівнянні з нормою та середнім рівнями цього показника $98,12 \pm 1,26$ пг/мл в IV групі, $98,16 \pm 1,95$ пг/мл в V групі та $97,11 \pm 1,85$ пг/мл в VI групі ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). Для когорти жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія середнє значення естрогену склало $116,13 \pm 1,56$ пг/мл.

При оцінці середнього рівня ГЗСГ було виявлено, що його концентрація у жінок обстежених груп була переважно в межах норми, однак низький рівень ГЗСГ діагностувався частіше в когорті пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія ніж у жінок з групи контролю і склав відповідно 19,38 % проти 3,3 % ($p < 0,05$). При цьому відмічалось достовірне зниження середнього значення ГЗСГ до $42,23 \pm 1,12$ нмоль/л у когорті пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія у порівнянні з його середнім рівнем $66,21 \pm 1,76$ нмоль/л у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що середнє значення ГЗСГ в IV, V та VI групах було достовірно вищим ніж у I, II та III групах.

Для пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія було характерним підвищення частоти лептинорезистентності до 33,67 % проти 3,3 % у жінок в групі контролю ($p < 0,05$). Щодо рівня лептину, то середнє його значення було також вищим у даних пацієток порівняно з групою контролю – відповідно $13,81 \pm 1,12$ нг/мл проти $6,18 \pm 2,87$ нг/мл ($p < 0,05$). Крім того, в I, II та III групах обстеження середні значення лептину були достовірно вищими у порівнянні з відповідним показником в IV, V та VI групах.

Аналіз середнього рівню ТТГ в групах дослідження продемонстрував його збільшення в групах гіперпроліферативних захворювань ендометрія. Середні значення ТТГ в I групі склали $6,42 \pm 1,14$ ммоль/л, в II групі – $6,91 \pm 0,21$ ммоль/л та $6,71 \pm 0,16$ ммоль/л в III групі, тоді як в IV, V і VI групах даний показник становив відповідно $2,13 \pm 1,14$ ммоль/л, $1,21 \pm 1,13$ ммоль/л і $1,41 \pm 0,19$ ммоль/л ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). А його середнє значення в когорті пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія склали $6,82 \pm 0,12$ ммоль/л проти $1,41 \pm 0,19$ ммоль/л в групі контролю ($p < 0,05$).

При аналізі концентрації пролактину в досліджуваних групах статистично значимої різниці не було виявлено. Його середнє значення для кожної з груп було в межах норми і склали для I групи – $9,21 \pm 1,32$ нг/мл, для II групи – $11,31 \pm 2,15$ нг/мл, для III – $13,82 \pm 1,63$ нг/мл та суттєво не відрізнялось від середніх рівнів пролактину в IV групі ($7,21 \pm 2,14$ нг/мл), в V групі ($8,42 \pm 1,83$ нг/мл) та в VI групі ($7,34 \pm 1,74$ нг/мл) ($p > 0,05$).

Ретроспективний аналіз результатів УЗД ОМТ в двовимірному режимі за критеріями ІЕТА показав, що товщина ендометрія більше 4 мм була визначена у 80 (96,4 %) жінок I групи, у 7 (78,5 %) пацієток II групи, у всіх 7 (100 %) жінок III групи і 6 (50 %) обстежених в IV групі, тоді як у V і VI групах обстеження не було виявлено жодного випадку за даним ехографічним критерієм ($p_{1-4} < 0,05$). Слід зазначити, що для когорти пацієток з відсутністю гіперпроліферативної патології ендометрія у 9,4 % випадків діагностувалась товщина ендометрія > 4 мм, а при наявності гіперпроліферативних захворювань ендометрія у 4 % жінок товщина ендометрія була < 4 мм.

Згідно отриманих даних було виявлено, що застосування тривимірних технологій збільшило чутливість методу діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія з 84 % з до 96 %, а також підвищило специфічність з 82 % до 95 %. Застосування зазначеної комбінації ультразвукових методів підвищують діагностичну ефективність стандартного трансвагінального сканування в 24,2 рази.

При оцінці рецепторного статусу було встановлено, що у всіх групах дослідження визначався дисхроноз експресії ER та PR. Ступінь експресії стероїдних рецепторів варіював від слабкого до помірного і був найвищим в II та III групах. В I групі експресія ER та PR в стромі визначалась слабкою реакцією відповідно у $21,3 \pm 2,2$ % та $33,44 \pm 2,19$ % та була переважно відсутньою в залозах – $8,02 \pm 1,52$ % та $12,33 \pm 1,12$ % ($p_{1-3} < 0,05$). Рівень експресії стероїдних рецепторів в ядрах залоз та стромі в II та III групах суттєво не відрізнявся і був помірним. Експресія ER залоз в II групі склали $38,3 \pm 1,02$ % та $33,54 \pm 1,27$ % в стромі, в III групі – відповідно $36,5 \pm 1,12$ % та $34,3 \pm 2,16$ %. Тоді як експресія PR залоз в II групі становила $36,33 \pm 1,58$ % та $38,22 \pm 6,31$ % стромі і відповідно $31,43 \pm 1,18$ % та $32,17 \pm 1,42$ % –

в III групі ($p > 0,05$). В IV, V та VI групах експресія стероїдних рецепторів була мінімальною і рівень експресії в стромі був вищим порівняно з залозами.

При оцінці рівню COX-2 було відзначено, що в I, IV, V, VI групах експресія COX-2 була слабкою (1+) в епітелії залоз та не визначалась в стромі, тоді як в II та III групах експресія COX-2 спостерігалась як в епітелії залоз, так і в стромі. Середня кількість залоз, що проявляла експресію до COX-2 мала місце у $63,12 \pm 3,43$ % залозистих клітин в I групі, у $83,4 \pm 3,26$ % в II групі та у $87,12 \pm 1,34$ % в III групі і лише $13,34 \pm 1,54$ %, $14,52 \pm 1,65$ % та $12,26 \pm 1,82$ % відповідно в IV, V та VI групах ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

Оцінка наявності і ступеню вираженості експресії CD138 у обстежених жінок не виявила жодного випадку серед пацієток II, IV, V та VI груп. Позитивна реакція експресії CD138 визначалась у 4,8 % жінок I групи проявлялася слабкою реакцією при фарбуванні плазматичних клітин, середня кількість яких склала $5,8 \pm 1,93$. Слід зазначити, що позитивна реакція CD138 в усіх зразках ендометрія виявлялась в III групі, причому проявлялась лише мембранною реакцією, при цьому щільність експресії CD138 склала $53 \pm 1,5$ %.

Для оцінки проліферативної активності визначалась наявність і вираженість експресії Ki-67 залоз. Так даний показник склав $36,12 \pm 3,32$ % в II групі та $37,61 \pm 2,87$ % в III групі і достовірно переважав його рівень в I, IV, V та VI групах – відповідно $3,12 \pm 1,82$ %, $2,3 \pm 2,13$ %, $2,14 \pm 0,85$ % та $2,11 \pm 0,76$ % ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$). Порівняно з виразністю експресії Ki-67 в залозах, стромальний компонент характеризувався досить слабкою проліферативною активністю в II та III групах та відсутністю експресії у всіх випадках I, IV, V, IV груп. Проліферативна спроможність стромі склала в II групі $5,92 \pm 0,75$ % та $6,21 \pm 1,12$ % в III групі.

Слід зазначити, що не було виявлено жодного випадку корелятивного зв'язку і залежності рівня проліферативної активності від експресії стероїдних рецепторів. Проте було відмічено підвищення проліферативної активності в I групі у зразках поліпів ендометрію, які мали позитивну реакцію CD138 на плазмоцитах, що підтверджувало прямий кореляційний зв'язок між CD138 та Ki-67 ($r = 0,83$). Однак, експресія CD138 в мембранних структурах епітелію і стромі, яка була виявлена при гіперплазії ендометрія з атипією, не мала корелятивної залежності від гіперпроліферації ($r = 0,12$).

Результати експресії *Bcl-2* продемонстрували те, що рівень антиапоптозної активності в залозах був найвищим в II та III групах дослідження і склав відповідно $86,12 \pm 3,22$ % та $84,33 \pm 1,19$ % клітин, тоді як в I, IV, V та VI групах даний показник був нижчим і склав лише відповідно $23,11 \pm 2,44$ %, $6,05 \pm 2,51$ %, $6,51 \pm 2,12$ % та $4,53 \pm 2,39$ % клітин ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2,-3,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

При оцінці рівня експресії *Bcl-2* стромі ендометрія в групах дослідження було виявлено, що експресія *Bcl-2* в I групі стромального компоненту була вищою ніж в залозах і склала $75,12 \pm 2,54$ % та не відрізнялась від аналогічних показників II та III групи, в яких рівень експресії склав $74,15 \pm 3,54$ % та $75,31 \pm 1,54$ % відповідно ($p > 0,05$). Проте порівняно з IV, V та VI групами, в яких даний показник склав $3,18 \pm 1,54$ %, $4,22 \pm 1,21$ % та $5,31 \pm 1,45$ % її рівень був вищим ($p < 0,05$). Проведення кореляційного аналізу між рівнем експресії маркера інгібування апоптозу та експресією стероїдних рецепторів було встановлено позитивний кореляційний

зв'язок між експресією *Bcl-2* та RE в стромі поліпів ендометрія, а також в стромі та залозах при гіперплазії ендометрія. В I групі кореляційний зв'язок *Bcl-2* – RE для строми склав $r=0,78$ та $r=0,25$ для залоз, в II групі для строми та залоз даний показник становив відповідно $r=0,83$ та $r=0,79$, в III групі – $r=0,82$ та $r=0,85$, в IV, V групі та VI групах корелятивної залежності між *Bcl-2* та RE виявлено не було.

За допомогою методу покрокового дискримінантного аналізу визначено 13 з 47 чинників, які найбільшою мірою вплинули на виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи: початок менопаузи у віці старше 55 років, безпліддя, гіперпроліферативні захворювання ендометрія в анамнезі, наявність в анамнезі одного з гінекологічних захворювань (міома матки, аденоміоз, синдром полікістозних яєчників, перенесені запальні захворювання ОМТ), наявність цукрового діабету, ожиріння, артеріальної гіпертензії, захворювань печінки, значення показника індексу співвідношення талії та стегон (WHR) $>0,85$ мм, концентрація естрогену в сироватці крові >103 пг/мл, лептину в сироватці крові $>11,09$ нг/мл, рівень 25-гідроксिवітаміну D <75 нмоль/л. З урахуванням індексації розраховували величини дискримінантних функцій:

$$f1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13};$$

$$f2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13},$$

де $f1$ – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення цієї патології, $f2$ – цю ймовірність спростовувала. Тому при $f1 > f2$ прогнозується можливість виникнення гіперпроліферативної патології в постменопаузі, при $f1 < f2$ цю можливість вважали малоімовірною.

З метою визначення ступеня вірогідності виникнення гіперпроліферативних захворювань в постменопаузі розраховували величину $F1$ за формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K1} + e^{K2}}.$$

При $F1 > 0,8$ ймовірність розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія вважали високою, при $F1 = 0,5-0,79$ – середньою, а при $F1 < 0,49$ – низькою. Різниця частоти виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія в групах низького, середнього та високого ризику була вірогідною ($p < 0,001$).

Чутливість даної моделі з прогнозування для групи високого ризику виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок в період постменопаузи становила 90,91 %, середнього – 63,04 %. Точність методу для групи з високим або середнім ступенем ймовірності склала 89,83 % і 62,5 % – для жінок з низькою ймовірністю виникнення даної патології.

Пацієнтки з діагностованою гіперплазією ендометрія з атипією для подальшого лікування були скеровані до онкологічного диспансеру за місцем проживання. Всім жінкам після гістерорезектоскопії з приводу поліпу ендометрія та гіперплазії ендометрія без атипії на підставі отриманих результатів було розроблено та обґрунтовано принципи комплексного лікування. До лікувального комплексу ввійшли препарати локальної протизапальної дії (діклофенак натрію – ректальні

супозиторії по 100 мг впродовж 7 днів, препарат з стрептокіназою та стрептодорназою – 12 днів), препарат з антипроліферативною дією (індол-3-карбінол + епігаллокатехін-3-галлат по 1 капсулі двічі на добу впродовж 3 міс), антиоксидант та гепатопротектор, що містить L-глутатіон в дозі 250 мг два рази на добу впродовж 1 міс. З метою відновлення корисної мікрофлори та профілактики дисбіозу піхви пацієнтам було призначено пробіотичний комплекс. Також були дані базові рекомендації по фізичній активності та харчуванню, а також після консилиумного огляду з ендокринологом були дані рекомендації по усуненню гіпотиреозу, дефіциту вітаміну D, інсулінорезистентності та виконана корекція лікувальної тактики цукрового діабету 2-го типу. Крім того 23 жінкам в віці до 60 років після гістерорезектоскопії було виконано постановку низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС з інтенсивністю виділення препарату 6 мг/добу.

За результатами оцінки запропонованої лікувальної тактики за даними динамічного ультразвукового обстеження ОМТ через 3, 6 та 12 місяців після хірургічного лікування у 7,7 % жінок II підгрупи впродовж року були діагностовані позитивні тривимірні доплерометричні індекси, що вказують на наявність гіперпроліферативного процесу в ендометрії, тоді як в Ia та в Ib підгрупах випадки рецидиву були відсутніми (рис. 4). Отримані результати підтверджують ефективність корекції ендокринно-обмінних порушень в профілактиці рецидиву патології ендометрія незалежно від застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС.

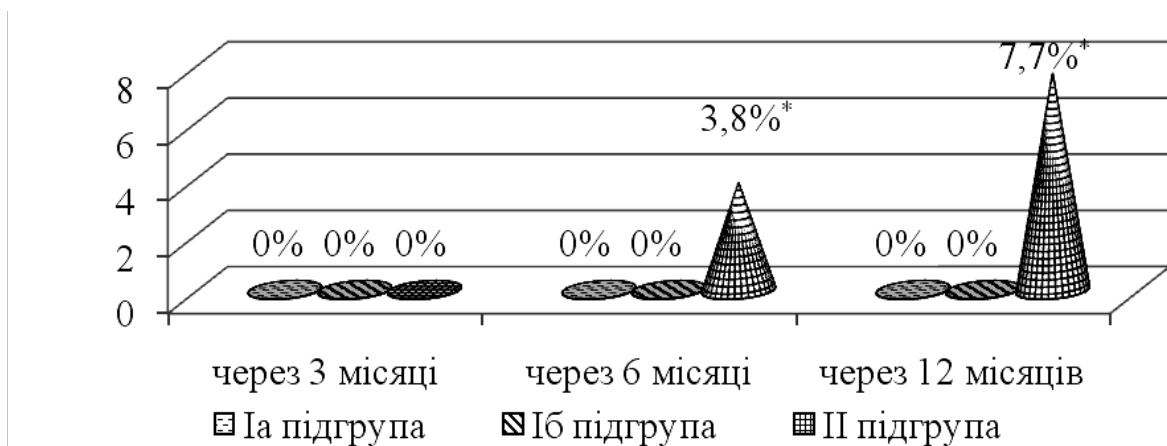


Рис. 4. Частота діагностики позитивних тривимірних доплерометричних індексів в залежності від комплаєнтності базисних рекомендацій та застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС: * – різниця достовірна відносно показника через 3 місяці після лікування в відповідній групі ($p < 0,05$)

Однак у 7,1 % жінок Ia підгрупи та у 7,7 % – II підгрупи, у яких не використовували низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС, через 12 міс після втручання було виявлено ультразвукові ознаки внутрішньоматкових синехій, чого не було у пацієнок Ib підгрупи, у яких застосовували низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС (рис. 5).

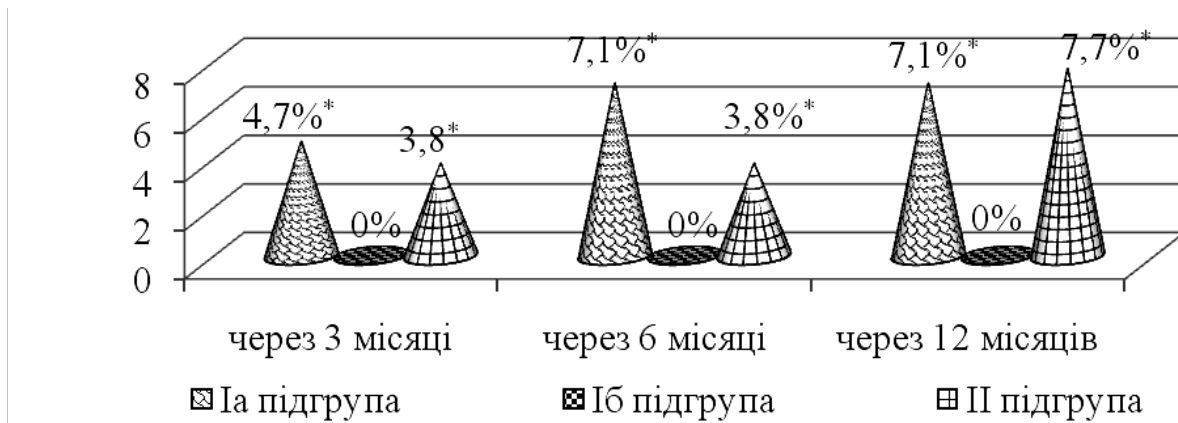


Рис. 5. Частота діагностики внутрішньоматкових синехій в залежності від комплаєнтності базисних рекомендацій та застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС: * – різниця достовірна відносно показника в Ib підгрупі ($p < 0,05$)

ВИСНОВКИ

1. Проблема гіперпластичних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи носить яскраво виражений медико-соціальний характер, адже гіперпластична патологія є попередником раку ендометрія, поширеність якого зростає в період постменопаузи. Ризик та частота злоякісної трансформації гіперпластичної патології ендометрія залежить від виду морфологічної форми патології та наявності чинників ризику, серед яких домінуючими є ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та артеріальна гіпертензія.

2. Частота доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи є достатньо високою – 12,25 %, причому вона суттєво не відрізняється у вікових категоріях 50–59 та 60–70 років і становить відповідно 12,44 та 12,04 %. У структурі доброякісної патології ендометрія в період постменопаузи переважають поліпи ендометрія (84,7 %), тоді як частота гіперплазії ендометрія без атипії та з атипією сягає відповідно 8,16 та 7,14 %. Частота раку ендометрія становить 0,62 %, причому рак ендометрія II типу складає 20 % усіх випадків діагностованого раку.

3. Доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія у жінок в період постменопаузи в 89,8 % випадків має безсимптомний перебіг і в 10,2 % може проявлятися симптомами вагінальної кровотечі. Причиною вагінальних кровотеч в період постменопаузи в 50 % випадків є гіперпроліферативна патологія ендометрія, в 35 % – урогенітальний менопаузальний синдром важкого ступеня, частота якого у віці 50–60 років сягає 7,9 %, у 60–70 років – 22,5 %; рак ендометрія є причиною маткової кровотечі в 15 % випадків.

4. У жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія частіше порівняно зі здоровими жінками спостерігаються ожиріння (43,87 % проти 6,6 %), інсулінорезистентність (23,47 % проти 6,6 %), підвищення рівня лептину (33,67 % проти 3,3 %), цукровий діабет 2-го типу (18,36 % проти 3,3 %), артеріальна гіпертензія (40,81 % проти 26,6 %), гіпотиреоз (34,69 % проти 10 %), дисліпідемія (64,28 % проти 20 %), дефіцит вітаміну D (35,71 % проти 10 %) та зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (19,38 % проти 3,3 %).

5. Визначення лише товщини М-еха під час УЗД не є абсолютним критерієм

виявлення патології ендометрія. Так, 9,4 % гіперпластичних захворювань ендометрія, діагностованих на підставі збільшення товщини ендометрія >4 мм, не було підтверджено морфологічно, а в 4 % випадків патологію ендометрія виявляли за його товщини <4 мм. Основним критерієм виявлення гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи є визначення його васкуляризації.

6. Чутливість УЗД у діагностиці гіперпроліферативної патології ендометрія з використанням двовимірних методик та оцінкою ендометрія за критеріями ІЕТА сягала 84 %. Комбінація даної методики з 3D-реконструкцією, тривимірними доплерометричними індексами (VI, FI, VFI) та об'єму ендометрія (V) підвищує чутливість діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія на 12 %.

7. Дослідження рецепторного статусу дозволило встановити, що у всіх групах дослідження визначався дисхроноз експресії ER та PR. Ступінь експресії стероїдних рецепторів варіював від слабкого до помірного, причому у жінок з поліпом ендометрія експресія ER та PR визначалась в стромі слабкою реакцією та була переважно відсутньою в залозах. Рівень експресії стероїдних рецепторів у ядрах залоз та в стромі не відрізнявся, був помірним у пацієток з гіперплазією ендометрія без атипії та з атипією і перевищував показник у жінок контрольної групи. Наявність підвищеного рівня *Bcl-2* та позитивного кореляційного зв'язку між ER і *Bcl-2* в стромі поліпів ендометрія, стромі та залозах гіперплазії ендометрія визначають роль гормонозалежної регуляції інгібування апоптозу в генезі гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи.

8. Підвищення експресії COX-2 за даними імуногістохімічного дослідження поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія свідчить про роль запалення в генезі розвитку гіперпроліферативних захворювань ендометрія, а низька частота хронічного ендометриту, яка проявлялась в 4,8 % поліпів ендометрія наявністю експресії CD138 на плазматичних клітинах, вказує на ймовірний вплив системного запалення. Відзначено, що в зразках поліпів ендометрія, які мали позитивну реакцію CD138 на плазмоцитах, була підвищена мітотична активність, що було підтверджено позитивним кореляційним зв'язком між CD138 та Ki-67 ($r=0,83$).

9. Запропонований диференційований патогенетично обґрунтований підхід до профілактики рецидивів поліпів ендометрія та гіперплазії ендометрія без атипії, що базується на усуненні метаболічних розладів, локальному проведенні протизапальної терапії та введенні низькодозованої левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи, запобігає регресії та формуванню синехій після проведення гістерорезектоскопії впродовж 12 міс після виконання оперативного втручання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Скринінговим методом діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія у пацієток постменопаузального віку має бути УЗД ОМТ у двовимірному режимі. Оцінювати структуру ендометрія рекомендовано за критеріями ІЕТА. У разі виявлення патологічних змін ендометрія доцільно доповнити ехографію ОМТ тривимірною методикою.

2. Під час УЗД ОМТ за наявності патології ендометрія показано визначення

тривимірних доплерометричних індексів (VI, FI, VFI), визначення об'єму ендометрія та проведення його 3D-реконструкції.

3. Комплексна терапія гіперпроліферативної патології ендометрія, крім хірургічного видалення патологічного процесу, має включати засоби, спрямовані на поліпшення соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності та гіпотиреозу, корекцію рівня вітаміну D, а також призначення препаратів для локальної неспецифічної протизапальної терапії.

4. З метою профілактики рецидивів патологічного процесу і формування синехій у порожнині матки після ендоскопічного видалення поліпів ендометрія та резекції ендометрія при його гіперплазії у жінок віком до 60 років у період постменопаузи рекомендовано введення низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Татарчук ТФ, Єфименко ОО, Занько ОВ. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;30:75–80. (Проведено клінічне дослідження).

2. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Яроцька НВ. Аномальна маткова кровотеча. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:103–106. (Проведено огляд літератури).

3. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Генитоуринарний менопаузальний синдром – проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивна ендокринологія. 2016;28:68–74. (Проведено клінічне дослідження).

4. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ. Оптимізація методів діагностики гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок постменопаузального віку: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів. 2017;40:259–263 (проведено інструментальне дослідження, підготовка до друку).

5. Яроцька НВ, Занько ОВ. Возможности применения витамелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;34:96–101. (Проведено огляд літератури).

6. Татарчук ТФ, Дейнюк КД, Занько ОВ, Юско ТІ, Тарнопольська ВО. Вітамін D дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018;41:84–94. (Проведено клінічне дослідження, підготовку до друку).

7. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів 2018;42: 179–183. (Проведено клінічне дослідження, підготовку до друку).

8. Татарчук ТФ, Занько ОВ. Переваги використання тривимірних ультразвукових технологій в діагностиці патології ендометрію у жінок в постменопаузі. Журнал Національної академії медичних наук України. 2018; спец. випуск:28. (Проведено клінічне дослідження).

АНОТАЦІЯ

Занько О.В. Диагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.-01.01– акушерство та гінекологія – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». – Київ, 2018.

Робота присвячена оптимізації методів ранньої діагностики, профілактики та лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі на основі вивчення взаємозв'язку наявної соматичної патології, гормонального гомеостазу та морфо-функціональних особливостей ендометрія.

В результаті проведених досліджень у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія було вивчено структуру екстрагенітальної захворюваності, оцінено стан карбогідратного обміну, ліпідного спектру крові, гормонального гомеостазу, визначено рівень лептину та 25-гідроксिवітаміну D, визначено ультразвукові, гістероскопічні, морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія. Методом покрокового дискримінантного аналізу визначено 13 факторів, які найбільше вплинули на виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія в постменопаузі. На підставі виявлених особливостей розроблено та обґрунтовано принципи комплексного лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія в постменопаузі, яке сприяє покращенню соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності та гіпотиреозу, корекцію рівню вітаміну D, а також включає застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС, що забезпечує профілактику гіперпроліферативних захворювань ендометрія та внутрішньоматкових синехій.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, тривимірні доплерометричні індекси, об'єм ендометрія, екстрагенітальна захворюваність, стероїдні рецептори, Ki-67, Vcl-2, прогностична модель, низькодозована левоноргестрелвмісна ВМС.

АННОТАЦИЯ

Занько Е.В. Диагностика, лечение и профилактика гиперпролиферативных заболеваний эндометрия у женщин в период постменопаузы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.-01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». – Киев, 2018.

Работа посвящена оптимизации методов ранней диагностики, профилактики и лечения гиперпролиферативных заболеваний эндометрия у женщин в постменопаузе на основании изучения взаимосвязи имеющейся соматической патологии, гормонального гомеостаза и иммуногистохимических особенностей эндометрия.

На основании широкомасштабного исследования определено, что

доброкачественная гиперпролиферативная патология эндометрия в постменопаузе преимущественно имеет бессимптомное течение, что обосновывает целесообразность проведения УЗД ОМТ у данной категории женщин. Согласно анализу результатов ультразвукового метода исследования толщина М-эхо не является абсолютным критерием выявления патологии эндометрия, основным критерием которой у данной категории женщин было определение в нем васкуляризации. Согласно полученным данным было выявлено, что чувствительность оценки эндометрия по критериям IETA составляет 84 %, тогда как ее комбинация с тримерными ультразвуковыми индексами и объемом эндометрия повышает чувствительность метода на 12 %.

Выявлено, что у женщин с гиперпролиферативными заболеваниями эндометрия чаще диагностируются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипотиреоз дислипидемия, дефицит витамина D. Гормональная характеристика гиперпролиферативных заболеваний эндометрия характеризуется повышением уровня эстрогена, лептина, ТТГ и снижением сексвязывающего глобулина. Проведенное нами иммуногистохимическое исследование позволило констатировать, что в группах исследования с полипами эндометрия и гиперплазии достоверно выше по сравнению с группой контроля была экспрессия *Bcl-2*, *COX-2*, экспрессия ER и незначительное повышение Ki-67. Это демонстрирует главное место ингибирования апоптоза и клеточных механизмов связанных с воспалением в развитии патологии эндометрия в постменопаузе. Наличие положительной корреляционной связи между ER и *Bcl-2* при полипах и гиперплазии эндометрия определяют роль гормонозависимой регуляции ингибирования апоптоза в генезисе гиперпролиферативных заболеваний эндометрия в постменопаузе. Методом пошагового дискриминантного анализа определены 13 из 47 факторов, оказавших наибольшее влияние на возникновение гиперпролиферативных заболеваний эндометрия в постменопаузе: начало менопаузы после 55 лет, бесплодие, гиперпролиферативные заболевания эндометрия в анамнезе, наличие в анамнезе одного из гинекологических заболеваний: миома матки, аденомиоз, синдром поликистоза яичников, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, заболеваний печени, значение показателя индекса WHR > 0,85 мм, концентрация эстрогена в сыворотке крови > 103пг / мл, концентрация лептина в сыворотке крови > 11,09 нг / мл, уровень 25-гидроксивитамина D <75 нмоль / л.

На основании выявленных особенностей разработаны и обоснованы принципы комплексного лечения гиперпролиферативных заболеваний эндометрия в постменопаузе, которое способствует улучшению соматического здоровья, в частности: нормализацию массы тела, устранение инсулинорезистентности и гипотиреоза, коррекцию уровня витамина D, а также включает применение низкодозированной левоноргестрелсодержащей ВМС, обеспечивающей профилактику гиперпролиферативных заболеваний эндометрия и внутриматочных синехий.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, трехмерные доплерометрические индексы, объем эндометрия, экстрагенитальная

заболеваемость, стероидные рецепторы, Ki-67, *Bcl-2*, прогностическая модель, низкодозированная левоноргестрелсодержащая ВМС.

ABSTRACT

Zanko O.V. Diagnosis, treatment and prevention of hyperproliferative diseases of endometrium in postmenopausal women. – The manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences in specialty 14.-01.01 Obstetrics and gynecology. – State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine". – Kyiv, 2018.

The work is focused on optimization of methods of early diagnosis, prevention and treatment of hyperproliferative diseases of endometrium in postmenopausal women based on the study of existing medical illness, hormonal homeostasis and morphofunctional features of endometrium.

The extragenital morbidity structure was studied, carbohydrate metabolism status, blood lipid concentrations and hormonal homeostasis were evaluated, leptin and 25-hydroxyvitamin D levels were found and ultrasound, hysteroscopic, morphological and immunohistochemical features of endometrium were determined as a result of the studies conducted in women with hyperproliferative diseases of endometrium. The method of stepwise discriminatory analysis was used to identify the 13 factors that mostly contributed to the occurrence of hyperproliferative diseases of endometrium in postmenopausal women. Based on the revealed features, the principles of integrated treatment of hyperproliferative diseases of endometrium in postmenopausal women, which helps to improve somatic health, were developed and substantiated, in particular: normalization of body weight, elimination of insulin resistance and hypothyroidism, correction of vitamin D levels, as well as the use of low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine system (IUS), which prevents hyperproliferative diseases of endometrium and intrauterine sinechias.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyp, 3D doplerometric indices, endometrial volume, extragenital morbidity, steroid receptors, Ki-67, *Bcl-2*, prognostic model, low-dose levonorgestrel-releasing IUS.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВМС	– внутрішньоматкова система
ГЗСГ	– глобулін, що зв'язує статеві гормони
РЕ	– рак ендометрія
УЗД ОМТ	– ультразвукове дослідження органів малого тазу
ТТГ	– тиреотропний гормон
<i>Bcl-2</i>	– маркер інгібування апоптозу (B-cell lymphoma2)
CD138	– маркер плазматичних клітин (синдекан-1)
СОХ-2	– циклооксигеназа-2
ER	– естрогенові рецептори
FI	– індекс кровотоку (flow index)

IETA	– Міжнародна група пухлинного аналізу ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group)
IUS	– внутрішньоматкова система (intrauterine system)
PR	– прогестеронові рецептори
VI	– індекс васкуляризації (vascularisation index)
VFI	– відношення васкуляризація–кровотік (vascularisation-flow index)
WHR	– співвідношення талії та стегон (Waist-hip ratio)

Підписано до друку 08.11.2018 р. Формат 60x90/16.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.
Тираж 100. Зам. 89.

«Видавництво “Науковий світ”»[®]
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.
200-87-15, 050-525-88-77
E-mail: nsvit23@ukr.net
Сайт: nsvit.cc.ua