

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЗАНЬКО ОЛЕНА ВАСИЛІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.01. – Акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня *кандидата медичних наук*

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

_____ О.В. Занько

Науковий керівник : Захаренко Наталя Феофанівна, доктор медичних наук

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Занько О.В. Діагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю **14.01.01**. «Акушерство та гінекологія». – Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, Київ, 2018.

Представлена дисертаційна робота виконана з метою зниження частоти гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок в постменопаузі шляхом оптимізації методів її ранньої діагностики, профілактики та лікування на основі вивчення взаємозв'язку наявної соматичної патології, гормонального гомеостазу, особливостей морфофункціональних характеристик ендометрія.

За результатами обстеження 800 жінок в період постменопаузи доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія була діагностована в 98 (12,25%) випадках, з однаковою частотою у вікових групах 50–59 та 60–70 років і відповідно становила 12,44 та 12,04% ($p > 0,05$). В структурі виявленої гіперпроліферативної патології ендометрія переважну більшість (84,7%) становили поліпи ендометрія (ПЕ). Питома вага атипової гіперплазії та гіперплазії ендометрія без атипії статистично не відрізнялась: частота атипової гіперплазії ендометрія була 7,14%, гіперплазії без атипії – 8,16% ($p > 0,05$). У 5 (0,62%) жінок було виявлено рак ендометрія (РЕ), причому РЕ I типу дагностовано в 80% випадків, II типу – в 20%. При аналізі частоти виявлення гіперпроліферативної патології ендометрія відносно віку статистично значущої відмінності не виявлено.

За даними аналізу скарг пацієнток було зазначено, що кров'янисті виділення турбували 20 (2,5%) з них. Після огляду та застосування додаткових методів дослідження було встановлено, що в 50% випадків їхньою причиною були доброякісні гіперпроліферативні захворювання

ендометрія, в 35% – урогенітальний менопаузальний синдромом важкого ступеня, частота якого у жінок віком 60–70 становила 22,5% року і була вищою порівняно із 7,9% випадку у жінок вікової категорії 50–60 років. В 15% випадків причиною вагінальної кровотечі був РЕ. Доброякісні гіперпроліферативні захворювання ендометрія в 89,8% випадків мали безсимптомний перебіг, і лише в 10,2% клінічно проявлялись кров'янистими виділеннями з піхви. Частота клінічних проявів при різних морфологічних варіантах гіперпластичних захворювань не відрізнялась.

Аналіз структури соматичної захворюваності в обстежених показав, що 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), зниження рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) (19,38% проти 3,3%) та дефіцит вітаміну D (35,71% проти 10%). За результатами ультразвукового дослідження (УЗД) було встановлено, що товщина М-еха не є абсолютним критерієм виявлення патології ендометрія, адже 9,4% гіперпластичних захворювань ендометрія, діагностованих на підставі збільшення його товщини >4 мм, не були підтверджені морфологічно, 4% патологічних змін ендометрія були діагностовані за його товщини <4 мм. Основним критерієм виявлення гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи було визначення в ньому васкуляризації. Згідно з отриманими даними зроблено висновок, що чутливість оцінки ендометрія за критеріями Міжнародної групи пухлинного аналізу ендометрія (ІЕТА) становив 84%, тоді як її комбінація з тривимірними ультразвуковими індексами та об'ємом ендометрія підвищила чутливість методу на 12%, а специфічність – на 13%. Результати проведеного нами імуногістохімічного дослідження (ІГХД) дали підстави констатувати, що в групах дослідження з ПЕ та гіперплазією

достовірно вищою порівняно з групою контролю була експресія *Bcl-2*, циклооксигенази-2 (COX-2), естрогенових рецепторів (ER) та незначне підвищення Ki-67. Це демонструє чільне місце інгібування апоптозу та клітинних механізмів, пов'язаних із запаленням, в розвитку патології ендометрія в період постменопаузи. Наявність позитивного кореляційного зв'язку між ER та *Bcl-2* при ПЕ та гіперплазії ендометрія визначають роль гормонозалежної регуляції інгібування апоптозу в генезі гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи. З 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 органів малого таза – ЗЗОМТ), 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. Чутливість даної моделі з прогнозування для групи високого ризику щодо виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи становила 90,91%, середнього – 63,04%, а загальна точність методу для групи з високим або середнім ступенем ймовірності – 89,83% і 62,5% для жінок з низькою ймовірністю виникнення даної патології. Результати апробації лікарської тактики за результатами динамічного УЗД впродовж року після гістерорезектоскопії показали, що в підгрупах пацієнток, які дотримувались базисних рекомендацій незалежно від застосування левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи (ВМС) (Ia та Ib), рецидиву захворювання не було, тоді як у 7,7% жінок, які не дотримувались базисних рекомендацій (II підгрупа), впродовж року були діагностовані позитивні тривимірні

доплерометричні індекси, що вказують на наявність гіперпроліферативного процесу в ендометрії. Однак у 7,1% жінок Іа підгрупи та у 7,7% – ІІ, у яких не застосовували левоноргестрелвмісну ВМС, через 12 міс було виявлено УЗД-ознаки внутрішньоматкових синехій в порожнині матки, чого не було у пацієнток Іб підгрупи, у яких застосовували левоноргестрелвмісну ВМС.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у визначенні переважно безсимптомного перебігу гіперпластичної патології ендометрія в період постменопаузи, що обґрунтовує доцільність проведення УЗД у даній категорії жінок. Вперше запропоновано алгоритм поглибленого УЗД ендометрія із застосуванням критеріїв ІЕТА при оцінці його стану та використання тривимірних доплерометричних індексів (індексу васкуляризації – VI, індексу кровотоку – FI, відношення васкуляризація–кровотік VFI), оцінки об'єму ендометрія та його 3D-реконструкцію, що сприяло підвищенню чутливості діагностики доброякісної патології ендометрія на 12%.

Вперше виявлено, що гормональна характеристика гіперпроліферативної патології ендометрія характеризується підвищенням рівня естрогену, лептину, індексу НОМА, тиреотропного гормону та зниженням рівню вітаміну D і ГЗСГ.

Уперше запропоновано комплекс реабілітаційних заходів, який сприятиме покращанню соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності та гіпотиреозу, корекцію рівня вітаміну D, а також включає застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної 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 постменопаузі.

Обґрунтовано доцільність скринінгового методу УЗД органів малого

таза, зокрема едометрія у жінок постменопаузального віку без симптомів 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, соматичною захворюваністю розроблено патогенетично обґрунтований комплекс протирецидивного лікування пацієнок 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.

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

ABSTRACT

O.V. Zanko. Diagnosis, treatment and prevention of hyperproliferative diseases of endometrium in postmenopausal women. – qualifying research paper as a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences (Phylosophy Doctor) in specialty **14.01.01.** «Obstetrics and gynecology». – Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine, Kyiv, 2018.

The thesis research was carried out to reduce the incidence of hyperproliferative disorders of endometrium in postmenopausal women by method

optimization of early diagnostics, prevention and treatment based on the study of existing medical illness, hormonal homeostasis and morphofunctional features of endometrium.

According to 800 postmenopausal women survey, benign hyperproliferative disorder of endometrium was diagnosed in 98 (12,25%) cases, with the same frequency in the age groups of 50–59 and 60–70, respectively, accounting for 12,44% and 12,04% ($p>0,05$). Endometrial polyps are the majority cases (84,7%) in the structure of the revealed hyperproliferative disorders. The proportion of atypical endometrial hyperplasia and endometrial hyperplasia without atypia had no statistically significant differences; atypical endometrial hyperplasia was observed for 7,14% case and hyperplasia without atypia – for 8,16% ($p>0,05$). Five women (0,62%) were diagnosed with endometrial cancer, with type I endometrial cancer was observed for 80% cases, type II endometrial cancer was observed for 20% cases.

Endometrium hyperproliferative disorder detecting frequency analysis in relation to age revealed no statistically significant difference.

Patient complaints analysis revealed that 20 (2,5%) women were concerned about bleeding. After examination and use of additional research methods, it was found that 50% of the cases were caused by benign hyperproliferative diseases of endometrium; 35% by severe urogenital menopausal syndrome, with the frequency of 22,5% at the age of 60–70 that is higher than 7,9% in the age group of 50–60; and in 15% the cause of vaginal bleeding was endometrial cancer. Benign hyperproliferative diseases of endometrium were asymptomatic in 89.8% of cases, and only in 10,2% of cases manifested as bloody vaginal discharge. The frequency of clinical manifestations in different morphological variants of hyperplastic diseases was the same.

Somatic morbidity structure analysis in the examined women showed that women with hyperproliferative disorders of endometrium more often, than healthy women, suffer from obesity (43,87% vs 6,6%), insulin resistance (23,47% vs 6,6%), leptin elevation (33,67% vs 3,3%), type 2 diabetes mellitus (18,36% vs

3,3%), hypertension (40,81% vs 26,6%), hypothyroidism (34,69% vs 10%), dyslipidemia (64,28 % проти 20), decreased sex hormone binding globulin (19,38% vs 3,3%) and vitamin D deficiency (35,71% vs 10%). Results of ultrasound examination showed that the thickness of M-echo during ultrasound examination is not an absolute criterion for detecting endometrium abnormality, since 9,4% of endometrial hyperplastic diseases, diagnosed on the basis of increase in the endometrium thickness of >4 mm, were not confirmed morphologically, 4% of abnormal changes in endometrium were diagnosed in women with endometrium thickness of <4 mm. The main criterion for detecting hyperproliferative disorder of endometrium in postmenopausal women was determination of vascularization in it. According to the obtained data, it was found that the sensitivity of endometrium evaluation according to the IETA criteria is 84%, while its combination with 3D ultrasound indices and endometrium volume increases sensitivity by 12%, and also increases specificity of the method by 13%. Our immunohistochemical study made it possible to state that the study groups with endometrial polyps and hyperplasia demonstrated significantly higher expression of *Bcl-2*, COX-2, ER expression and insignificant increase of Ki-67 compared to the control group. This demonstrates dominant place of inhibition of apoptosis and cellular mechanisms associated with inflammation in the development of endometrium disorders in postmenopause. Positive correlation between the ER and *Bcl-2* in polyps and endometrial hyperplasia determines the role of hormone-dependent regulation of inhibition of apoptosis in the development of hyperproliferative disorders of endometrium in postmenopausal women. The method of stepwise discriminatory analysis identified 13 out of 47 factors that mostly affected the occurrence of hyperproliferative disorders of endometrium in postmenopause: the onset of menopause after the age of 55, infertility, history of hyperproliferative diseases of endometrium, history of any of gynecological diseases (uterine myoma, adenomyosis, polycystic ovary syndrome, inflammatory diseases of the pelvic organs), present diabetes mellitus, obesity, hypertension, liver disease, WHR index >0,85 mm, serum estrone concentration >103 pg/ml, leptin serum concentration >11,09 ng/ml, level of 25-

hydroxyvitamin D <75 nmol/l. Sensitivity of this model for predicting the high-risk group of EHP in postmenopausal women was 90,91%, for medium-risk — 63,04%, and the overall accuracy of the method for the group with high or medium probability was 89,83% and 62,5% for women with low probability of occurrence of this abnormality. The medical tactics approbation results based on the results of dynamic ultrasound examination during the year after hysteroresectoscopy showed that there was no recurrence of the disease in subgroups of patients who followed the baseline recommendations, regardless of the use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Ia and Ib). While in 7,7% of women who did not follow the baseline recommendations (subgroup II), positive 3D dopplerometric indices were identified throughout the year, indicating the presence of hyperproliferative process in the endometrium. However, in women who had not been treated with levonorgestrel-releasing intrauterine devices ultrasound signs of intrauterine sinechia within 12 months were revealed in 7,1% of women in the subgroup Ia and 7,7% of patients in subgroup II, while such signs were absent in patients of subgroup I who used levonorgestrel-releasing IUS.

The scientific novelty of the results obtained is determination of predominantly asymptomatic course of hyperplastic disorders of endometrium in postmenopausal women, which substantiates the feasibility of ultrasound examination in this category of women. For the first time, an algorithm for in-depth ultrasound examination of endometrium with the use of IATA criteria in the evaluation of endometrium, as well as the use of 3D dopplerometric indices (vascularisation index - VI, flow index - FI, vascularisation - flow index VFI), estimation of the volume of endometrium and its 3D reconstruction, which increased the sensitivity of the diagnosis of benign abnormality of endometrium by 12%, was proposed.

It was first discovered that hormonal characteristics of hyperproliferative disorders of endometrium are characterized by the estrone, leptin, HOMA index, thyrotrophin level increasing, vitamin D and sex hormone binding globulin level decreasing.

For the first time a complex of rehabilitation measures was proposed that promotes improvement of somatic health, in particular: normalization of body weight, elimination of insulin resistance and hypothyroidism, correction of vitamin D levels, and also includes the use of a low-dose levonorgestrel-releasing system that provides prevention of hyperproliferative diseases of endometrium and intrauterine sinechia in all patients during 12 months of observation.

Practical significance of the obtained results. Recommendations on the choice of optimal treatment strategy for postmenopausal women with hyperproliferative disorders of endometrium have been developed.

Feasibility of ultrasound screening examination of the pelvic organs, in particular, endometrium in postmenopausal women without the symptoms of uterine bleeding, was substantiated. On the basis of the obtained results the necessity of additional application of 3D dopplerometric indices, 3D reconstruction and endometrium volume in postmenopausal women with disorders of endometrium revealed by ultrasound in a 2D mode was substantiated.

On the basis of the established relationships between the structural and functional state of the endometrium, its morphological and immunohistochemical features, hormonal homeostasis, and somatic disease, a pathogenetically grounded complex of antirecurring treatment of patients with hyperproliferative disorders of endometrium has been developed.

The application of the developed model for prediction makes it possible to identify the category of women with the risk of hyperproliferative diseases of endometrium, which allows for their timely prevention and/or treatment.

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

Список опублікованих праць

1. Татарчук Т Ф, Єфименко О О, Занько О В. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;30:75–80.

2. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В, Яроцька Н В. Аномальна маткова кровотеча. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:103–106.
3. Калугина Л В, Татарчук Т Ф, Занько О В. Генитоуринарний менопаузальний синдром проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивна ендокринологія. 2016;28:68–74.
4. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В. Оптимізація методів діагностики гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок постменопаузального віку: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів. 2017;40:259–263.
5. Яроцкая Н В, Занько Е В. Возможности применения витамелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;34:96–101.
6. Татарчук Т Ф, Дейнюк К Д, Занько О В, Юско Т І, Тарнопольська В О. Вітамін D дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018;41:84–94.
7. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В, Ретунська І М. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів 2018;42:179–183.
8. Татарчук Т Ф, Занько О В. Переваги використання тривимірних ультразвукових технологій в діагностиці патології ендометрію у жінок в постменопаузі. Журнал Національної академії медичних наук України. 2018; спец. випуск:28.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
 РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ	
1.1. Гіперпроліферативна патологія ендометрія як передумова виникнення раку ендометрія. Класифікаційні системи гіперпроліферативних захворювань ендометрія.....	23
1.2. Патогенетичні механізми формування гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи та їхній зв'язок зі станом соматичного здоров'я.....	27
1.3. Клінічна картина та сучасні методи діагностики гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопауз.....	41
1.4. Лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи.....	45
 РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали дослідження.....	48
2.2. Методи дослідження.....	50

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК.....58

РОЗДІЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ

4.1. Аналіз ультразвукових характеристик гіперпроліферативних
захворювань за критеріями IETA та в їхній комбінації з тривимірними
доплерометричними індексами і об'ємом ендометрія.....72

4.2. Порівняння двовимірного ультразвукового дослідження та його
комбінації з тривимірними доплерометричними індексами, об'ємом
ендометрію та 3D-реконструкцією у виявленні доброякісної
гіперпроліферативної патології ендометрія.....85

РОЗДІЛ 5

ГІСТЕРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ91

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ

6.1. Морфологічні особливості ендометрія у жінок досліджених груп.....95

6.2. Особливості рецептивності ендометрія у жінок досліджених груп97

6.3. Експресія CD138 та активність COX-2 у жінок з гіперпроліферативною
патологією ендометрія.....101

6.4. Проліферативна та антиапоптозна активність ендометрія в досліджених
групах..... 103

РОЗДІЛ 7**ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ У ЖІНОК ДОСЛІДЖЕНИХ ГРУП**

- 7.1. Особливості метаболічного статусу у жінок досліджених груп.....111
- 7.2. Особливості гормонального статусу у жінок досліджених груп.....114

РОЗДІЛ 8**ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ**

- 8.1. Поглиблений аналіз чинників ризику гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи118
- 8.2. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія.....126

РОЗДІЛ 9**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЇХНЬОГО РЕЦИДИВУ**

- 9.1. Теоретичне обґрунтування лікувально-профілактичної тактики у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія в період постменопаузи..... 135
- 9.2. Оцінка ефективності застосування обраних підходів до лікування.....143

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....149**ВИСНОВКИ.....165****ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....168****СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....169**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

абс. ч.	– абсолютне число
ВМС	– внутрішньоматкова система
ГЗСГ	– глобулін, що зв’язує статеві гормони
ІГХД	– імуногістохімічне дослідження
ІМТ	– індекс маси тіла
ЗЗОМТ	– запальні захворювання органів малого таза
МГТ	– менопаузальна гормональна терапія
НПЗП	– нестероїдні протизапальні препарати
ПЕ	– поліп ендометрія
РЕ	– рак ендометрія
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
<i>Bcl-2</i>	– маркер інгібування апоптозу (B-cell lymphoma2)
CD138	– маркер плазматичних клітин (синдекан-1)
COX-2	– циклооксигеназа-2
EIN	– ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (Endometrial Intraepithelial Neoplasia)
ER	– естрогенові рецептори
FI	– індекс кровотоку (flow index)
IETA	– Міжнародна група пухлинного аналізу ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group)
IGF	– інсуліноподібний фактор росту (insulin growth factor)
IGF-ВР	– інсуліноподібний фактор-зв’язувальний протеїн (insulin growth factor - binding protein)
IL -1,IL-4, IL-5, IL-6	– інтерлейкіни 1, 4,5,6
PGE2	– простагландин E2 (Prostaglandin E2)
PR	– прогестеронові рецептори
TNF- α	– фактор некрозу пухлини альфа (tumor necrosis factor- α)
TNF-R1	– рецептор фактора некрозу пухлин першого типу

- VI – індекс васкуляризації (vascularisation index)
- VFI – відношення васкуляризація–кровотік (vascularisation-flow index)
- WHR – співвідношення талії та стегон (Waist-hip ratio)

ВСТУП

Актуальність роботи. Частота гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок різних вікових груп з гінекологічними захворюваннями становить 15–40% і є передумовою виникнення РЕ. Згідно з даними літератури 50% випадків РЕ розвивається на тлі гіперплазії ендометрія [11,25,62,69,80,93,151,160,250].

Актуальність даної проблеми в період постменопаузи обумовлена тим, що докладний аналіз вікової захворюваності на рак тіла матки свідчить про зростання показників захворюваності починається з віку 50–54 років [21,65,71,97]. Щодо РЕ, то в західних країнах його поширеність серед жінок віком 50–69 років сягає від 50 до 100 випадків за рік, 80% з яких виявляють у період постменопаузи [100,101,120,131,177].

Частота малігнізації гіперпластичних захворювань ендометрія залежить перш за все від морфологічного варіанта патологічного процесу, віку жінки та наявності ендокринно-обмінних порушень. Частота супутнього РЕ при гіперплазії ендометрія без атипії (проста гіперплазія ендометрія без атипії, комплексна гіперплазія ендометрія без атипії) становить <1%, тоді як при гіперплазії ендометрія з атипією/ендометріюїдній інтраепітеліальній неоплазії (комплексна атипова гіперплазія едометрія, проста атипова гіперплазія ендометрія) його частота сягає 25–59%. Ризик малігнізації ПЕ порівняно нижчий, і за даними різних джерел, становить 1,57–4,71% [14,17,26,105,107,159,220,250].

Слід зазначити, що безсимптомний перебіг постменопаузального періоду не виключає наявності патологічного процесу в інволютивному ендометрії. У 80% жінок гіперпроліферативна патологія ендометрія носить безсимптомний характер, її виявляють під час УЗД [9,64,20,138,167]. Наприклад, маткова кровотеча при РЕ виникає лише при міометріальній інвазії процесу на глибину ~10 мм, коли п'ятирічна виживаність складає 36,2%, тоді як за відсутності інвазії – 93,7% [152]. Наявність вагінальних

кров'янистих виділень та/або збільшення товщини ендометрія >4 мм за даними УЗД не завжди відображає наявність патологічних змін у ньому. В 16,7–47,4% випадків попередньо запідозреної патології ендометрія морфологічно підтверджується атрофія ендометрія, а синехії у порожнині матки хибно сприймаються за гіперпроліферативні захворювання в 4,8–7,9% випадків [4,20,64]. Тому на сьогодні надзвичайно важливим є пошук нових неінвазивних скринінгових методів, які б відповідали подвійним вимогам: по-перше, були високочутливими у виявленні змін ендометрія на етапі передпухлинної патології, а по-друге, мали високу специфічність, що дозволило б зменшити кількість хибнопозитивних результатів та відповідно відсоток необґрунтованих оперативних втручань.

Важливою умовою роробки діагностичних, терапевтичних та профілактичних заходів гіперпроліферативних захворювань ендометрія є розуміння причин, що призводять до патологічної проліферації ендометрія в постменопаузі. Ріст соматичної захворюваності з віком, зростання ендокринно-обмінних порушень є можливими епігенетичними факторами в розвитку патології ендометрія в постменопаузі [89,209,229,236]. 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» (№ державної реєстрації 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, трививимірними доплерометричними індексами та об'ємом ендометрія.
4. Дослідити гормональний гомеостаз репродуктивної системи, щитоподібної залози, стан карбогідратного, ліпідного обміну, насиченість вітаміном D.
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) та 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 пацієнток 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, гістероскопічні, 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 CD-138 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 УЗД пацієнткам даної категорії.

2. Вперше запропоновано алгоритм поглибленого УЗД ендометрія із застосуванням критеріїв IETA при оцінці ендометрія та використання тривимірних доплерометричних індексів (VI, FI, VFI), 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 та зниженням рівнів вітаміну D і 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, 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 органів малого таза, зокрема едометрія 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 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 «Verum» (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.), на Всесвітньому конгресі з гістероскопії (Барселона, 2017 р.), на науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2018 р.), на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (Київ, 2018 р.), на 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

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ

1.1. Гіперпроліферативна патологія ендометрія як передумова виникнення раку ендометрія. Класифікаційні системи гіперпроліферативних захворювань ендометрія

Зростання протягом останніх десятиліть в Україні та в світі частоти РЕ, високий ризик його розвитку на тлі гіперпроліферативної патології ендометрія, а також підвищення ризику малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія в період постменопаузи обумовлюють актуальність даної теми. РЕ є одним із найпоширеніших злоякісних захворювань жіночого населення, адже в розвинених країнах світу в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення він посідає друге місце [40,46,57,59,72,81,100,115,120,133,141,146]. В Україні, за останніми даними Національного канцер-реєстру України, питома вага РЕ в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення населення за виключенням немеланомних захворювань шкіри сягає 10,4% [59].

РЕ можна вважати захворюванням жінок постменопаузального віку, адже близько 90% випадків цієї патології виникає у пацієток віком старше 50 років [59,202]. Пік захворюваності на РЕ припадає на вік 65–69 років і становить 104,6 на 100 тис. жінок [59,100]. За даними різних досліджень, 50% випадків РЕ є результатом малігнізації гіперпластичних процесів в ендометрії, причому частота та терміни злоякісної трансформації коливаються в широких межах (0,2–50%) і визначаються морфологічними особливостями захворювання, а саме наявністю атипії, тривалістю рецидивування та супутніх метаболічних порушень [1,2,7,21,30,50,64,119,225,228].

Відносний ризик малігнізації гіперплазії ендометрія без атипії становить 1,01–1,03, а частота супутнього РЕ при гіперплазії ендометрія без атипії – < 1%, тоді як відносний ризик малігнізації гіперплазії ендометрія з атипією сягає 14–45 з вірогідністю супутнього РЕ 25–33%, а за деякими даними, навіть 59% [100,119,176,208]. Частота злоякісної трансформації ПЕ порівняно з іншими видами гіперпроліферативної патології ендометрія є значно нижчою, однак, з огляду на зростання частоти малігнізації даної патології з віком, потребує більш ретельної уваги та застосування активної лікарської тактики у жінок в період постменопаузи [113,136,199]. Згідно з даними систематичних оглядів S. Rahimi (2009 р.) та S.C. Lee (2011) частота малігнізації ПЕ в період постменопаузи сягає 4,91–5,42%, тоді як в загальній популяції цей показник – лише 1,3–1,7% [159,199]. В даних системних оглядах було також відзначено, що найбільш значущою ознакою малігнізації ПЕ є наявність кров'янистих виділень в період постменопаузи, адже поширеність неоплазії у симптомних пацієток із ПЕ сягає 4,47%, тоді як у жінок без кров'янистих виділень – лише 1,15%.

Враховуючи гістологічну, клінічну та метаболічну основу РЕ, ще в 1983 р. Бохман розділив його на два патогенетичні типи: I – естроген-пов'язаний, II – естроген-непов'язаний. Відповідно до цієї дуалістичної моделі перший тип РЕ виникає внаслідок прогресування атипової гіперплазії/ендометральної інтраепітеліальної неоплазії, тому відповідно до чинників ризику РЕ до I типу належать патологічні стани, що провокують розвиток гіперестрогенії, а саме ановуляція, безпліддя, тривала пременопауза, ожиріння. РЕ I типу є більш поширеним порівняно з II типом і становить близько 75% злоякісних захворювань ендометрія. РЕ II, або неендометріоїдного типу зазвичай естрогеннезалежний, його перебіг більш агресивний, а прогноз менш – благоприємний. До неендометріоїдного РЕ відносять агресивну серозну карциному, питома вага якої становить 5–10%, суто клітинну карциному з частотою 1–5%, та муцинозну карциному, частота якої сягає від 1 до 3% усіх випадків РЕ. Однак наведений розподіл на типи

далекий від досконалості, адже 10–19% випадків PE мають клінічні, гістопатологічні і молекулярні ознаки, характерні для II типу PE. Крім того, існують також змішані структури, які включають гістологічно ендометріюїдну та серозну морфологію [100,232].

З метою структуризації гіперпластичних процесів ендометрія з 1961 р. було розроблено декілька класифікаційних систем, які ґрунтуються на гістологічних характеристиках та онкогенному потенціалі патологічного процесу. Тривалий час в країнах пострадянського простору використовували класифікацією ВООЗ 1975 р., в якій виділяли дві групи патологічних процесів в ендометрії: першу – доброякісні процеси (гіперплазія і PE) і другу, до якої належить атипова гіперплазія ендометрія [11]. У 1994 р. ВООЗ було засновано систему класифікації гіперплазії ендометрія, в якій окремо не був виділений PE з огляду на його генез як до наслідку продуктивного запального процесу. Дана система орієнтована на два ключових цитогістологічних показника – залозисто/стромальну структурну картину ендометрія та наявність цитологічної атипії і виділяє чотири типи гіперплазії ендометрія: просту без атипії, комплексну (складну, аденоматозну) без атипії, просту з атипією та комплексну з атипією. Основні морфологічні та цитологічні характеристики включали форму і розмір залоз, стратифікацію та мітотичну активність епітеліальних клітин, розмір і форму ядра, втрату його полярності, а також збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення [181,187,208]. Одним з недоліків даної класифікаційної системи є те, що вона ґрунтувалась на якісних, а не кількісних морфологічних ознаках, і в процесі роботи над нею було відзначено певний суб'єктивізм в оцінці клітинної атипії. У 2000 р. група патологів Endometrial Collaborative Group запропонувала нову практично-орієнтовану класифікаційну систему, яка ґрунтувалась на сукупності кількісних морфологічних заходів, пов'язаних з оцінкою клональності. За аналогією з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією було введено поняття «Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN)» – «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія», яка відтворює стан з

високим ризиком трансформації в інвазивну карциному. EIN – це передракове ураження, морфологічними ознаками якого є залозисте переповнення, тобто зменшення об'ємного співвідношення стромального компонента до залоз (об'єм залозистого компонента – понад 55%), фокальна зміна залоз (збільшення діаметра фокусу понад 1 мм) та атипія епітелію неопластичних залоз. Відповідно до системи EIN гіперплазію ендометрія, залежно від ризику малігнізації, розділено на дві основні групи: до першої відносять гіперплазію ендометрія як доброякісний стан, що піддається гормональній корекції і має незначний ризик злоякісної трансформації, до другої EIN, яка відтворює стан з високим ризиком трансформації в інвазивну карциному [25,219].

Завдяки стрімкому розвитку молекулярної генетики стало відомо, що EIN – це прогресуюче моноклональне мутаційне пошкодження з незалежним від гормонального впливу локальним ростом та високим ризиком трансформації в інвазивну карциному. Механізми EIN передбачають попередні генетичні зміни в ендометрії, які можуть бути наявні впродовж тривалого часу без морфологічного прояву. Однак накопичення генетичного ушкодження підвищує ризик їхнього фенотипового прояву, яке має структурні та цитологічні характеристики, що свідчать про наявність EIN. Звертає увагу, що мутантні клони все ж зазнають впливу ендокринних чинників з естрогенною дією, які виступають в ролі промоторів, тоді як прогестини, навпаки, справляють супресивну дію [208]. На відміну від EIN доброякісна гіперплазія ендометрія є поліклональною, виникає внаслідок тривалої естрогенної стимуляції та не проявляється цитологічною атипією.

У 2014 р. ВООЗ опублікувала 4-те видання Класифікації пухлин жіночих репродуктивних органів, до якої, окрім понять «EIN» та «гіперплазія ендометрія», були включені результати генетичних досліджень. Згідно з класифікаційною системою ВООЗ (2014 р.) гіперплазію ендометрія поділяють на дві категорії: гіперплазія без атипії (доброякісна гіперплазія) та гіперплазія з атипією, або ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія

(EIN/високодиференційована карцинома). Диференційний діагноз атипової гіперплазії/EIN та гіперплазії без атипії ґрунтується переважно на морфологічних критеріях, але в сумнівних випадках можливе застосування додаткових імуногістохімічних маркерів, до яких відносять наявність мікросателітної нестабільності, інактивацію PAX2, мутацію PTEN, KRAS і CTNNB1 (β-катенін) [11,219].

У 2016 р. Королівський коледж акушерів та гінекологів (RCOG) і Британське товариство гінекологічної ендоскопії (BSGE) в своїх настановах з менеджменту гіперплазії ендометрія рекомендували використовувати класифікацію BOOЗ 2014 р.

1.2. Патогенетичні механізми формування патології ендометрія в період постменопаузи та їхній зв'язок зі станом соматичного здоров'я

Важливою складовою розробки діагностичних, терапевтичних та профілактичних заходів для лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія є розуміння причин, що призводять до патологічної проліферації ендометрія в період постменопаузи, та механізмів їхнього впливу. Підвищення соматичної захворюваності та частоти ендокринно-обмінних порушень є можливими епігенетичними чинниками розвитку патології ендометрія в період постменопаузи. Аналіз літератури дозволяє виділити такі можливі ланки патогенезу гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи:

- надлишковий вплив естрогенів за відсутності захисної дії прогестерону:
 - підвищення ароматизації андостендіону в естрон;
 - підвищення рівня стероїдсульфатазного ензиму (конверсія естронсульфату в естрон);
 - підвищення активності 17-β гідроксистероїддегідрогенази (типи 1, 7, 12), що призводить до стимуляції конверсії E1 в E2;
 - зниження активності 17-β гідроксистероїддегідрогенази (типи 2, 4, 8, 14) та відповідного пригнічення конверсії E2 в E1;

- порушення інактивуючої та білковосинтетичної функцій печінки;

- підвищення продукції естрадіолу яєчниками внаслідок наявності гормонпродукуючих пухлин яєчників;

- зміни рецепторного фенотипу ендометрія;
- збільшення експресії факторів росту, що мають мітогенну властивість;
- підвищення рівня COX-2 та простагландинів в ендометрії;
- дисбаланс процесів проліферації та апоптозу.

В період предменопаузи основним джерелом синтезу естрогенів є яєчники. В період постменопаузи синтез естрогенів яєчниками припиняється і особливого значення набуває позагонадний синтез естрогенів жировою тканиною, яка може виробляти до 100% циркулюючих естрогенів [82,142]. Основним естрогеном, синтезованим жировою клітковиною, є естрон, тоді як естрадіол синтезується меншою мірою. Утворення естрону в жировій тканині відбувається завдяки двом видам ферментних систем – ароматази та стероїдсульфатази. Під дією першої відбувається ароматизація циркулюючих андрогенів, зокрема андростендіону в естрон, тоді як стероїдсульфатаза здійснює гідроліз естронсульфату з утворенням естрону. Ароматазна активність стимулюється переважно глюкокортикоїдами, цитокінами та фактором некрозу пухлин альфа (TNF- α).

Слід зазначити, що естрон є менш активним стероїдним гормоном порівняно з естрадіолом, однак також може зв'язуватись з естрогенними рецепторами, крім того, під дією 17- β гідроксистероїддегідрогеназа (типи 1, 7, 12) може перетворюватись в естрадіол. Згідно з даними досліджень, проведених Hetemäki N.(2017), рівень естрону у вісцеральній жировій тканині є вищим порівняно з таким у підшкірній жировій клітковині, що може свідчити про підвищення активності ферментних систем в ній та про важливу роль абдомінального ожиріння в регуляції загального естрогенового впливу в постменопаузальний період [128].

Не менш важливе значення в розвитку гіперестрогенії відіграє ГЗСГ. До чинників, що призводять до зниження рівня ГЗСГ, належать захворювання печінки, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, гіпотиреоз та зниження рівня вітаміну D. Слід зазначити, що ці ж патологічні стани, частота яких зростає в період менопаузи, є чинниками розвитку гіперпроліферативної патології та РЕ.

З віком у жінок зростає частота захворювань гепатобіліарної системи, зокрема холециститу та жовчнокам'яної хвороби, знижується білково-синтетична та інактиваційна функції печінки, тому, з огляду на те, що синтез ГЗСГ переважно відбувається в печінці, порушення її функціонального стану може призводити до зниження його утворення та відповідно до збільшення біологічно активної фракції статевих гормонів. У дослідженні, проведеному Stefan N. (2009), було продемонстровано, що стеатоз печінки є незалежним чинником зниження синтезу ГЗСГ [223]. У дослідженні, виконаному Wang N. (2016), в якому брала участь 1461 жінка з постменопаузою, було виявлено, що серед обстежених зі зниженим рівнем ГЗСГ неалкогольне захворювання печінки було у 2,9 разу (95% ДІ 2,07–4,10) вищим, аніж за нормального його рівня [241]. Модуляції рівня ГЗСГ при ожирінні полягають в механізмах, пов'язаних з дією прозапальних цитокінів, TNF- α та зниженням захисної дії адипонектину [215]. На рівень ГЗСГ впливають порушення функції щитоподібної залози, а саме гіпертиреоз призводить до підвищення його рівня, а гіпотиреоз – до зниження [17,87]. Підтвердження зв'язку гіпотиреозу зі зниженням рівня ГЗСГ було продемонстровано ще в 1988 р. в дослідженні, проведеному D.H. Sarne, в якому у пацієток з гіпотиреозом, яким призначали замісну терапію гормонами щитоподібної залози, через деякий час достовірно підвищились циркулюючі рівні ГЗСГ [211]. В дослідженні L.A. Brinton (2007 р.) було продемонстровано зв'язок захворювань щитоподібної залози з виникненням РЕ [87].

На сьогодні є дослідження, результати яких вказують на роль дефіциту вітаміну D в генезі розвитку гіперпроліферативної патології

ендометрія та PE. За даними подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження, проведеного S. Tabassi (2017), в якому вивчали вплив препаратів вітаміну D на метаболічний статус пацієток з гіперплазією ендометрія, було встановлено, що вітамін D здійснює непрямий вплив на зниження ризику малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія завдяки його впливу на контроль глікемії [224]. Відомо, що вітамін D відповідальний за регуляцію приблизно 2000 генів, що пояснює його участь не тільки в кальцієвому обміні, а й в здійсненні багатьох метаболічних процесів, у тому числі в синтезі інсуліну. Вітамін D модулює клітинний ріст та диференціацію, справляє стимулювальний вплив на імунну систему та модуляцію синтезу протизапальних цитокінів IL-4, IL-5. Крім того, завдяки модуляції кальцієвого обміну вітамін D здійснює інгібувальну дію на проліферацію, а внаслідок зниження активності теломераз стимулює апоптоз ракових клітин [102,154,201,244]. Також визначено вплив зниженого вмісту вітаміну D на рівень статевих гормонів. За даними дослідження Zhao Di (2016 р), в яке було включено 2929 жінок та 3017 чоловіків з дефіцитом вітаміну D, були пов'язані зниження рівня ГЗСГ та підвищення вмісту вільного тестостерону, однак в цьому ж дослідженні було продемонстровано, що у пацієток з дефіцитом 25-гідроксивітаміну D знижувався рівень естрадіолу [247].

Ще однією з можливих причин гіперестрогенії в період постменопаузи є вплив гормонпродукуючих пухлин яєчників, до яких належать злоякісні пухлини статевого тяжа, з яких найпоширенішою є герміногенна пухлина. Внаслідок своєї клітинної структури герміногенна пухлина має виражені біохімічні і гормональні властивості гранульозних клітин, у тому числі здатність до синтезу естрогенів. Аналіз частоти супутньої патології ендометрія у пацієток з герміногенною пухлиною проведено в декількох дослідженнях, згідно з результатами яких частота виявлення гіперплазії ендометрія становила 21–60%, а PE – 1,3–12,8% [78,185]. У вітчизняній літературі також існують роботи, присвячені

вивченню частоти супутньої патології ендометрія у пацієток зі злоякісними захворюваннями яєчників. Одна з них виконана на базі вітчизняного Інституту раку в 2013 р., згідно з результатами якої близько 74% пацієток зі стромально-клітинними пухлинами яєчників та 85,4% із раком яєчника мають супутню гіперплазію ендометрія [12].

Ще однією з причин гіперпроліферативної патології ендометрія є гіпертекоз яєчників. За даними дослідження, проведеного Zhang C. (2017), в якому вивчали частоту гіпертекозу яєчників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія, було виявлено, що серед жінок з ПЕ дану патологію виявили у 49,6%, у 55,6% жінок з гіперплазією ендометрія, а при аденокарциномі її частота варіювала від 43,8 до 57,1%, тоді як у пацієток з атрофічним ендометрієм частота діагностики гіпертекозу яєчників становила лише 23,9% [245].

Слід зазначити, що механізм дії естрогену та естрадіолу здійснюється завдяки активації споріднених ядерних рецепторів у тканинах-мішенях. У жінок є два підтипи ER (α і β), які кодуються незалежними генами та експресуються в усіх тканинах репродуктивної системи. Рецептори класично працюють як лігандзалежний транскрипційний фактор з подальшою модуляцією експресії генів.

Результати деяких досліджень демонструють постійну експресію обох типів ER у залозах та стромі атрофічного ендометрія в період постменопаузи та їхню відмінність в експресії в різні фази менструального циклу в передменопаузі [104,198]. В нормі в циклічному ендометрії естроген та естрадіол стимулюють експресію ER α та індукують експресію PR у стромі ендометрія, тоді як прогестерон через вплив на експресію генів пригнічує експресію ER α . Кількість ER β в залозах і стромі ендометрія значно менша, однак тільки ER β наявний в судинному ендотелії. Це може означати, що саме через ці рецептори здійснюється пряма ангіогенна дія естрогенів.

Певна кількість досліджень оцінювали стан ER у пацієток з гіперпроліферативною патологією ендометрія і вивчали зв'язок між станом

їхньої експресії та морфологічним типом захворювання, а також ризиком прогресії в ендометріальну карциному[83,90,172]. Однак результати досліджень є досить суперечливими, адже одні з них демонструють підвищення експресії ER при гіперпроліферативній патології порівняно з інтактним ендометрієм, а інші, навпаки, не знаходять суттєвої відмінності. Наприклад дані системного огляду Sanderson PA та співав. (2017 р.), вказують, що в праці Hu та співавт. (2008 р.) описане підвищення експресії ER при гіперплазії ендометрія порівняно з проліферативним ендометрієм, тоді як у дослідженні Chakravarty не було виявлено відмінностей в експресії ER α та ER β в гіперпластичному та ендометрії у фазі проліферації [208]. Стосовно вивчення експресії стероїдних рецепторів у ПЕ в період постменопаузи більшість досліджень продемонстрували підвищення експресії ER в залозах та стромі поліпів порівняно з атрофічним ендометрієм [135,136,165]. Наприклад, за даними Nappi L. та співавт., експресія ER у залозах поліпів у постменопаузі значно вища щодо оточуючого ендометрія незалежно від проведення менопаузальної гормональної терапії (МГТ)та прийому тамоксифену [182]. Згідно з результатами дослідження Mittal та співавт. (1996), істотних відмінностей в експресії ER і PR в залозистому епітелії ПЕ порівняно з циклічним едометрієм не виявлено, тоді як в стромі поліпів експресія ER та PR була більш вираженою, ніж у незміненому ендометрії [173]. Тобто підвищення чутливості ПЕ до стероїдних гормонів дає можливість їхнього розвитку на тлі атрофічного ендометрія без наявності високого рівня локального естрогену, а підвищення експресії ER у залозистому епітелії та стромі доброякісних ПЕ порівняно із зазначеними структурами злоякісних ПЕ підтримує гіпотезу щодо різної етіології доброякісних та злоякісних ПЕ [16,74,182].

Роль менопаузальної гормональної терапії (МГТ) в розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи була досліджена в Кохранівському огляді (2012 р.), який включав 46 випробувань та 39 409 учасниць. Згідно з отриманими даними виявлено, що застосування

лише естрогенів без протекторної комбінації з прогестероном асоціюється з підвищеним ризиком гіперплазії ендометрія з відносним ризиком 2,9 (95% ДІ 1,4–6,0) для помірної дози естрогену та 11,5 (95% ДІ 7,2–18,3) для високих його доз. У даному огляді було відзначено відсутність ризику розвитку гіперпроліферативної патології при проведенні МГТ у низьких дозах [114].

Дія прогестерону в ендометрії здійснюється через основні ізоформи PR, а саме PR-A і PR-B, які кодуються одним геном. Експресія PR активується попередньою дією естрогенів та пригнічується власним лігандом, тобто прогестероном. Велика кількість досліджень пов'язує розвиток гіперпроліферативної патології ендометрія в репродуктивному віці зі зменшенням кількості PR або зі зниженням рівня прогестерону. Однак для постменопаузи низький рівень прогестерону є нормою, адже внаслідок припинення функціонування яєчників відповідно припиняється вироблення ними стероїдних гормонів, як естрогенів так і прогестерону. Відомо, що тривала естрогенна стимуляція ендометрія за відсутності гальмівної дії прогестерону є ключовим моментом в патогенетичних механізмах гіперплазії ендометрія та PE. В ендометрії при постменопаузі виникають зміни в балансі між ER і PR, зокрема у певних ділянках стромы ендометрія збільшується кількість ER β , які легко можуть зазнати стимуляції естрогенів навіть за їхньої низької концентрації. З іншого боку, в період постменопаузи відсутній синтез прогестерону, який в репродуктивному віці в другій фазі менструального циклу зменшує експресію ER і PR. Тому ендометрій жінок в постменопаузі менш захищений від дії стероїдних гормонів та швидше відповідає на естрогенстимульований ріст [16,205,248].

За даними аналізу сучасної літератури, до процесів гормоннегативної проліферації відносять: вплив поліпептидних ростових факторів, запалення, знижений апоптоз, неоангіогенез, а також зниження імунного статусу. Результати багатьох досліджень демонструють порушення співвідношення процесів проліферації та апоптозу в генезі гіперплазії ендометрія і їхню можливу роль в прогресуванні та рецидивуванні цієї патології.

Апоптоз є селективним фізіологічним процесом видалення клітин, який необхідний для регуляції розмірів тканини та морфогенезу. Індукція апоптозу відбувається двома різними сигнальними шляхами: зовнішнім, або рецептором смерті, та внутрішнім, або мітохондріальним, однак за обох шляхів власне механізм смерті клітини здійснюється певними ферментами – каспазами, які синтезує сама клітина. До основних зовнішніх, позаклітинних індукторів апоптозу належать рецептори Fas (*CD95-cluster of differentiation 95* або), рецептор фактора некрозу пухлин першого типу (*TNF-R1*) та другорядний – *DR3* (рецептор смерті 3). Специфічними молекулами, що взаємодіють з рецепторами *CD95*, *TNF-R1* і *DR3* (лігандами), є відповідні мембраноасоційовані білки сімейства TNF. Лігандом для рецептора Fas є відповідний білок Fas, при зв'язуванні яких відбувається тримеризація рецепторів та накопичення внутрішньоклітинного домена смерті, для рецептора *DR3* – *APO3L*, для рецептора *TNF-R1* відповідним лігандом слугує білок TNF, який є розчинним цитокіном, синтезованим Т-лімфоцитами та макрофагами у відповідь на інфекцію і запалення та, як і Fas, відповідає за клітинну смерть. За даними експериментальних досліджень доведена роль TNF- α в утворенні активних і канцерогенних метаболітів естрогенів та зменшенні кількості антиканцерогенних форм естрогену. Цей вплив здійснюється завдяки участі TNF- α в різних ланках метаболізму естрогенів. TNF- α стимулює ген *CYP1B1*, який підвищує експресію цитохрому P4501B1 та призводить до формування канцерогенних форм естрогенів-4-гідроксіестрадіолу (4-OHE2). Паралельно з цим TNF- α здійснює інгібувальний вплив на ген катехол-О-метилтрансферази (*COMT*) та NAD(P)H1 хінондегідрогенази (*NQO1*), який кодує одноіменний фермент *NQO*, які беруть участь в інактивації естрогенів, шляхом перетворення їх в антиканцерогенний метаболіт 2-метоксіестрадіол (2-ME2). Крім того, TNF- α підвищує експресію ароматази (*CYP19*) в різних тканинах, тим самим сприяючи конверсії андростендіону в естрон. Також TNF- α модулює експресію 17- β гідроксистероїддегідрогенази шляхом підвищення експресії її

1-го типу та зниженні 2-го типу, тим самим збільшуючи перетворення естрогену в естрадіол [103,205].

Важливим компонентом мітохондріального шляху є білки сімейства *Bcl-2*, які можуть сприяти або гальмувати апоптоз шляхом синтезу антиапоптичних (тобто *Bcl-2*, *Bcl-Xl*) або проапоптичних (наприклад, *BAH*, *BAK*, *BAD*, *BiD*, *Bcl-X*) білків [103]. Співвідношення *Bcl-2/BAH* є важливим чинником регуляції апоптозу, високе співвідношення призводить до стійкості клітин до апоптичних подразників, тоді як низьке – спричиняє загибель клітини. Експресія *Bcl-2* є гормонально-залежною, адже прослідковується відмінність експресії в різні фази менструального циклу: підвищення в проліферативну фазу та зниження його на початку секреторної фази. Результати різних досліджень свідчать, що збільшення експресії *Bcl-2* є ознакою доброякісної гіперплазії ендометрія, а її зменшення властиве для атипових гіперплазії ендометрія та PE [144]. Великого значення надають ролі інгібування апоптозу в механізмах формування гіперпроліферативної патології ендометрія [193,226,231].

У дослідженнях, проведених останніми роками, все більше демонструють велику роль деяких факторів росту в механізмах формування гіперплазії ендометрія. Ростові фактори виступають переносниками мітогенного сигналу, тому мають здатність стимулювати ріст, поділ та диференціювання ендометрія. Основними ростовими факторами, які можуть брати участь в розвитку патологічних процесів в ендометрії, є епідермальний фактор росту, трансформувальний фактор росту та інсуліноподібний фактор росту (IGF).

Епідермальний фактор росту (*EGF-epidermal growth factor*), зв'язуючись зі специфічними рецепторами, обумовлює синтез ДНК та мітотичну активність ендометрія, тобто його проліферацію. Трансформувальний фактор росту (*TGF β -transforming growth factor beta*), є важливим хемоатракантом для моноцитів, а також індуктором фіброзу та ангіогенезу. Надзвичайно важливу роль в розвитку гіперпроліферативної

патології в ендометрії відіграє IGF. Велика кількість робіт пов'язує розвиток гіперплазії ендометрія та PE в постменопаузі з інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням [86,196]. Постійне підвищення рівня інсуліну призводить до підвищеної доступності IGF-I, який є пептидним гормоном та у разі сполучення з клітинним поверхневим рецептором IGF-R набуває мітотичної активності. Крім IGF-I та IGF-R, система IGF включає ще один пептидний гормон – IGF-2 та інсуліноподібний фактор – зв'язувальний протеїн (IGF-BP). Останній здійснює негативну регуляцію на біоактивні властивості IGF-1 та IGF-2 через їхнє зв'язування внаслідок більш вираженої спорідненості порівняно з IGF-R. Прогестерон є найважливішим промотором експресії IGF-BP mRNA та відповідно IGF-BP, тому зниження його рівня в період менопаузи може призводити до підвищеного зв'язування IGFs з IGF-Rs та стимуляції клітинної проліферації IGFs. Крім того, збільшення доступності IGF-I зумовлює гіперекспресію *Bcl-2* [27,45,132,156,195,207].

На розвиток гіперпроліферативної патології ендометрія та ризик її злоякісної трансформації значний вплив здійснюють метаболічні порушення, пов'язані з ожирінням [6,31,234,236,237]. Запропоновані патогенетичні механізми впливу ожиріння на сьогодні не повністю зрозумілі, а іноді і суперечливі, однак достовірно відомо, що жирова тканина вважається активним ендокринним органом, в якому синтезуються біологічно активні пептиди і, зокрема, лептин та адипонектин. Лептин виявляє мітотичну активність та пригнічує апоптоз, тоді як адипонектин здійснює протизапальний, протиангіогенний та проапоптозний ефект, а також впливає на підвищення чутливості периферичних клітин до інсуліну [220]. Згідно з результатами низки досліджень такий дисбаланс співвідношення лептину та адипонектину призводить до підвищення проліферації клітин, ангіогенезу, порушення регуляції інсуліну, що відповідно спричиняє гіперпроліферацію клітин та канцерогенез [89,117,122,132,203,209]. Одні роботи пояснюють механізми розвитку гіперплазії ендометрія та PE зі зниженим рівнем

адипонектину, інші – з підвищеним рівнем лептину. Наприклад, в дослідженні Dallal M.D. та співавт. (2013), до якого було включено 62 хворих на РЕ, продемонстровано, що підвищення рівня лептину на третину від норми втричі підвищує ризик розвитку РЕ, тоді як зміни рівня адипонектину взагалі не мали суттєвого впливу [101]. В нормі лептин та адипонектин перебувають у балансі, зміни співвідношення лептин/адипонектин виникають при гіпертрофії адипоцитів, призводячи до їхньої гіпоксії та некрозу. Саме гіпоксія є пусковим моментом у формуванні субклінічного запалення при ожирінні, адже вона спричиняє низку негативних ефектів, а саме пригнічення синтезу адипонектину, індукції резистентності до інсуліну, вивільнення прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α і PAI-1), збільшення утворення вільних радикалів та пошкодження ДНК адипоцитів. Дані патологічні зміни своєю чергою обумовлюють підвищену проліферацію та пухлиноутворення. Крім того, гіпоксія адипоцита стимулює утворення фактора, індукваного гіпоксією-1 α (HIF-1 α), який разом із судинним ендотеліальним фактором росту (VEGF) стимулює неоангіогенез та впливає на індукцію генів транскрипції, що беруть участь в канцерогенезі та метастазуванні [89,117,131,].

Підтвердження зв'язку між цукровим діабетом, ожирінням, артеріальною гіпертензією, гіперпроліферативною патологією ендометрія та РЕ було продемонстровано в ряді досліджень [130,156,204,217,218]. Однак, згідно з результатами дослідження, проведеного Nappi L. (2009), статистична значущість змінних зростає при збільшенні віку пацієнтки [182].

Досить багато робіт демонструють підвищення експресії COX-2 при гіперпроліферативній патології та РЕ. COX-2 – це фермент, який бере участь у перетворенні арахідонової кислоти на простагландин H-2 з подальшим перетворенням його на простагландин E2 (PGE2), що регулює клітинну проліферацію, диференціацію та апоптоз через деякі аутокринні та паракринні шляхи, серед яких найбільш відомими є Ras-Erk, GSK3 β - β -catenin, PI3K-AKT, *Bcl-2*, SRC-EGFR, FGF2 та ядерний фактор-kB (NFkB)

[108,111,132,210,222,239,246]. В нормі COX-2 у великій кількості не продукується, а підвищення його синтезу може відбуватись при деяких метаболічних порушеннях, пов'язаних з ожирінням, зокрема стимулювати його утворення можуть прозапальні медіатори – фактори росту, цитокіни та ендотоксини. У деяких публікаціях продемонстрована роль естрогенів у підвищенні синтезу COX-2 [76,194,249].

За даними системного огляду Sanderson P.A. та співавт. (2017 р), в трьох дослідженнях описана тенденція збільшення експресії COX-2 від гіперплазії ендометрія до розвитку РЕ (Orejuela та співавт., 2005; Erkanli та співавт., 2007; Nasir та співавт., 2007). Erkanli та співавт. (2007) виявили статистично значуще перевищення експресії COX-2 при гіперплазії ендометрія та РЕ порівняно з показником при ПЕ. Orejuela та співавт. за результатами ретроспективного аналізу 43 біопсій ендометрія повідомили, що експресія COX-2 демонструвала тенденцію до збільшення при гіперплазії ендометрія та РЕ порівняно з показником при нормальному ендометрії. Nasir та співавт. провели якісну і напівкількісну оцінку експресії COX-2 та виявили збільшення експресії COX-2 від гіперплазії ендометрія до РЕ. Вони висловили припущення, що інгібування COX-2 може відігравати важливу роль в припиненні прогресії гіперплазії ендометрія в РЕ. Всупереч цим дослідженням Сао та співавт. (2002) продемонстрували відсутність експресії COX-2 у нормальному та гіперпластичному ендометрії [208].

Протягом останніх років багато дослідників висловлюють думку щодо важливого значення хронічного запалення ендометрія в розвитку його гіперплазії [106,112,240,242]. Чинниками ризику розвитку хронічного ендометриту є інфекційні процеси піхви та шийки матки, використання внутрішньоматкових контрацептивів, інвазивні внутрішньоматкові втручання. Важливу роль у попередженні колонізації патогенними організмами відіграє мікрофлора піхви. Нормальний стан вагінальної мікрофлори залежить від естрогенового впливу, адже естроген сприяє дозріванню піхвового епітелію та накопиченню в ньому глікогену, який

необхідний бактеріям нормальної мікрофлори піхви для синтезу молочної кислоти. Тому на тлі гіпоестрогенії в менопаузі в клітинах епітелію піхви знижується вміст глікогену і молочної кислоти, а рН піхви підвищується до 6,5–8,0. Залежно від ступеня естрогенного дефіциту і вікових метаболічних порушень елімінується основний компонент вагінального біотопа лактобацил, тому одночасно з наростанням прогресуючих атрофічних порушень змінюється мікробіоценоз піхви та ослаблюються механізми локального захисту, що полегшує його інфікування. Відбувається колонізація вагінального біотопа як екзогенними, так і ендogenous мікроорганізмами з подальшим ризиком розвитку висхідної інфекції. R.M. Brotman (2013) оцінював мікрофлору піхви залежно від наявності менопаузального статусу та вульвовагінальної атрофії піхви. Встановлено, що вагінальний мікробіон у жінок з вульвовагінальною атрофією в період постменопаузи характеризується зменшенням кількості штамів лактобактерій та збільшенням – анаеробних мікроорганізмів, у тому числі *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* та *Prevotella* [88].

За сучасними уявленнями, в нормі порожнина матки є нестерильною, і наявність мікробного агента не завжди свідчить про запальний процес, однак у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія має суттєву відмінність [16,35,60,47]. За результатами дослідження Т.С Батіян, у 100% пацієнток з ПЕ в період постменопаузи спостерігається інфікування порожнини матки. Крім того, мікробне навантаження у них було вищим порівняно з жінками без гіперпроліферативної патології ендометрія, у яких сумарне інфікування становило лише 14,8%. Серед збудників урогенітальної інфекції найчастіше виявляли *U. urealyticum*, *U. parvum* (20–41%), уреоплазму інших видів, мікоплазму (5–10%), папіломавіруси та гриби роду *Candida* (2–4%). В цьому ж дослідженні було встановлено, що в кожній десятій жінки з атрофією піхви незалежно від наявності ПЕ був бактеріальний вагіноз [4]. В роботі Д.Г.Герман (2017) виявлено, що серед жінок репродуктивного віку з ізольованими ПЕ або в поєднанні з мікрополіпами у 17% ендометрій був

колонізований вірусами простого герпесу 1, 2, 6-го типу та у 21% – грибами роду *Candida*, що було суттєво більше порівняно з показниками у здорових жінок [16].

Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпроліферативної патології ендометрія досліджена в низці робіт. Шешукова Н.А та співавт. (2011) дійшли висновку, що частота супутнього хронічного ендометриту при гіперпроліферативній патології становила 25,6%, тоді як за даними I. Vovk, N. Gorban (2017), цей показник становив 38,2%, що було достовірно менше порівняно з ПЕ, за якого частота хронічного ендометриту була 56,5% [66,238]. Патогенетичний механізм розвитку гіперпроліферативної патології на тлі хронічної персистуючої інфекції пояснюється розвитком метаболічних порушень в тканині ендометрія, які супроводжуються змінами співвідношення між прозапальними і регуляторними цитокінами, перенапруженням в антиоксидантній системі та посиленням неоангіогенезу. На тлі хронічної мікробної інвазії в ендометрії навколо окремих маткових залоз і кровоносних судин формуються запальні інфільтрати, які складаються з лімфоцитів, плазмоцитів і макрофагів. Клітини запального інфільтрату в ендометрії інтенсивно продукують прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1, -6 (IL-1, IL-6), інтерферон- γ (IFN- γ)) і фактори росту (EGF, TNF- α , IGF), які є паракринними медіаторами, що обумовлюють дію естрогенів на тканинні рецептори. При цьому деякі фактори росту (епідермальний фактор росту) можуть самостійно активувати та посилювати транскрипцію ER навіть за відсутності естрадіолу [16,27,60].

Однак розвиток патологічної проліферації ендометрія на тлі хронічного ендометриту можливий лише при порушенні балансу процесів проліферації та апоптозу клітин. Хронічний ендометрит, який супроводжує гіперпроліферацію ендометрія, спричиняє формування процесів склерозування із накопиченням продуктів екстрацелюлярного матриксу та гіпоксією, порушенням рецепторної здатності ендометрія і пригніченням апоптозу, що навіть за умови низької проліферативної активності створює

передумови для рецидивування гіперплазії ендометрія та його пухлинної трансформації [65].

1.3. Клінічна картина та сучасні методи діагностики гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи

Клінічна картина гіперпластичних захворювань ендометрія в період постменопаузи в більшості випадків (60–80%) є безсимптомною [9,64,20,161,167]. ПЕ великих розмірів можуть пролабувати в цервікальний канал, що дає змогу виявити їх під час огляду шийки матки в дзеркалах, однак часто вони хибно сприймаються за поліпи цервікального каналу.

Для постменопаузального віку єдиною клінічною ознакою гіперпластичної патології ендометрія є наявність кров'янистих вагінальних виділень. Однак, переважно вони з'являються при малігнізації процесу та міометральній інвазії на глибину ~10 мм [152].

Основним методом диференційної діагностики патологічних станів ендометрія є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого шляхом інвазивних втручань: гістероскопії, роздільного діагностичного вишкрібання або пайпель-біопсії [25,41]. Однак, з огляду на зростання в період постменопаузи частоти екстрагенітальної патології та пов'язаних з цим хірургічних ризиків, у пацєнток даної категорії доцільним є пошук оптимального поєднання неінвазивних та малоінвазивних методик для отримання максимальної інформації про стан ендометрія, визначення його початкових змін ще на амбулаторному етапі обстеження.

Серед переліку неінвазивних діагностичних методів перш за все слід відзначити УЗД, а саме трансвагінальну ехографію, яка дозволяє візуалізувати навіть мінімальні структурні порушення [34,63,67,69,84,85,99,150,153,158,243].

Найбільш поширеним УЗД-критерієм діагностики патології ендометрія є визначення його товщини. Однак аналіз великої кількості клінічних досліджень, спрямованих на покращання УЗД-діагностики

ендометрія в постменопаузі, дозволяє стверджувати, що на сьогодні навіть цей найбільш поширений критерій не має консенсусного значення норми [124,179,180]. За даними системного метааналізу, метою якого було вивчення значення товщини ендометрія як ключового УЗД-критерія патології ендометрія в постменопаузі, з 57 досліджень у 18 пороговим значенням норми вважалась товщина ендометрія 4 мм, у решти – 5 мм [124]. Однак відповідно до результатів мультицентрового дослідження (1989–1992 рр.), в якому брали участь 1168 жінок з постменопаузальною кровотечею, ризик виявлення патології ендометрія за його товщини ≤ 4 мм становив 5,5% [146], тоді як, за даними Patel V. та співавт. (2016), з 32 випадків РЕ три було діагностовано при товщині ендометрія менше 3 мм. Це дало авторам підстави стверджувати, що зменшення порогового значення товщини ендометрія до 3 мм підвищує чутливість діагностики РЕ до 96,9%. Однак автори також зауважили, що у міру підвищення чутливості зменшуються специфічність методу та прогностична цінність позитивного результату, яка в цьому випадку становила 12,3% [192]. Через низьку специфічність УЗД, зокрема ехографії, та високий відсоток хибнопозитивних результатів збільшується кількість виконання необґрунтованих інвазивних втручань в період постменопаузи. Саме тому в останніх настановах американського та європейського товариств акушерів-гінекологів метод рутинного УЗД жінкам без симптоматики менопаузальної кровотечі не рекомендований. При цьому стрімке зростання частоти РЕ в період постменопаузи диктує необхідність розробки скринінгових програм діагностики патології ендометрія. Тому на тепер надзвичайно актуальним є дослідження нових УЗД-критеріїв для оцінки стану ендометрія в період постменопаузи.

Завдяки швидкому розвитку науки та техніки за останні роки ультразвукова діагностика значно збагатилася цілим арсеналом нових методик, заснованих на різних фізичних принципах, серед яких вагоме місце займає соноеластографія. Завдяки цьому методу лікар під час ультразвукового дослідження в реальному часі отримує дані про

еластичність та щільність досліджуваного органу. Оцінка еластичності тканини в визначеній ділянці дозволяє диференціювати різні зміни в її структурі, що в свою чергу дає можливість більш точно діагностувати захворювання і оцінити ступінь його поширення. [14,26,206].

Останніми роками велика увага зосереджена на використанні тривимірних ультразвукових технологій, а саме визначення об'єму ендометрія та тривимірних доплерометричних індексів. Дослідження демонструють, що для виявлення патології ендометрія оцінка його об'єму у жінок з постменопаузальною кровотечею є більш точним методом порівняно з вимірюванням його товщини [69,70,75,155,183]. За даними Mansour та співавт. (2007), чутливість товщини ендометрія для прогнозу атипії чи PE становить 79%, тоді як чутливість об'єму – 91%. В цьому ж дослідженні було оцінено порогове значення об'єму ендометрія для визначення ризику атипії та PE, значення якого становило 1,35 мл (чутливість методу – 100%, специфічність – 71%) [167]. На думку M. Odeh (2007), найкращим предиктором PE з чутливістю 93,1% та специфічністю 36,2% став об'єм ендометрія 3,56 мл [184]. Stachowiak та співавт. (2016) визначили, що середній об'єм ендометрія у жінок з атрофічним ендометрієм сягав 2,08 мл, тоді як його середнє значення при PE було достовірно більшим – понад 13 мл [221].

Не менш важливим в діагностиці патології ендометрія є значення доплерометрії, з допомогою якої можлива якісна та кількісна оцінка кровообігу в ендометрії. На сьогодні в клінічній практиці починають використовувати новий метод оцінки кровотоку в ендометрії і субендометріальній зоні шляхом тривимірної реконструкції зображення в режимі енергетичного доплера. З допомогою прикладної програми VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) визначають VI, FI і VFI, які автоматично розраховуються при побудові гістограм. Перевагою даного методу є виведення будь-якої бажаної площини, що проходить через матку, і збереження запису отриманих параметрів, що дає можливість розраховувати

додаткові характеристики [95,162]. Це розширює можливості традиційного методу УЗД і надає йому більшої об'єктивності. Результати низки досліджень демонструють достовірну відмінність тривимірних доплерометричних індексів між доброякісною патологією ендометрія та РЕ [109,149,166,184,200]. Однак результати даних досліджень і діагностичні критерії для диференційної діагностики доброякісного та злоякісного процесу в різних дослідженнях відрізняються. Наприклад, за даними Erenel. H та співавт. (2016), середнє значення VI для РЕ становило 3,51, а чутливість та специфічність взятого порогового значення 0,568 – відповідно 70 та 72%, тоді як в дослідженні Odeh (2007) середнє значення для РЕ та гіперплазії ендометрія становило 2,95 з пороговим значенням 0,055, чутливість та специфічність якого відповідно сягали 89 та 33% [109,166,]. У дослідженні, проведеному Makled (2013) за участі 150 жінок з постменопаузальною кровотечею, найкращим показником для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних процесів в ендометрії був VI з пороговим значенням 4,3%, чутливість якого становила 94,4%, а специфічність – 82,5% [184].

Більшість УЗД стану порожнини матки є невеликими, а їхні результати – іноді досить суперечливими. Цілком ймовірно, що невідповідність результатів обумовлена використанням авторами різних термінів при описанні тих самих структур або діагностованих патологій. У 2008 р. в Чикаго на Всесвітньому Конгресі ультразвуку в акушерстві і гінекології була сформована – Міжнародна група пухлинного аналізу ендометрія - ІЕТА, основною метою якої було узгодження термінів і визначень для опису ендометрія та порожнини матки при ехографії, доплерометрії та соногістерографії [71,163,165]. За даними P. Czuczwar (2017), чутливість критеріїв ІЕТА у виявленні злоякісної патології становить 100%, а частота хибнопозитивних результатів – 15% [100].

Однак встановлення остаточного діагнозу можливе лише за результатами гістологічного оцінки матеріалу з порожнини матки. При

оцінці стану ендометрія у жінок в період перита постменопаузи роздільне діагностичне вишкрібання є малоінформативним, адже через високу частоту вогнищевого характеру патології майже половину випадків гіперплазій (43–66%) і приблизно три з чотирьох ПЕ (40–90%) діагностувати не вдається. Тому золотим стандартом діагностики патології ендометрія вважається гістероскопія, яка з високою точністю дозволяє визначити локалізацію і розмір патологічного процесу [8,19,25,50,92,110]. Крім того, перевагою гістероскопії в кожному випадку є вибір індивідуальної тактики лікування: поліпектомія або тотальна резекція, кюретаж, локальна абляція ендометрія. Однак застосування гістероскопічної методики у пацієток із постменопаузою має низку обмежень, які передусім пов'язані з можливим ризиком розвитку анестезіологічних та хірургічних ускладнень. Удосконалення медичного обладнання дозволяє застосовувати «офісну» гістероскопію, перевагами якої є можливість її виконання під місцевим знеболенням або контактною анестезією.

1.4. Лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи

Досить тривалий час найбільш поширеним методом лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в період постменопаузи була гістеректомія. Впровадження в гінекологічну практику сучасних технологій, до числа яких належить гістерорезектоскопія, дозволяє уникнути радикальних операцій і дає можливість переглянути деякі аспекти терапії пацієток з патологією ендометрія [32,73,119,169,171,197]. Згідно з чинними вітчизняними та зарубіжними нормативними документами вибір лікарської тактики ґрунтується на морфологічному варіанті патології ендометрія та наявності атипії. Наприклад, в керівництві Королівського коледжу акушерів-гінекологів тактика лікування гіперплазії ендометрія без атипії, з огляду на низький рівень її малігнізації, є досить індивідуальною. Можливе її динамічне спостереження та проведення гістеректомії. Однак у

випадку гіперплазії ендометрія з атипією вибір лікування обмежується гістеректомією [119]. Щодо лікувальної тактики ПЕ, з огляду на підвищення ризику малігнізації ПЕ з віком, рекомендоване їх хірургічне видалення. На сьогоднішній день в якості найбільш ефективного хірургічного методу видалення ПЕ зарекомендували себе гістероскопічні та гістерорезектоскопічні методи лікування. Застосування гістероскопії у пацієнок з ПЕ дозволяє точно встановити діагноз, визначити тип, кількість, розміри ПЕ, оцінити стан навколишнього ендометрія і в цей же час виконати хірургічне видалення одним із можливих методів – поліпектомія за допомогою мікроінструментів, локальна абляція з використанням електрокоагуляції або резекція ендометрія. Перевагою даного методу лікування є можливість проведення наступного патогістологічного дослідження і визначення наявності малігнізації в ПЕ [16,141].

Традиційна тактика лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія в репродуктивному віці передбачає проведення гормональної терапії, однак у жінок в постменопаузі через високу частоту екстрагенітальних захворювань застосування гормонів краще обмежити. Одним з можливих шляхів профілактики та лікування патологічних процесів ендометрія у пацієнок може бути встановлення левоноргестрелвмісної ВМС [94,175,233,235]. Її застосування схвалене для профілактики внутрішньоматкової патології у жінок, які приймають засоби МГТ або тамоксифен. Однак можливість її застосування у постменопаузальний період на сьогодні не визначена. Більшість опублікованих досліджень включають пацієнок перед- і постменопаузального віку, і дані щодо когорти пацієнок в період постменопаузи окремо не повідомляються.

У сучасній науковій літературі є публікації, присвячених вивченню ролі негормонального медикаментозного лікування гіперпроліферативних захворювань ендометрія [5,55,190]. Більшості публікацій оцінюють ефективність негормонального лікування в комплексі з прогестагенними препаратами. Наприклад, Г.Х. Гарипова (2008) визначала ефективність

терапії гіперпластичних процесів ендометрія прогестагенами в поєднанні з препаратом мелатоніну. Застосування мелатоніну в комплексі лікування гіперплазії ендометрія без атипії підвищило ефективність лікування з 51,9% за стандартної схеми лікування до 86,7% [15].

Окремої уваги заслуговує питання доцільності та ефективності використання препаратів до складу яких входять епігаллокатехін-3-галлат та індол-3 карбінол. Результати деяких досліджень демонструють їх безпечність та доводять ефективність комбінації даних препаратів в профілактиці та лікуванні гіперпластичних захворювань ендометрія. Їх дія впершу чергу реалізується через виражений антипроліферативний ефект, пригнічення патологічного росту, проліферації пухлинних клітин та процесів неоваскуляризації, а також інгібування запалення [55,191].

1. Татарчук ТФ, Єфименко ОО, Занько ОВ. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;30:75–80.
2. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Яроцька НВ. Аномальна маткова кровотеча. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:103–106.
3. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Генитоуринарный менопаузальный синдром – проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивна ендокринологія. 2016;28:68–74.
4. 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.
5. Яроцкая НВ, Занько ЕВ. Возможности применения витамелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;34:96–101.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Для вирішення поставлених задач на I етапі клінічного спостереження було обстежено 800 жінок віком 50–70 років із постменопаузою. З них у 20 (2,5%) були відмічені кров'янисті виділення в постменопаузі, решту жінок обстежували під час профілактичних оглядів. Скринінгове обстеження пацієнток здійснювали в ході профілактичних оглядів співробітників наукових інститутів НАН України, а також жінок відповідно до соціально-інформаційного проекту «Жіночність майбутнього» у відділі ендокринної гінекології ДУ «Інститут ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на клінічній базі в ДНУ ЦІМТ НАН України, а також на базі медичного центру «Verum».

Жінки були розділені на групи з урахуванням віку: до I групи включено 418 жінок віком 50–59 років, до II – 382 жінки віком 60–70 років.

У всіх пацієнток було проведено гінекологічне обстеження і виконано 2D-УЗД органів малого таза – трансвагінальну ехографію з частотою 4–7,5 МГц з використанням режиму енергетичного доплера. На підставі отриманих ехографічних та доплерометричних даних відібрано 114 пацієнток з порушенням структури ендометрія та/або збільшення товщини М-еха >4 мм, 23 – із серозометрою та 30 – з товщиною ендометрія <4 мм і без його структурних змін. Критерії відбору: термін аменореї більше одного року, відсутність проведення менопаузальної гормональної терапії та прийому антиестрогенних препаратів упродовж одного року до проведення дослідження.

Відібраним жінкам проведено комплексне ехографічне обстеження на ультразвуковому апараті Voluson E8 BT 15 з визначенням тривимірних доплерометричних індексів, об'єму ендометрія та проведенням 3-D реконструкції ендометрія.

На II етапі дослідження 112 пацієнткам зі змінами ендометрія та 23 – із серозометрою проводили гістероскопію та подальше морфологічне дослідження відібраного матеріалу. Всім пацієнткам контрольної групи та двом пацієнткам, що мали протипоказання до проведення гістероскопії, забір ендометрія для морфологічної оцінки виконували шляхом пайпель-біопсії.

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

Розподіл обстежених на групи було здійснено на основі результатів морфологічного дослідження ендометрія.

- До I групи включено 83 жінки з ПЕ.
- До II – 8 жінок з гіперплазією ендометрія без атипії.
- До III – 7 жінок з гіперплазією ендометрія з атипією.
- До IV – 12 жінок з кістозною атрофією та синехіями в порожнині матки.
- До V – 22 жінки з атрофічним ендометрієм на тлі серозометри.
- До VI (контрольної) – 30 жінок з атрофічним ендометрієм.

У досліджуваних групах проведено ретроспективний аналіз УЗД-характеристик ендометрія, порівняння морфологічних результатів з попередніми висновками УЗД окремо для двовимірного та тривимірного режимів, а також оцінено інформативність УЗД-методик у виявленні патології ендометрія в період постменопаузи. Визначено стан гормонального гомеостазу, здійснено оцінку соматичного здоров'я шляхом визначення стану карбогідратного метаболізму, ліпідного спектра крові, визначено наявність ожиріння. В процесі дослідження проаналізовано взаємозв'язок гормонального гомеостазу та стану соматичного здоров'я з морфофункціональними особливостями ендометрія.

На етапі вибору лікувальної тактики всім пацієнткам виконано гістерорезектоскопію, дано базові рекомендації щодо фізичної активності та

режиму харчування, а також після консилиумного огляду з ендокринологом – рекомендовані заходи з усунення гіпотиреозу, інсулінорезистентності, корекції лікувальної тактики цукрового діабету 2-го типу та рівня вітаміну D. Крім того, 23 жінкам віком до 60 років після гістерорезекції ендометрія встановлювали низькодозовану левоноргестрелову внутрішньоматкову систему з інтенсивністю виділення препарату 6 мг/добу.

З урахуванням комплаєнтності зазначених рекомендацій в подальшому обстежених розділили на підгрупи:

До Ia підгрупи увійшли 42 пацієнтки, які виконували рекомендації і у яких через 3 міс відмічено нормалізацію індексу НОМА, рівня вітаміну D, тиреотропного гормону, естрогену, але без встановлення гормональної внутрішньоматкової системи.

До Ib підгрупи включено 23 пацієнтки з позитивною динамікою на фоні корекції метаболічних та гормональних порушень, яким встановлювали низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС.

Решта (26 жінок), які не в повному обсязі виконували рекомендації, не досягли зазначених результатів та не застосовували низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС, включені у II підгрупу.

2.2. Методи дослідження

За спеціально розробленою анкетною вивчено дані репродуктивного, гінекологічного, а також соматичного анамнезу. Оцінено результати загальноклінічних та лабораторних методів дослідження, а також показники УЗД з визначенням тривимірних доплерометричних індексів, об'єму ендометрія та проведенню 3-D реконструкцією ендометрія.

Соматичне здоров'я обстежених здійснювали ретроспективно з урахуванням даних анамнезу, а також результатів комплексної оцінки клінічних, лабораторних та функціональних досліджень за спеціально розробленою програмою.

Гінекологічний та акушерський анамнез включав такі відомості: вік настання менархе та менопаузи, тривалість менопаузи, використання та види контрацепції, кількість пологів, викиднів та абортів, перенесені гінекологічні захворювання.

У всіх обстежених оцінювали симптоми клімаксу з допомогою опитувальників Менопаузальної рейтингової шкали (MRS), яка включає 10 запитань щодо соматовегетативних, психоемоційних та урологічних розладів. Підраховано загальну кількість балів окремо за кожною субшкалою [127].

Після збору анамнестичних даних проводили об'єктивний огляд, у ході якого визначали антропометричні дані: зріст, масу тіла, вираховували індекс маси тіла (ІМТ) – співвідношення маси тіла (в кг) і довжини тіла (в м), зведеної у квадрат, та виявляли наявність абдомінального ожиріння. Згідно з класифікацією ВООЗ, значення ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² відповідає нормальній масі тіла, від 25 до 29,9 кг/м² – надлишкової масі тіла, а ІМТ >30 кг/м² свідчить про ожиріння. Абдомінальне ожиріння згідно з результатами нещодавно проведених досліджень є одним з чинників ризику метаболічних порушень, які, своєю чергою, можуть бути тригером розвитку та злоякісної трансформації гіперпроліферативної патології ендометрія. Такий тип фігури має назву «яблуко» і визначається при збільшенні WHR $\geq 0,85$.

Гінекологічне обстеження включало огляд зовнішніх статевих органів, дослідження піхви і шийки матки в дзеркалах, під час якого визначали стан слизової оболонки піхви та наявність атрофічних змін. Проводили бімануальне дослідження та оцінювали розмір матки, її консистенцію, форму, рухливість, болючість, зміщення, стан придатків матки, наявність злоякісного процесу в органах малого таза. Також до уваги брали характер і якість виділень з піхви.

Сонографічне дослідження геніталій (матки, ендометрія, придатків) разом з доплерівським картуванням на етапі скринінгового дослідження проводили на ультразвукових апаратах Nemio XG (компанія Toshiba, Японія)

з використанням мультичастотного трансвагінального трансдюсера з частотою 4–7,5 МГц і за необхідності абдомінального з частотою 3,5 МГц. Під час трансвагінального сканування оцінку ендометрія здійснювали згідно з параметрами, визначеними ІЕТА, яка включала такі критерії: товщина ендометрія, його ехогенність (гіпер-, гіпо- та ізоехогенний, гомо/гетерогенний), кістозний компонент (так/ні), за наявності якого визначали рівність або нерівність його меж, меж ендометрія (рівні/нерівні, гомо-/гетерогенні), лінію змикання (так/ні), перерваність (так/ні). Аналіз енергетичного доплера включав візуальну оцінку таких параметрів: наявність судин (так/ні), домінуючої судини (так/ні), з якої одинична (так/ні) чи подвійна (так/ні), походження (фокусне/мультифокусне), множинні судини (так/ні), розгалуження (так/ні), якщо є розгалуження, то впорядковане/безладне, коловий напрямок судин (так/ні). Також оцінювали суб'єктивно: велика судини (так/ні), кольоровий доплер (так/ні), щільність розташування судини (так/ні). Крім того, під час УЗД визначали стан і розміри матки (довжину, передньозадній розмір, ширину), структуру міометрія, наявність і характер міоматозних вузлів, а також стан яєчників.

Визначення тривимірних доплерометричних індексів та об'єму ендометрія на другому етапі дослідження здійснювали на апараті Voluson E8 BT15, обладнаним об'ємним ендовагінальним датчиком (6–12 МГц). Параметри доплерографії були налаштовані заздалегідь і стандартизовані (частота 6 МГц, коефіцієнт посилення потужності доплера 50, динамічний діапазон 10 дБ, персистентність 2, колір карти 1, фільтр 3). Тривимірні доплерометричні індекси включали: VI, що відображає насиченість тканини судинами, визначається в %; FI, який відображає середню інтенсивність кровотоку, визначається цілим числом (0–100); VFI – характеризує як васкуляризацію, так і кровотік, виражається цілим числом (0–100).

Тривимірні доплерометричні індекси визначали в режимі енергетичного доплера з допомогою програми VOCAL. Об'єм ендометрія

розраховували в режимі «аналіз об'єму», а у пацієнок із серозометрою його визначали після обробки даних з допомогою функції «пороговий об'єм».

З метою визначення функціонального стану гормонального гомеостазу оцінювали рівень естрогену, пролактину, ГЗСГ. Тиреоїдний гомеостаз визначали за вмістом ТТГ та тироксину.

Для оцінки стану карбогідратного метаболізму досліджували рівень інсуліну, глюкози, наявність інсулінорезистентності за індексом НОМА. Рівень вітаміну D досліджували шляхом визначення вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові. Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів. Секреторну активність жирової тканини оцінювали шляхом визначення рівня лептину в венозній крові.

Забір венозної крові для дослідження виконували натщесерце відповідно до загальноприйнятих рекомендацій, після чого відповідні пробірки-вакутайнери з гелем відстоювали за кімнатної температури (15–20 °С) до повного утворення згустку в середньому впродовж 1–1,5 год і після закінчення формування згустку пробірки-вакутайнери центрифугували зі швидкістю 3000 обертів/хв протягом 5–10 хв з допомогою медичної центрифуги LMC-3000. Отримані зразки транспортували з дотриманням вимог в усіх випадках.

Лабораторні дослідження рівня естрогену виконували в лабораторії «Сінево», решту досліджень – в медичній лабораторії «Діла».

Гістероскопію проводили з допомогою обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина) з оптикою 7,5 мм і кутом огляду 30 ° за загальноприйнятою методикою. Як оптичне середовище використовували стерильний іригаційний розчин Турусол, який подавали з допомогою гістеропомпи «Wolf» (Німеччина), внутрішньоматковий тиск під час процедури не перевищував 100 мм рт. ст. Під час гістероскопії оцінювали розміри і форму порожнини матки, наявність деформацій, ендометріюїдних ходів, колір,

рівномірність забарвлення, складчастість і неоднорідність ендометрія, наявність крововиливів, поліподібних утворень, внутрішньоматкових синехій та чужорідних тіл в порожнині матки.

Гістерорезектоскопію використовували для видалення великих ПЕ за стандартною методикою через операційний канал діаметром 9,5 мм. Абляцію місця прикріплення ПЕ здійснювали за монополярною методикою. Як активний електрод використовували петлеподібний (для резекції) або кульковий (для коагуляції) електрод, підключений до електрохірургічного блока з потужністю струму 60–100 Вт.

Пайпельбіопсію виконували з допомогою аспіраційної кюретки *Pipelle de Cornie*.

Морфологічні дослідження виконували в лабораторії ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лукянової НАМН України» (керівник – д-р мед. н., проф. Задорожна Т.Д.) та в лабораторії Київського міського ендокринологічного центру (керівник – к. мед. н. Аветисян К.Л.). Отриманий операційний (біопсійний) матеріал фіксували у 10% розчині формаліну. Для загальногістологічного дослідження робили серійні парафінові зрізи, пофарбовані гематоксином та еозином і пікрофуксином за методом Ван-Гізон.

Методика фарбування гематоксином та еозином: на предметне скло на 5–10 хв наливали відфільтрований розчин гематоксиліну Бомера, після чого зрізи вміщували на 1–10 хв у воду, потім їх освітлювали 1% розчином солянокислого спирту і повторно вміщували у воду до посиніння зрізів. Далі зрізи фарбували 1% розчином еозину та послідовно занурювали у воду та у 70° і 96° розчини спирту, після чого підсушували фільтрувальним папером і послідовно, до посвітління зрізів, занурювали в ксилол та вміщували в бальзам. Задовільно забарвленим вважали препарат при забарвленні ядер в червоно-фіолетовий колір з чітко вираженими ядерцем і хроматином, а цитоплазми – в рожево-жовтий колір.

Фарбування пікрофуксином виконували за такою методикою: на предметне скло на 5 хв наносили розчин заліза і залізистого гематоксиліну в співвідношенні 1:2, після чого барвник промивали водою і освітлювали 1% розчином солянокислого спирту. Повторно зрізи занурювали у воду на 15–30 хв до появи синього забарвлення та на 3–5 хв наносили пікрофуксин і після повторного занурення на 1–10 хв у воду освітлювали 1% розчином солянокислого спирту до посиніння зрізів. Після цього зрізи поетапно занурювали у 70° і 96° розчини спирту, підсушували фільтрувальним папером, вміщували в ксилол до прояснення зрізів та в бальзам. При забарвленні пікрофуксином колагенові волокна сполучної тканини мали червоний колір, м'язові і еластичні – буро-жовтий або жовто-зелений, ядра – темно-коричневий колір.

- Додатково проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл (МАТ) до ER, PR, COX-2, *Bcl-2*, CD138, Ki-67.

- 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).

Оцінку експресії маркерів проводили в двох компартментах: залозах та стромі. При цьому враховували відсоток імунопозитивних клітин. Інтенсивність експресії ER, PR, COX-2 і *Bcl-2* оцінювали за напівкількісним методом: «1+» – слабка позитивна реакція, «2+» – помірна імунопозитивна реакція, «3+» – сильна імунопозитивна реакція. Крім того, оцінювали проліферацію клітин стромы залоз, підраховуючи відсоток клітин, імунопозитивних на Ki-67. Позитивна реакція CD138 визначалась його експресією на плазматичних клітин або мембранах епітеліальних клітин.

Вираженість проліферації пухлинних клітин визначали за кількістю фігур мітозів при забарвленні гематоксиліном та еозином. Крім того, підраховували відсоток Ki-67 позитивних клітин.

Статистичну обробку отриманих даних було опрацьовано з допомогою програми «Statistica for Windows» версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Статистично значущу відмінність між показниками в групах дослідження визначали для відносних чисел при нормальному розподілі з допомогою параметричної статистики – критерію Стюдента. При нерівномірному розподілі в групах дослідження використовували 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). Кореляційний зв'язок вважали достовірним при значенні r більше 0,7, що відповідало вірогідності 99%.

З метою прогнозування ймовірності виникнення гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи проводили ретроспективний анамнестичний аналіз клінічних даних та результатів лабораторних обстежень з використанням методу покрокового дискримінантного аналізу, завдяки якому було розроблено алгоритм та створено математичну модель прогнозування. Визначено величини двох дискримінантних функцій: де f_1 – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в період постменопаузи, а функція f_2 цю ймовірність спростовувала, тобто виникнення даної патології не мало місце. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозується вірогідність виникнення даної патології, при $f_1 < f_2$ подібну вірогідність вважали малоімовірною.

З метою визначення ступеня вірогідності виникнення даної патології розраховували величину F_1 за формулою (2.1):

$$F_1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}. \quad (2.1)$$

де e^{K_1} та e^{K_2} – величини показників функції e^{-x} , які вираховували за таблицями А.К. Митропольського; K_1 – різниця між меншою і більшою величинами дискримінантних функцій; $K_2 = 0$.

При $F1 > 0,8$ імовірність розвитку гіперплазії ендометрія розцінювали як високу, при $F1 0,5-0,79$ – як середню, а при $F1 < 0,49$ – як низьку.

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

2. 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

3. 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.

4. 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.

5. 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.).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК

При виконанні даної дисертаційної роботи обстежено 800 жінок у період менопаузи, яких розділили на групи з урахуванням віку: I група – 418 жінок віком 50–59 років, II – 382 жінки віком 60–70 років.

При детальному аналізі скарг обстежених звернуло на себе увагу те, що у 20 (2,5%) жінок були наявні скарги на кров'яністі виділення з піхви, причому пацієнтки II групи пред'являли скарги у 3,66% випадках, що було більше порівняно з показником у I групі, в якій частота скарг становила 1,43% ($p < 0,05$) (табл. 3.1). При більш детальному вивченні характеру кров'янистих виділень у цих пацієнток було виявлено, що у переважної більшості з них були незначні кров'яністі виділення зі статевих шляхів: у I і II групах відповідно у 5 (1,19%) і 14 (3,66%) та лише 1 (0,24%) пацієнтка I групи скаржилась на маткову кровотечу. Кров'янистих виділень не було у 412 (98,57%) жінок I групи та у 368 (96,34%) – II (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Кров'яністі виділення із піхви у жінок обстежених груп, абс. ч. (%)

Скарга	I група (n=418)		II група (n=382)	
	абс. ч	%	абс.ч	%
Кровотеча	1	0,24 ^b	0	0
Незначні кров'яністі виділення зі статевих шляхів	5	1,19 ^b	14	3,66 ^{a,b}
Відсутність активних скарг	412	98,57	368	96,34

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$); ^b – різниця вірогідна відносно показника «відсутність активних скарг» в даній групі обстеження ($p < 0,05$).

При аналізі опитувальників шкали MRS оцінювали наявність і вираженість клімактеричних порушень у обстежених постменопаузального віку. Так, жінки I групи достовірно частіше відчували симптоми клімаксу порівняно з пацієнтками II групи: відповідно 267 (63,88%) проти 69 (18,07%) обстежених ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу те, що частота клімактеричних розладів важкого і помірного ступеня становила відповідно 92 (22,01%) і 96 (22,97%) випадків в I групі та лише 8 (2,1%) і 17 (4,45%) – у II ($p_{1-3, 2-4} < 0,05$). Легкі клімактеричні розлади спостерігали у 79 (18,9%) жінок I групи та у 44 (11,52%) – II ($p > 0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Частота та ступінь вираженості клімактеричних порушень у пацієток I та II груп, абс. ч. (%)

Ступінь вираженості клімактеричних розладів	I група (n=418)		II група (n=382)	
	Абс.	%	Абс.	%
Відсутній, мало (0–4)	151	36,12	313	81,93 ^a
Легкий (5–8)	79	18,9	44	11,52 ^a
Помірний (9–16)	96	22,97	17	4,45 ^a
Важкий (17 і вище)	92	22,01	8	2,10 ^a

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$).

Для детальнішого вивчення вираженості клімактеричних розладів у обстежених було проведено аналіз даних за трьома субшкалами MRS. Виявлено, що поширеність порушень соматовегетативного характеру в I групі була втричі вищою, ніж в II групі, і становила відповідно 61 та 18,59% ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

У пацієнок I групи суттєво переважала питома вага випадків соматовегетативних порушень порівняно з показником у жінок II групи, зокрема: виражений ступінь – відповідно 12,92% проти 1,84%, помірний – 22,96% проти 4,19% та легкий – 25,12% проти 12,56% ($p_{1-2, 3-4, 5-6} < 0,05$) (див. табл. 3.3).

При цьому середній бал за соматовегетативною субшкалою у I групі був вдвічі вищим, ніж у II: відповідно 4,5 ($\pm 0,66$) проти 2,2 ($\pm 0,58$) бала ($p < 0,05$). Детальний аналіз симптомів субшкали соматовегетативних порушень показав, що відмінність оцінки середнього бала стосувалася переважно вираженості припливів та симптомів з боку серцево-судинної системи, тоді як при порівнянні між групами середнього бала симптомів порушеного сну та суглобово-м'язового синдрому не виявлено (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

**Частота та ступінь вираженості
соматовегетативних розладів, абс. ч. (%)**

Ступінь вираженості соматовегетативних розладів	I група (n=418)		II група (n=382)	
	Абс.	%	Абс.	%
Відсутній, мало (0–2)	163	39,0	311	81,41 ^a
Легкий (3–4)	105	25,12	48	12,56 ^{a,b}
Помірний (5–8)	96	22,96	16	4,19 ^{a,b}
Важкий (9 і вище))	54	12,92	7	1,84 ^{a,b}

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$); ^b – різниця вірогідна відносно показника «відсутність» в даній групі ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Середнє значення симптомів менопаузальних розладів згідно до шкали MRS, M±m бали

Симптоми менопаузальних розладів	I група (n=418)	II група (n=382)
	M±m, балаи	
1. Припливи (пітливість, відчуття жару)	5,8(±0,67)	0,7(±0,55) ^a
2. Скарги з боку серцево-судинної системи (серцебиття, тахікардія, аритмія)	5,1(±0,62)	2,5(±0,63) ^a
3. Порушення сну (проблеми із засинанням, тривожний сон, раннє прокидання, безсоння)	4,8(±0,65)	3,2(±0,52)
4. Депресивні розлади (пригнічення, плаксивість, апатичність, перепади настрою)	3,4(±0,71)	1,1(±0,66) ^a
5. Роздратованість (нервозність, внутрішнє напруження, агресивність)	4,2(±0,73)	1,3(±0,62) ^a
6. Боязливість (внутрішній неспокій, паніка)	3,9(±0,69)	1,2(±0,68) ^a
7. Фізичне і духовне виснаження (загальне зниження працездатності, зниження розумової працездатності, слабка концентрація, забудькуватість)	2,1(±0,67)	2,4(±0,6)
8. Сексуальні розлади (зміни сексуального бажання, поведінки і задоволення)	1,2(±0,58)	3,2(±0,73) ^a
9. Порушення сечовиділення (болюче сечовиділення, часте сечовиділення, мимовільне сечовиділення)	1,1(±0,34)	2,6(±0,54) ^a
10. Сухість піхви (відчуття сухості і печіння в піхві, болючість під час статевого контакту)	1,6(±0,65)	3,8(±0,75) ^a
11. Біль у суглобах та м'язах (біль в ділянці суглобів, ревматичний біль)	2,3(±0,7)	2,4(±0,62)

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі (p<0,05).

Подібні відмінності були отримані при аналізі даних субшкали психоемоційних порушень MRS (табл. 3.5). Питома вага пацієток з помірним і важким ступенем вираженості психоемоційних порушень MRS становила в I групі відповідно 22,96 і 18,9% та лише 9,95 і 6,81% – у II ($p_{1-3,2-4}<0,05$). Легку вираженість психоемоційних порушень MRS було відмічено у 20,1% пацієток I групи та у 16,23% – II. Слід зазначити, що відсутність психоемоційних порушень зафіксовано у 67,01% жінок II групи і лише у 38,04% – I ($p<0,05$). Так, середній бал даної субшкали в I групі становив 3,4 ($\pm 0,70$) бала, а в II групі був нижчим – 1,50 ($\pm 0,64$) бала ($p<0,05$). Відмінності середнього бала між I та II групою стосувалися симптомів депресії, роздратованості та неспокою, в той час як при аналізі середнього бала фізичного та духовного виснаження відмінностей не виявлено (див. табл. 3.5).

Таблиця 3.5

**Частота та ступінь вираженості
психоемоційних порушень, абс. ч. (%)**

Ступінь вираженості психоемоційних порушень	I група (n=418)		II група (n=382)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Відсутній, мало (0–1)	159	38,04	290	67,01 ^a
Легкий (1)	84	20,1	62	16,23
Помірний (2–3)	96	22,96	18	9,95 ^a
Важкий (4 і вище)	79	18,9	12	6,81 ^a

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p<0,05$).

Зовсім інший вигляд мали отримані дані субшкали урогенітальних порушень (табл. 3.6). Про відсутність порушень в урогенітальному відділі повідомили 86 (17,8%) жінок II групи і лише 218 (52,15%) – I ($p<0,05$).

Таблиця 3.6

Частота виявлення урогенітальних порушень, абс. ч. (%)

Ступінь вираженості урогенітальних порушень	І група (n=418)		ІІ група (n=382)	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Відсутній, мало (0–1)	218	52,15	68	17,80 ^a
Легкий (1)	88	21,05	65	17,02
Помірний (2–3)	79	18,90	119	31,15 _a
Важкий (4 і вище)	33	7,90	130	34,03 ^a

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в І групі ($p < 0,05$).

При оцінці вираженості урогенітальних порушень у пацієнток ІІ групи достовірно частіше відмічали симптоми важкого (34,03% проти 7,90% в І групі) та середнього ступеня (відповідно 31,15% проти 18,90%) ($p_{1-2,3-4} < 0,05$). Урогенітальні порушення легкого ступеня вираженості відмічали у 65 (17%) жінок ІІ групи та у 88 (21,05%) – І. Середній бал порушень за субшкалою урогенітальних порушень у жінок І і ІІ груп становив відповідно $1,3 \pm 0,64$ і $3,2 \pm 0,72$ ($p < 0,05$) і стосувався всіх пунктів складової субшкали урогенітальних порушень: сексуальних розладів, порушення сечовиділення та симптомів, пов'язаних із сухістю піхви (див. табл. 3.6).

Під час детального аналізу клініко-анамнестичних даних жінок обох груп встановлено, що на момент огляду середній вік обстежених І групи становив $54,9 \pm 2,3$ року (згідно з віковою класифікацією ВООЗ відповідає середньому віковому періоду), тоді як ІІ групі даний показник становив $65,4 \pm 3,3$ року, що відповідає значенню категорії похилого віку відповідно до вищевказаної класифікації. Мінімальний вік обстежених І групи – 46,3 року, ІІ – 60 років, максимальний – відповідно 59,4 і 69,8 року.

При аналізі антропометричних характеристик значних відмінностей між середнім значенням росту, маси тіла, а також ІМТ в досліджених групах не виявлено (табл. 3.7). ІМТ у жінок обох груп був вищим за верхню межу норми. Так, в I групі середній показник ІМТ становив $27,46 \pm 2,15$ кг/м², а в II – $28,2 \pm 1,72$ кг/м².

Таблиця 3.7

Антропометричні дані обстежених жінок, М±m

Показник	I група (n=418)	II група (n=382)
Середній ріст пацієток (см)	163,6±5,4	165,2±4,3
Середня маса тіла пацієток (кг)	73,47±2,26	77,97±4,3
ІМТ (кг/м ²)	27,46±2,15	28,2±1,72

Примітка: p в усіх випадках >0,05.

При оцінці менструальної функції виявлено, що середній вік менархе у жінок I групи був $13,1 \pm 1,34$ року та суттєво не відрізнявся від відповідного показника в II групі – $13,3 \pm 0,76$ року. Середня тривалість менструального циклу в обстежених обох груп також не мала достовірної відмінності і становила $26,4 \pm 4,5$ дня у I групі та $27,3 \pm 2,8$ – у II. Медіана тривалості менструальних кровотеч у I групі становила $5,0 \pm 1,4$ дня та $4,8 \pm 1,2$ – у II. При оцінці сексуального дебюту статистично значущих відмінностей у обстежених обох груп не виявлено. Так, статеве життя жінки I групи почали в середньому у віці $18,1 \pm 1,54$ року, II – $18,4 \pm 1,37$ року.

При детальному аналізі репродуктивної функції в обстежених (табл. 3.8) виявлено, що у 4,54% жінок I групи та у 5,23% – II вагітностей не було. Середня кількість вагітностей у I групі становила $3,46 \pm 2,17$ та $3,35 \pm 2,21$ – у II, причому середня кількість пологів у жінок I групи дорівнювала $1,6 \pm 0,8$, а II –

1,4±0,6. Кількість абортів у обстежених варіювала від 0 до 7, причому середня кількість артифіціальних абортів у I групі була 2,12±1,35, у II – 2,37±1,51. Кількість мимовільних викиднів в обох групах варіювала від 0 до 3, зокрема в I групі цей показник становив 0,13±0,6 випадку та 0,14±0,4 – у II. Звертає на себе увагу те, що у 3,34% жінок I групи та у 2,87% – II в анамнезі була ектопічна вагітність.

Таблиця 3.8

Характеристика репродуктивної функції в обстежених жінок, M±m

Показник	I група (n=418)	II група (n=382)
Вагітності	3,46±2,17	3,35±2,21
Пологи	1,6±0,8	1,4±0,6
Артифіційний аборт	2,12±1,35	2,37±1,51
Мимовільний аборт	0,13±0,6	0,14±0,4

Примітка: p у всіх випадках >0,05.

При аналізі контрацептивних методів, які жінки обстежених груп застосовували впродовж життя, встановлено, що в II групі достовірно більше (17,27%) жінок не використовували жодний з методів контрацепції, тоді як в I групі кількість жінок за даною характеристикою не перевищила 11,24% (p<0,05) (табл. 3.9). Найбільшою популярністю користувався метод перерваного статевого акта, перевагу якому надавала кожна друга жінка в обох групах: 48,08% у I групі та 53,35% – у II. Також популярним методом контрацепції в обстежених було використання ВМС, яку застосовували 32,06% жінок I групи та 27,23% – II. Бар'єрному методу надавали перевагу 20,81% жінок I групи та лише 17,8% – II. Комбіновані оральні контрацептиви були найменш поширеними серед пацієток обох груп, причому жінки молодшої

вікової групи застосовували даний метод достовірно частіше порівняно зі старшою віковою групою – 4,54% проти 1,83% ($p<0,05$).

Таблиця 3.9

Методи контрацепції, які використовували обстежені жінки, абс. ч. (%)

Метод контрацепції	І група (n=418)		ІІ група (n=382)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Перерваний статевий акт	201	48,08	200	52,35
Бар'єрний	87	20,81	68	17,8
КОК	19	4,54	7	1,83 ^a
ВМС	134	32,06	104	27,23
Відсутність контрацепції	47	11,24	66	17,27 ^a

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в І групі ($p<0,05$).

Вік початку менопаузи у пацієток обох груп не відрізнявся, перебуваючи у вікових межах від 44 до 57 років і становив у середньому $48,9\pm 4,7$ року у І групі та $49,3\pm 4,3$ – у ІІ. Тривалість постменопаузи в обстежених І групи була достовірно меншою ($6\pm 4,71$ року), тоді як у ІІ групі даний показник сягав $16,1\pm 4,95$ року ($p<0,05$). Слід зазначити, що в І групі у 237 (56,69%) жінок тривалість постменопаузи становила менше 5 років, тоді як у ІІ групі лише 92 (24,08%) пацієтки перебували в період ранньої постменопаузи ($p<0,05$).

Під час первинного гінекологічного огляду пацієток обох груп було діагностовано синільний кольпіт: у 124 (32,46%) жінок ІІ групи, що було більше порівняно з показником у І групі, в якій дану патологію було виявлено у 43 (10,23%) жінок ($p<0,05$). Також частіше порівняно з І групою в ІІ групі було діагностовано опущення стінок піхви: частота його виявлення в

II групі становила 32,46%, тоді як в I – 10,27% ($p < 0,05$). При аналізі частоти виявлення лейоміоми матки, аденоміозу, доброякісних захворювань яєчників та молочних залоз достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$) (див. табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Структура гінекологічних захворювань в обстежених жінок, абс. ч. (%)

Захворювання	I група (n=418)		II група (n=382)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Синільний кольпіт	43	10,28	124	32,46 ^a
Доброякісні захворювання яєчників	5	1,19	3	0,78
Міома матки	77	18,2	67	19,5
Аденоміоз	46	11	32	8,4
Доброякісні захворювання молочних залоз	53	12	48	12,5
Опущення стінок піхви	43	10,28	124	32,46 ^a

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$).

В ході роботи також було проаналізовано екстрагенітальну захворюваність пацієток обох груп (табл. 3.11). У жінок обох груп в структурі соматичної патології переважали захворювання серцево-судинної системи, причому в II групі їхня частота була достовірно вищою, ніж у I, склавши відповідно 70,9% (271 жінка) проти 62,91% (263 жінки) ($p < 0,05$). Гіпертонічну хворобу діагностували у 267 (69,89%) жінок II групи і у 256 (61,24%) – I ($p < 0,05$). Також частіше в II групі виявляли захворювання опорно-рухової системи (у 145 (40,3%) пацієток), тоді як в I – лише у 39 (9,33%) ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11

**Структура хронічної екстрагенітальної патології
в обстежених жінок, абс. ч. (%)**

Захворювання	І група (n=418)		ІІ група (n=382)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Серцево-судинні	263	62,91	271	70,9 ^a
Ендокринної системи	43	10,28	84	21,98 ^a
Травного тракту	72	17,22	122	31,93 ^a
Органів дихання	55	13,15	59	15,44
Сечовивідної системи	51	12,20	62	16,23
Опорно-рухової системи	39	9,33	145	40,3 ^a
Злоякісні захворювання різної локалізації	7	1,67	11	2,87

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в І групі (p<0,05).

Захворювання травного тракту також переважали в ІІ групі дослідження, їх діагностували у 122 (31,93%) пацієнток ІІ групи проти 72 (17,22%) – І (p<0,05). При цьому в ІІ групі частіше виявляли патологію печінки та жовчовивідних шляхів – у 21,20%, в І групі – у 12,44% (p<0,05). Зафіксовано переважання захворювань ендокринної системи у пацієнток ІІ групи (21,98%) проти 10,28% в І (p<0,05). При детальному аналізі захворювань ендокринної системи було встановлено, що цукровий діабет 2-го типу був у 4,06% пацієнток І групи, тоді як в ІІ групі дану патологію виявили у 9,42% (p<0,05). У віковій категорії 60–70 років достовірно частіше було більше пацієнток з гіпотиреозом, частота якого сягала 10,20% проти 4,30% у пацієнток віком 50–59 років (p<0,05). Досить часто у жінок І і ІІ груп

діагностували захворювання органів дихання (відповідно 13,15 і 15,44%) і сечовивідної системи (12,20 і 16,23%). Наявність в анамнезі злоякісних захворювань різної локалізації в I групі була у 1,67% та 2,87% в II групі ($p>0,05$). Також у обстежених з однаковою частотою спостерігалась надмірна маса тіла – у 30,62% жінок I групи та у 29,84% – II.

Аналіз частоти та структури оперативних втручань у жінок груп дослідження продемонстрував переважання в II групі порівняно з I частоти холецистектомій, частота якої була 24,08% в II групі та лише 17,94% – у I ($p<0,05$). Стосовно частоти інших оперативних втручань: резекції шлунка, тубектомії, аднексектомії, кесаревого розтину, апендектомії, холецистектомії та решти хірургічних маніпуляцій достовірної різниці в групах дослідження не виявлено (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Структура оперативних втручань в обстежених жінок, абс. ч. (%)

Оперативне втручання	I група (n=418)		II група (n=382)	
	абс. ч	%	абс. ч	%
Резекція яєчника	11	2,6	7	1,8
Тубектомія	21	5	18	4,7
Аднексектомія	8	1,9	6	1,5
Кесарів розтин	46	11	31	8,11
Апендектомія	105	25,12	104	27,22
Холецистектом	75	17,94	92	24,08 ^a
Інші	23	5,5	26	7,8

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно відповідного показника в I групі ($p<0,05$).

Отже, при порівнянні клініко-анамнестичних даних в групах дослідження було виявлено, що скарги на кров'янисті виділення зі статевих

шляхів як ймовірну ознаку гіперпластичного захворювання ендометрія частіше висловлювали пацієнтки II групи. Однак у жінок цієї ж групи порівняно із жінками I частіше виявляли симптоми урогенітального синдрому, що переважно проявляється синільним кольпітом, який також може зумовлювати появу кров'янистих виділень зі статевих шляхів. Крім того, у жінок I групи досить часто спостерігали симптоми менопаузального синдрому, але на відміну від пацієнток II групи вони переважно мали достатньо виражені розлади соматовегетативної та психоемоційної складової, що значно погіршує якість їхнього життя. Зазначено, що у жінок обох вікових груп досить часто наявна екстрагенітальна патологія, причому у жінок старшої вікової категорії підвищена частота серцево-судинної захворюваності, патології травного тракту з відповідним переважанням частоти холецистектомій, а також перевагою частоти ендокринної патології та захворювань опорно-рухової системи. В процесі аналізу антропометричних показників було виявлено, що у пацієнток обох груп однаково часто були надмірна маса тіла та ожиріння..

Пацієнткам обох груп спостереження крім стандартних клінічних досліджень виконували УЗД органів малого таза – трансвагінальну ехографію з використанням мультичастотного трансвагінального трансдюсера з частотою 4–7,5 МГц у режимі енергетичного доплера. Ехографічну оцінку ендометрія здійснювали за критеріями ІЕТА, згідно з якими маркерами для діагностики патологічних змін ендометрія були: товщина ендометрія більше ніж 4 мм та/або наявність в порожнині матки рідини; гіпо- та/або ехонегативних структур розміром від 3 мм; круглих та/або овальних структур із середньою або підвищеною ехогенністю більше 5 мм. За результатами УЗД органів малого таза у двовимірному режимі зміни порожнини матки виявлено у 137 (17,12%) обстежених, зокрема у 114 (14,25%) пацієнток діагностовано УЗД-зміни ендометрія та у 23 (2,87%) жінок виявлено рідину в порожнині матки. Зміни ендометрія виявлені у 61

(14,6%) пацієнтки I групи та у 53 (13,9%) – II. Серозометра діагностована відповідно у 9 (2,1%) та у 14 (3,6%).

Жінкам з виявленими змінами ендометрія та серозометрою здійснювали тривимірну ехографію з функцією енергетичного доплера на апараті Voluson 8 BT15 та визначали тривимірні доплерометричні індекси і об'єм ендометрія.

Після проведеного комплексного УЗД цим пацієнткам проводили гістерорезектоскопію або пайпель-біопсію з подальшою морфологічною оцінкою відібраного матеріалу.

На основі результатів морфологічного дослідження ендометрія було здійснено розподіл обстежених жінок на групи:

- в I увійшли 83 жінки з ПЕ;
- в II – 8 жінок з гіперплазією ендометрія без атипії;
- в III – 7 жінок з гіперплазією ендометрія з атипією;
- в IV – 12 жінок з кістозною атрофією та синехіями в порожнині матки;
- в V – 22 жінки з атрофічним ендометрієм на тлі серозометри;
- в VI (контрольну) – 30 жінок з атрофічним ендометрієм.

Враховуючи відсутність суттєвих морфологічних, клініко-лабораторних та ультразвукових відмінностей у жінок різних вікових груп, подальше дослідження було продовжене без розподілу на вікові групи.

В досліджених групах проводили ретроспективний аналіз УЗД-характеристик ендометрія, порівняння морфологічних результатів з попередніми висновками УЗД окремо для двовимірного та тривимірного режимів, а також оцінювали інформативність УЗД-методик у виявленні патології ендометрія в період постменопаузи. Крім того, ретроспективно, залежно від морфологічного варіанта гіперпроліферативної патології ендометрія, визначали стан соматичного здоров'я та аналізували гормональний гомеостаз.

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

РОЗДІЛ 4

УЛЬТРАЗВУКОВІ ОСОБЛИВОСТІ

ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ В

ПОСТМЕНОПАУЗИ

4.1. Аналіз ультразвукових характеристик гіперпроліферативних захворювань за критеріями ІЕТА та в їх комбінації з тривимірними доплерометричними індексами і об'ємом ендометрія

Відомо, що двовимірне ультразвукове сканування є найпоширенішим та широковживаним скринінговим методом діагностики патології ендометрія, однак поява нових тривимірних методик дозволила розширити можливості ехографії. Особливістю 3D-реконструкції є можливість оцінки даних ендометрія, отриманих в трьох площинах в реальному часі, що дозволяє більш детально оцінити форму порожнини матки, визначити наявність деформацій її порожнини, чіткість, контурів, а також покращити просторове сприйняття анатомо-топографічних особливостей між міо- та ендометрієм. Крім того, застосування додаткових можливостей 3D-доплеметрії – індексу васкуляризації, індексу кровотоку, їхнє відношення та об'єму ендометрія дає можливість краще здійснити диференційну діагностику доброякісної та злоякісної патології ендометрія.

Ретроспективний аналіз результатів УЗД органів малого таза у двовимірному режимі продемонстрував певні відмінності в досліджуваних групах (табл. 4.1). Згідно з результатами УЗД-оцінки ендометрія за критеріями ІЕТА було виявлено, що товщина ендометрія більше 4 мм визначена у 80 (96,4%) пацієнток I групи, у 7 (78,5%) – II та в усіх 7 (100%) жінок III групи, що було достовірно більше порівняно з показником у V і VI групах, в яких збільшення товщини ендометрія більше 4 мм не було виявлено ($p_{1-3,1-4,2-3, 2-4} < 0,05$). Звертає на себе увагу, що в IV групі частота діагностики товщини ендометрія вище 4 мм становила 50%, що було менше, ніж у I групі,

однак більше порівняно з показником у V і VI групах, але по відношенню до II та III груп статистичної відмінності не виявлено. Зазначимо, 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.

Встановлено, що товщина ендометрія статистично не мала відмінності в I, II і III групах, в яких середні значення відповідно становили $9,2 \pm 1,13$, $11,8 \pm 3,25$ і $13,6 \pm 3,22$ мм, але були вищими порівняно з показниками в V ($2,3 \pm 1,64$ мм) і VI ($2,1 \pm 1,15$ мм) групах ($p_{1-4,1-5,2-4,2-5,3-4,3-5} < 0,05$) (табл. 4.2). Середнє значення товщини ендометрія в IV групі було $5,4 \pm 1,69$ мм, що не відрізнялося від показників у I, II, V, VI групах, але було менше, ніж середній показник у III групі. При порівнянні ехогенності ендометрія встановлено, що у всіх групах дослідження вона була переважно підвищеною без достовірної відмінності в групах дослідження. Так, у I групі частота гіперехогенного ендометрія була 86,7%, гіпоехогенного – 2,4%, ізоехогенного – 10,9%. У II групі розподіл виявлених особливостей ехогенності ендометрія мав такий розподіл: в 62,5% випадків ендометрій був гіперехогенним, в 25% – гіпоехогенним та в 12,5% – ізоехогенним. У III групі частота гіперехогенного ендометрія була 57,1%, гіпоехогенного – 28,6%, ізоехогенного – 14,3%. У IV групі гіперехогенний ендометрій був у 7 (58,3%) пацієток, гіпоехогенний – в 1 (8,3%), ізоехогенний – у 4 (33,3%). У V групі – відповідно у 19 (86,5%), в 1 (4,5%) та у 2 (9%). У VI, контрольній, групі гіперехогенний ендометрій було виявлено у 21 (70%), гіпоехогенний – у 2 (6,7%) та ізоехогенний – у 7 (23,3%) пацієток. За даними аналізу особливостей структури ендометрія було встановлено, що у I, II, III та IV групах достовірно частіше порівняно з V та VI групами структура ендометрія була гетерогенною. Так, у I групі її частота становила 74,7%, у II – 75%, у III – 85,7%, у IV – 91,7%, тоді як в V групі – лише 4,5%, а в VI групі пацієток з гетерогенним ендометрієм не виявлено ($p_{1-5,1-6,2-5,2-6,3-5,3-6,4-5,4-6} < 0,05$).

Обов'язковим критерієм для оцінки ендометрія за критеріями ІЕТА є визначення наявності кістозного компонента в його структурі. Слід зазначити, що в V групі кістозні включення були відсутніми у 21 (95,4%) випадку, а в VI групі кістозний компонент взагалі не було виявлено. У I групі кістозний компонент був відсутній у 16 (19,3%) пацієток, а в II та III групах – відповідно у 12,5 та 14,3% ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$). При цьому в I групі контур кістозних включень був рівним у 65 (78,3%) жінок, у 2 (2,4%) – із зазубреннями, що не відрізнялось від показників у II та III групах, в яких кістозний компонент був з рівним контуром відповідно у 75 та 57,1% пацієток, а із зазубреннями – у 12,5 та 28,6%. Зазначимо, що в IV групі у всіх випадках кістозний компонент мав рівні контури.

При порівнянні особливостей зовнішнього контуру ендометрія в групах дослідження статистично значущих відмінностей не виявлено. У всіх пацієток досліджуваних груп зовнішній контур ендометрія був переважно рівним та однорідним (див. табл. 4.1).

Результати оцінювання лінії зімкнення ендометрія в досліджуваних групах досить відрізнялись (див. табл. 4.1): у 89,1% пацієток I групи вона була перерваною, що було достовірно більше порівняно з показником у II групі, в якій він становив 12,5%, в IV, де її частота була 41,6%, а також з III, V та VI групами, де перервану лінію зімкнення взагалі не діагностували ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5,1-6} < 0,05$).

Таблиця 4.1

**Розподіл обстежених жінок за ехографічними особливостями ендометрія
згідно до критеріїв ІЕТА, абс. ч. (%)**

Ехографічний критерій		I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
Товщина М-еха >4 мм	Так	80 (96,4)	7 (78,5)	7 (100)	6 (50) ^a	0	0
	Ні	3 (3,6)	1 (12,5)	0	6 (50) ^a	22(100) ^{a,b,c,d}	30(100) ^{a,b,c,d}
Ехогенність	Гіперехогенна	72(86,7)	5(62,5)	4(57,1)	7(58,3)	19(86,5)	21(70)
	Гіпоехогенна	2 (2,4)	2 (25)	2 (28,6)	1 (8,3)	1 (4,5)	2(6,7)
	Ізоехогенна	9 (10,9)	1(12,5)	1(14,3)	4 (33,3)	2 (9)	7(23,3)
Структура	Гомогенна	21(25,3)	2 (25)	1(14,3)	1 (8,3)	21 (95,5) ^{a,b,c,d}	30(100) ^{a,b,c,d}
	Гетерогена	62(74,7)	6 (75)	6(85,7)	11(91,7)	1 (4,5) ^{a,b,c,d}	0
Кістозний компонент	З рівним контуром	65(78,3)	6 (75)	4(57,1)	8 (66,7)	1 (4,5)	0
	Із зазубреним контуром	2 (2,4)	1(12,5)	1(14,3)	0	0	0
	Відсутній	16(19,3)	1(12,5)	2(28,6)	4 (33,3)	21 (95,4) ^{a,b,c,d}	30(100) ^{a,b,c,d}

Продовження таблиці 4.1

Межі ендометрія	Рівні	80 (96,4)	7 (87,5)	6 (85,7)	8 (66,7)	22(100)	30(100)
	Нерівні	3 (3,61)	1 (12,5)	1 (14,3)	1 (33,3)	0	0
	Гомогені	81 (97,6)	7 (87,5)	6 (85,7)	12 (100)	21(95,5)	29(96,6)
	Гетерогені	2 (2,4)	1 (12,5)	1 (14,3)	0	1(4,5)	1(3,4) ^B
Лінія зімкнення	Рівна	1 (1,2)	2 (25)	2 (28,6)	1 (8,3)	0	30(100) ^{a,B}
	Нерівна	3 (3,6)	3 (37,5)	3 (42,8)	2 (16,6)	0	30(100)
	Перервана	74 (89,1)	1 (12,5) ^a	0	5 (41,6) ^a	0	0
	Невизначена	1 (1,2)	1 (12,5)	1 (14,3)	2 (16,6)	0	0
	Відсутня	4 (4,8)	1 (12,5)	1 (14,3)	2 (16,6)	22(100) ^{a,b,c,d,e}	0

Примітки:

- ^a – різниця достовірна відносно показника в I групі ($p < 0,05$);
^b – різниця достовірна відносно показника II в групі ($p < 0,05$);
^c – різниця достовірна відносно показника в III групі ($p < 0,05$);
^d – різниця достовірна відносно показника в IV групі ($p < 0,05$);
^e – різниця достовірна відносно показника в V групі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2

**Середні значення товщини ендометрія
у пацієток обстежених груп, $M \pm m$**

Показник	Група дослідження					
	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
Товщина ендометрія, мм	9,2 ±1,13	11,8 ±3,25	13,6 ±3,22	5,4 ±1,69 ^c	2,3 ±1,64 ^{a,b,c}	2,1 ±1,15 ^{a,b,c}

Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника в I групі ($p < 0,05$);
^b – різниця достовірна щодо показника в II групі ($p < 0,05$);
^c – різниця достовірна щодо показника в III групі ($p < 0,05$).

Згідно з даними аналізу доплерометричних показників у групах дослідження було відзначено, що у 80 (96,4%) пацієток I групи був мінімальний кровотік, що перевищувало показники у II та III групах дослідження, в яких їхня частота становила відповідно 12,5 та 14,3% ($p_{1-2,1-3} < 0,05$) (табл. 4.3). Відповідно помірний та значний кровотік у II та III групах дослідження було виявлено частіше порівняно з показником у I групі (лише в 1 (1,2%) пацієтки), тоді як в II групі помірний кровотік діагностували у 6 (75%), в III – у 5 (71,4%) ($p_{1-2,1-3} < 0,05$). Кровотік значного ступеня було визначено лише у представниць II та III груп дослідження, а саме у 12,5% – II групи та у 14,3% – III, тоді як в I групі значний кровотік був відсутнім. Слід зазначити, що в IV, V, VI групах дослідження локуси енергетичного доплера були відсутні, що означало відсутність васкуляризації атрофічного ендометрія. При цьому середнє значення кровотоку в I групі було $2,1 \pm 0,24$, у II – $2,88 \pm 0,12$ та у III – $3,1 \pm 0,42$ бала.

Таблиця 4.3

Картина енергетичного доплера в групах дослідження, абс. ч. (%)

Показник	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
Вісутність потоку кольорових сигналів (1 бал)	2 (2,4)	0	0	12 (100) ^{a,b,c}	22 (100) ^{a,b,c}	30(100) ^{a,b,c}
Мінімальний кровотік (2 бали)	80 (96,4)	1 (12,5) ^a	1 (14,3) ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a
Помірний кровотік (3 бали)	1 (1,2)	6 (75) ^a	5 (71,4) ^a	0 ^{b,c}	0 ^{b,c}	0 ^{b,c}
Значний кровотік (4 бали)	0	1 (12,5)	1 (14,3)	0	0	0

Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника в I групі ($p < 0,05$);

^b – різниця достовірна щодо показника в II групі ($p < 0,05$);

^c – різниця достовірна щодо показника в III групі ($p < 0,05$).

При детальній оцінці судинного малюнка в групах дослідження (табл. 4.4) було виявлено, що у пацієток I групи переважно було виявлено одну домінують судину без розгалужень (74,7%), що було більше порівняно з II групою дослідження (12,5% випадків), тоді як в III групі даний тип судинного зображення не було діагностовано ($p < 0,05$). Одиначну домінують судину з розгалуженнями було виявлено майже з однаковою частотою в I, II та в III групах відповідно у 20,5, 12,5 та 14,3% випадків, тоді як декілька домінують судин фокусного та мультифокусного походження було достовірно частіше виявлено в II та III групах порівняно з I (див. табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Особливості судинного малюнка у пацієток обстежених груп, абс .ч. (%)

Судинний малюнок	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
Одинична доміантна судина без розгалужень	62 (74,7)	1 (12,5) ^a	0	0	0	0
Одинична доміантна судина з розгалуженнями	17 (20,5)	1 (12,5)	1 (14,3)	0	0	0
Декілька доміантних судин фокусного походження	1 (1,2)	3 (37,5) ^a	3 (42,8) ^a	0	0	0
Декілька доміантних судин мультифокусного походження	1 (1,2)	3 (37,5) ^a	3 (42,8) ^a	0	0	0
Безладно розкидані судини	0	0	0	0	0	0
Нерівномірно розгалуджені судини	0	0	0	0	0	0
Циркулярний кровотік	0	0	0	0	0	0
Відсутній кровотік	2(2,4)	0	0	12 (100) ^{a,b,c}	22 (100) ^{a,b,c}	30 (100%) ^{a,b,c}

Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника в I групі (p<0,05); ^b – різниця достовірна щодо показника в II групі (p<0,05); ^c – різниця достовірна щодо показника в III групі (p<0,05).

Таблиця 4.5

Особливості тривимірних доплерометричних індексів та об'єму ендометрія в групах дослідження, $M \pm m$

Показник	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
VI (%)	2,3±1,1 ^{a,b,c}	3,48±1,2 ^{a,b,c}	5,3±2,1 ^{a,b,c}	0	0	0
FI (0–100)	7,3±2,4 ^{a,b,c}	12,21±3,8 ^{a,b,c}	19±2,3 ^{a,b,c}	0	0	0
VFI (0–100)	0,32±0,12 ^{a,b,c}	0,42±0,01 ^{a,b,c}	0,62±0,012 ^{a,b,c}	0	0	0
Об'єм (см ³)	2,3±0,52	6,8±2,4 ^{a,b,c}	7,4±3,4 ^{a,b,c}	1,6±1,3	1,4±0,87	1,3±0,98

Примітки:

^a – різниця достовірна щодо показника в IV групі;

^b – різниця достовірна щодо показника в V групі;

^c – різниця достовірна щодо показника в VI групі.

При порівняльній оцінці тривимірних доплерометричних індексів у групах дослідження (табл. 4.5) було відзначено, що середні значення VI, FI та VFI в I, II і III групах не мали статистичної відмінності: VI в I групі становив 2,3±1,1%, у II – 3,48±1,2%, у III – 5,3±2,1% ($p > 0,05$); FI – відповідно 7,3±2,4, 12,21±3,8 та 19±2,3 ($p < 0,05$); VFI – відповідно 0,32±0,12, 0,42±0,01 та 0,62±0,012 ($p > 0,05$). Слід зазначити, що як і при оцінці двовимірного енергетичного доплера, так і при тривимірному дослідженні в IV, V та VI групах кровотоку не виявлено.

Аналіз об'єму ендометрія продемонстрував, що в II та III групах дослідження його середнє значення практично не відрізнялось, однак було достовірно вищим порівняно з показником в інших групах (див. табл. 4.5). Також було відмічено, що середні значення об'єму ендометрія не відрізнялись в I та IV, V і VI групах. У II групі даний показник був $6,8 \pm 2,4 \text{ см}^3$, у III – $7,4 \pm 3,4 \text{ см}^3$, тоді як в I групі – $2,3 \pm 0,52 \text{ см}^3$, в IV – $1,6 \pm 1,3 \text{ см}^3$, в V – $1,4 \pm 0,87 \text{ см}^3$, а в VI – $1,3 \pm 0,98 \text{ см}^3$ ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$). Ретроспективний аналіз результатів УЗД продемонстрував, що в I групі ПЕ на фронтальних зрізах мали вигляд круглих або овальних утворень, здебільшого підвищеної, іноді середньої ехогенності. Межею між патологічним утворенням та ендометрієм була зона, ідентична за ехоцильністю до міометрія. Діаметр ПЕ сягав у середньому 1–1,5 см, в окремих випадках – 2,5–3,5 см. В основному ПЕ були одиничними, лише в 6 (7,2%) випадках спостереження діагностовані множинні ПЕ. Ехографічна картина множинних ПЕ мала вигляд сукупності круглих або овальних утворень в зоні розташування М-еха, середньої або підвищеної ехогенності, обмежених між собою і стінками порожнини матки зоною зі зниженим рівнем звукопровідності. У разі маткової кровотечі, яка не супроводжувалась формуванням гематометри, межа між контурами ендометрія і ПЕ на сканограмі визначалася у вигляді акустичної тіні – ехонегативного обідка. В трьох випадках в порожнині матки виявляли рідину (серозометру), яка значно покращувала візуалізацію ПЕ. Ехографічними ознаками ПЕ на тлі серозометри було різке розширення порожнини матки, заповнення її ехонегативним вмістом з підвищеним рівнем звукопровідності, на тлі якого візуалізувались утворення круглої або овальної форми з високим хвильовим імпедансом. Завдяки 3D-реконструкції ендометрія з функцією реконструкції судин значно покращилась діагностики характерної анатомічної ознаки ПЕ судинної ніжки, яка переважно мала деревовидну форму. Звертає увагу, що в 50% випадків змін ендометрія, розцінених при двовимірній ехографії та доплерографії як гіперплазія ендометрія, при 3D-

реконструкції мали чіткі контури та межу з ендометрієм, що дозволило розцінити їх як ознаки ПЕ. Подібна ситуація була при повторному скануванні ендометрія у жінок з попередньо діагностованими синехіями в порожнині матки, у яких при 3D-реконструкції було виявлено чіткі контури та межу з ендометрієм, що дало підставу попередньо оцінювати їх як фіброзний ПЕ. Середні значення VI при ПЕ – $2,3 \pm 1,1\%$, FI – $7,3 \pm 2,4$, VFI – $0,32 \pm 0,12$, об'єм ендометрія – $2,3 \pm 0,52 \text{ см}^3$ (рис. 4.1., а, б)..

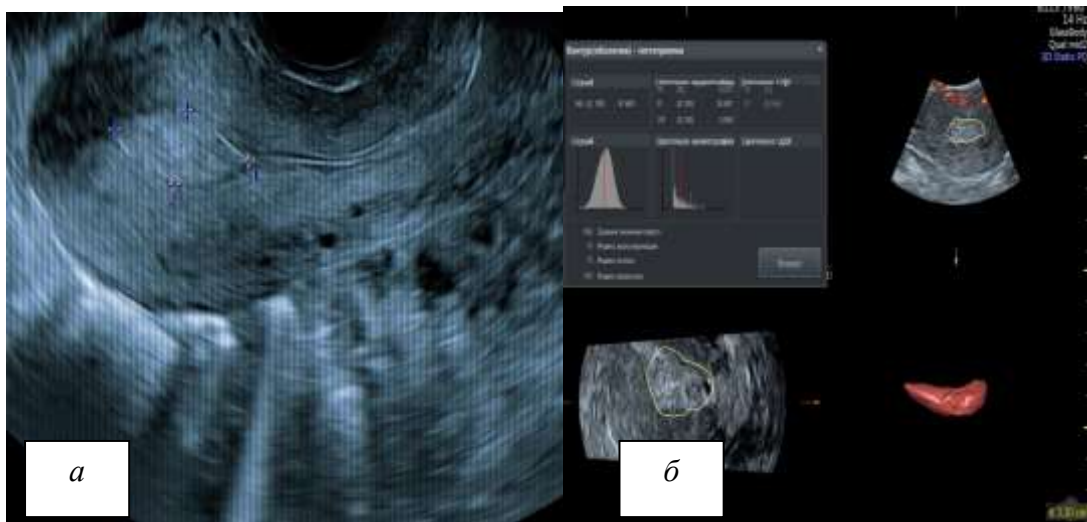


Рис. 4.1. Поліп ендометрія: а) ехографічні ознаки: овальне утворення розміром 14 мм, підвищеної ехогенності, кістозний компонент відсутній; б) тривимірні доплерометричні індекси: VI – 0,217, FI – 28,8, VFI – 0,059, об'єм ендометрія – $3,3 \text{ см}^3$

При ретроспективній оцінці ехографічних ознак у II та III групах ехографічних відмінностей не виявлено. Для гіперплазії ендометрія без атипії, як і з атипією характерними ознаками були: товщина ендометрія більше 4 мм, структура ендометрія переважно гетерогенна, часто з наявністю кістозних включень переважно з рівним контуром, зовнішній контур ендометрія здебільшого чіткий та рівний, лінія зімкнення рівна. А згідно з бальною оцінкою локусів енергетичного доплера картина енергетичного доплера була оцінена в 2 та 3 бали. Середні значення тривимірних доплерометричних індексів та об'єму ендометрія для гіперплазії ендометрія без атипії: VI – $3,48 \pm 1,2\%$, FI – $12,21 \pm 3,8$, VFI – $0,42 \pm 0,01$, об'єм ендометрія –

$6,8 \pm 2,4 \text{ см}^3$. Для гіперплазії з атипією – відповідно $5,3 \pm 2,1\%$, $19 \pm 2,3$, $0,62 \pm 0,012$, $7,4 \pm 3,4 \text{ см}^3$ (рис. 4.2., а, б)..

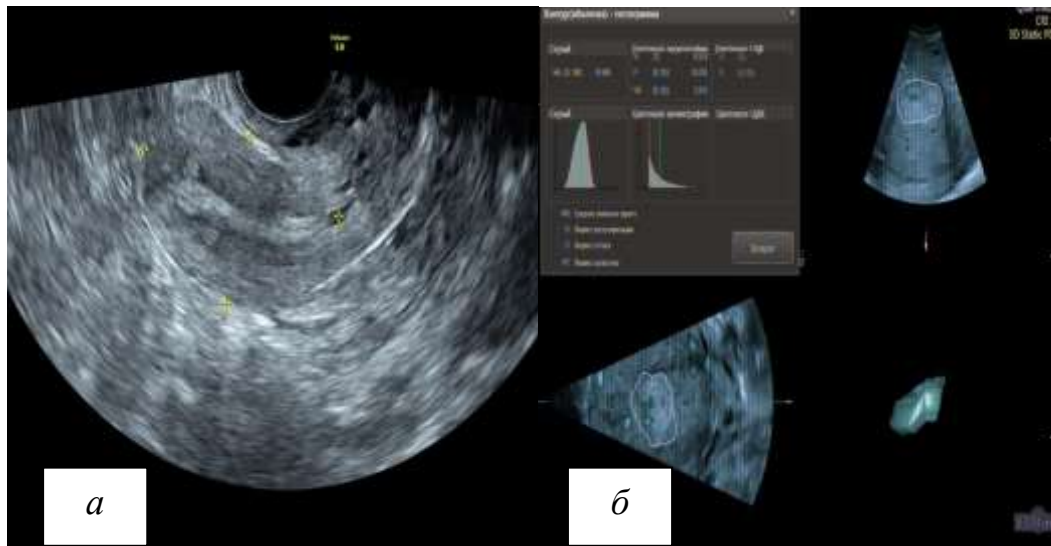


Рис. 4.2. Гіперплазія ендометрія з атипією: а) ехографічні ознаки: товщина ендометрія – 6,6 мм, ехогенність підвищена, ехогомогенний, кістозний компонент відсутній; б) тривимірні доплерометричні індекси: VI – 8,5, FI – 33,05, VFI – 2,8, об’єм ендометрія – 3,33 см^3

В IV групі ехографічними ознаками кістозної атрофії були товщина ендометрія від 4 до 6 мм, структура ендометрія переважно гетерогенна за рахунок дрібних кістозних включень в його структурі з рівним контуром, зовнішній контур ендометрія рівний та чіткий. Для синехій у порожнині матки характерними були значне підвищення ехогенності ендометрія та його неоднорідна структура. Під час тривимірної реконструкції синехії мали вигляд гіпер- або ізоехогенних вертикальних стовпців або тяжів, що «переривали» лінію М-еха ендометрія. В 4 випадках кістозної атрофії ендометрія та в 2 випадках синехій у порожнині матки товщина ендометрія була більше 4 мм. При застосуванні енергетичного доплера в III групі як у двовимірному, так і у тривимірному режимі локуси енергетичного доплера та тривимірні доплерометричні індекси були відсутніми (рис. 4.3., а, б)..



Рис. 4.3. Кістозна атрофія ендометрія: *а*) ехографічні ознаки: товщина – 5,8 мм, підвищена ехогенність, структура ехогетерогенна, кістозний компонент з рівним контуром; *б*) тривимірні доплерометричні індекси: VI – 0, FI – 0, VFI – 0, об’єм ендометрія – 2,2 см³

Пацієнтки V групи (атрофія ендометрія на тлі серозометри) характеризувались розширенням порожнини матки за рахунок анехогенного вмісту до $4,82 \pm 0,12$ мм, ендометрій у них був ехогомогенний без кістозних включень, ендоміометріальна ділянка – чіткою та рівною, лінія замикання – відсутньою, середнє значення об’єму – $1,4 \pm 0,87$ см³, васкуляризація відсутня.

В VI (контрольній) групі характерними ознаками атрофії ендометрія були його товщина менше 4 мм, значення об’єму ендометрія $1,3 \pm 0,98$ см³, відсутність локусів енергетичного доплера та значення тривимірних доплерометричних індексів – не більше 0 (рис. 4.4., *а*, *б*).

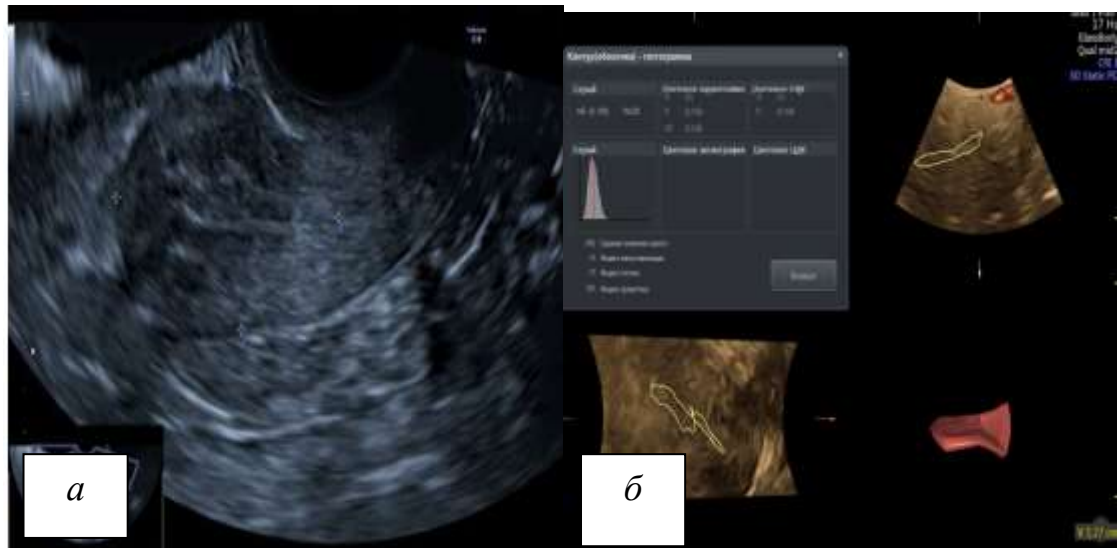


Рис. 4.4. Атрофічний ендомерій: а) ехографічні ознаки: товщина 2,9 мм, підвищена ехогенність, ехогомогенний, кістозний компонент відсутній; б) тривимірні доплерометричні індекси VI – 0, FI – 0, VFI – 0, об’єм ендометрія – 1,27 см³

4.2. Порівняння двовимірного УЗД і його комбінації з тривимірними доплерометричними індексами, об’ємом ендометрія та 3D-реконструкцією у виявленні доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрія

Після отримання результатів морфологічного дослідження зразків ендометрія було виконано співставлення їхніх заключень з попередніми діагнозами за УЗД, за результатами якого було здійснено диференційний аналіз інформативності двовимірного УЗД та комбінації його з тривимірними ультразвуковими методиками. Відповідно до заключень патогістологічних досліджень патологічні зміни ендометрія виявлено в 103 зразках біопсійного матеріалу, серед яких у 98 випадках – доброякісну гіперпроліферативну патологію, в 5 – PE, в решті (64) зразків – патологічних відхилень не було.

За даними УЗД органів малого таза з використанням двовимірної методики доброякісну гіперпроліферативну патологію ендометрія

запідозрили в 94 випадках, з яких лише 83 (88,2%) були морфологічно підтверджені. Відповідно до результатів 3D-реконструкції, тривимірних доплерометричних індексів та об'єму доброякісну гіперпроліферативну патологію ендометрія була запідозрено в 98 випадках і підтверджено морфологічно в 95 зразках біопсійного матеріалу, що становило 96,9% та було достовірно більше, ніж за даними двовимірної методики ($p < 0,05$).

Хибнопозитивний (ХП) результат 2D УЗД було виявлено в 11 випадках (табл. 4.6): 3 випадки синехії та 8 – кістозна атрофія були розцінені як доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія. Хибно-негативний (ХН) результат виявлено в 15 випадках, а саме 10 ПЕ було розцінено як синехії, 5 випадків гіперплазії ендометрія прийнято за атрофію ендометрія кістозного типу. ХП результат комбінації 2D УЗД з тривимірними функціями був виявлений в 3 випадках, а саме – інтерпретація УЗД-ознак кістозної атрофія ендометрія як гіперплазії ендометрію. ХН результат був виявлений у 3 випадках спостереження, а саме внаслідок розцінення 3 атрофічних ПЕ кістозного типу як атрофічного ендометрія кістозного типу.

Таблиця 4.6

Структура ХП та ХН результатів при діагностиці патології ендометрія за даними двовимірного УЗД та його комбінації з тривимірними методиками

Патологія ендометрія (морфологічно)	2D УЗД				Комбінація 2D з 3D УЗД			
	+		-		+		-	
	ІП a	ХП b	ХН c	ІН d	ІП a	ХП b	ХН c	ІН d
Всього 162	83	11	15	53	95	3	3	61

Також було порівнювали інформативність двовимірного та тривимірного УЗД, згідно з яким чутливість УЗД з використанням лише двовимірних методик становила 84%, тоді як комбінація її з 3D-реконструкцією і тривимірним доплерометричним індексами та об'ємом –96%, тобто чутливість методу збільшилась на 12% (табл. 4.7). Специфічність трансвагінального сканування в 2D-режимі в діагностиці патології ендометрія в період постменопаузи становила 82%, тоді як 3D-можливості посилюють специфічність на 13%, склавши 95%. Також суттєві відмінності спостерігали при порівнянні прогностичної цінності позитивного та негативного результатів двовимірної та тривимірної методики – прогностична цінність позитивного результату для двовимірної методики сягла 87%, тоді як для її комбінації з тривимірною методикою – 96%.

Прогностична цінність негативного результату для двовимірної методики становила 88%, а для поєднаного дослідження – 96%. Прогностична цінність негативного результату для двовимірної методики становила 77%, для комбінованого – 95%. Слід зазначити, що застосування 3D-реконструкції, а також тривимірних індексів і об'єму ендометрія підвищують діагностичну ефективність трансвагінального сканування в звичайному двовимірному режимі в 24,2 рази (див. табл. 4.7).

При оцінці інформативності методик УЗД для кожної патології ендометрія окремо (табл. 4.8) встановлено, що чутливість тривимірної методики в діагностиці ПЕ становила 97,5%, специфічність – 97,4%, тоді як чутливість двовимірного сканування – лише 87,9%, а специфічність – 94,5%. Додаткове використання можливостей тривимірного режиму збільшило чутливість діагностики гіперплазії ендометрія на 27,3%, чутливість двовимірному режиму – 66%, тоді як при комбінації з 3D збільшило чутливість до 93,3%.

Таблиця 4.7

Порівняльний аналіз результатів 2D УЗД та його комбінації з 3D у виявленні патології ендометрія

Тест	Формула	2D, %	2D+3D, %
Чутливість методу	$a/(a+c)$	84	96
Специфічність	$d/(b+d)$	82	95
Прогностична цінність позитивного результату	$a/(a+b)$	88	96
Прогностична цінність негативного результату	$d/(c+d)$	77	95
Передтестова вірогідність (розповсюдженість/преваленс)	$(a+c)/(a+b+c+d)$	60	60
Відношення правдоподібності позитивного результату	Чутливість/(1-специфічність)	1,03	1,02
Відношення правдоподібності негативного результату	(1-чутливість)/специфічність	1,01	1
Передтестові шанси	Розповсюдженість/1-розповсюдженість	1,01	1,01
Точність діагностичного методу	$a+d/(a+b+c+d)$	83	96
Відношення шансів (Вш)	ad/bc	26,6	643
Діагностична ефективність, Рази	$Vш2 D +3D/Vш2D$	В 24,2	

Особливу увагу слід звернути на чутливість та специфічність діагностики кістозної атрофії ендометрія, за якої комбінація двовимірного УЗД-сканування з тривимірними методиками чутливість методу дорівнювала 62,5%, специфічність – 98%, при використанні УЗД лише у двовимірному режимі кістозну атрофію ендометрія взагалі не

діагностували. Крім того, високу чутливість продемонструвало додаткове використання тривимірних технологій, особливо 3D-реконструкції, у виявленні синехій у порожнині матки, адже при двовимірному скануванні синехії були виявлені лише в чверті випадків, тоді як при тривимірній – у всіх випадках.

Основним критерієм у визначенні гіперпроліферативних змін ендометрія в період постменопаузи є наявність в ньому васкуляризації. За даними проведеного дослідження стає очевидним, що атрофічний ендометрій, включаючи його кістозну форму, а також синехії в порожнині матки аваскулярні, тоді як при ПЕ та гіперплазії відзначається васкуляризація патологічного процесу.

Аналіз отриманих даних свідчить, що товщина ендометрія не є абсолютним критерієм у визначенні наявності патологічного процесу в ньому. Так, 9,4% гіперпластичних захворювань ендометрія, діагностованих на підставі збільшення товщини ендометрія >4 мм, не підтверджується морфологічно, а в 4% випадків патологію ендометрія виявляють за його товщини <4 мм. Тривимірна ехографія з визначенням доплерометричних індексів і об'єму ендометрія є високоточною в діагностиці патології ендометрія, широке практичне застосування якої на передопераційному етапі дозволить підвищити якість діагностики та сформулювати чіткі критерії для проведення гістероскопії у жінок в період постменопаузи.

Таблиця 4.8

Порівняльний аналіз двовимірного УЗД та його комбінації з тривимірною методикою залежно від морфологічної форми патології

Статистичний показник		Морфологічна форма									
		ПЕ (n=83)		Гіперплазія ендометрія (n=15)		Синехії в порожнині матки (n=4)		Кістозна атрофія (n=8)		Атрофія ендометрія (n=52)	
		2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D	2D	2D+3D
ІП (а)	n	73	81	10	14	1	4	0	5	52	52
ХП (b)	n	2	2	8	1	10	0	5	3	0	0
ХН (с)	n	10	2	5	1	3	0	8	3	0	0
ІН (d)	n	77	76	139	146	148	156	149	150	110	110
Чутливість	%	87,9	97,5	66	93,3	25	100	0	62,5	100	100
Специфічність	%	97,4	97,4	95,8	99	93,6	100	96,7	98	100	100

1) 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 . 2) 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

РОЗДІЛ 5

ГІСТЕРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ В ПЕРІОД

ПОСТМЕНОПАУЗИ

Гістероскопія з подальшою морфологічною оцінкою відібраного матеріалу вважається золотим стандартом діагностики та лікування внутрішньоматкової патології. Її особливість полягає в можливості візуальної оцінки патологічного процесу та відповідно диференційованого вибору тактики оперативного лікування. Згідно з дизайном дослідження гістероскопію було проведено 130 жінкам з виявленими під час УЗД змінами в порожнині матки. Всім пацієнткам VI групи та двом – I групи, у яких виявили важку екстрагенітальну патологію, було виконано забір матеріалу для гістологічного дослідження з допомогою пайпель-біопсії. Протипоказаннями до проведення гістероскопії у зазначених пацієнток були ішемічна хвороба серця зі стабільною стенокардією напруження IV функціонального класу, хронічна ревматична хвороба серця в поєднанні з мітральним стенозом та блокадою прової ніжки пучка Гіса 2 ст., які обумовлювали високий ступінь анестезіологічного ризику.

За даними ретроспективного аналізу основними гістероскопічними характеристиками в I групі дослідження були ніжка (тонка основа) ПЕ та його здатність змінювати форму і розмір при зміні швидкості подачі рідини в порожнину матки. У разі підвищення тиску поліпи сплющувались, їхній діаметр збільшувався, а при його зниженні – витягувались, здійснюючи коливальні рухи. У 76 (91,6%) пацієнток ПЕ були виявлені на тлі атрофічного ендометрія, у 7 (8,4%) – на тлі гіперплазії ендометрія.

Звертає на себе увагу особливість ПЕ у жінок, хворих на цукровий діабет, у яких поліпи візуалізувались на тлі тонкого ендометрія, які відрізнялися від звичайного атрофічного ендометрія значною кількістю петехіальних

крововиливів бурого та коричневого кольору, що при дотику петлею гістероскопа легко кровоточили. Виявлені особливості пояснюються вираженими трофічними змінами та проявом діабетичної ангіопатії у пацієток даної категорії (рис. 5.1., *а*, *б*).

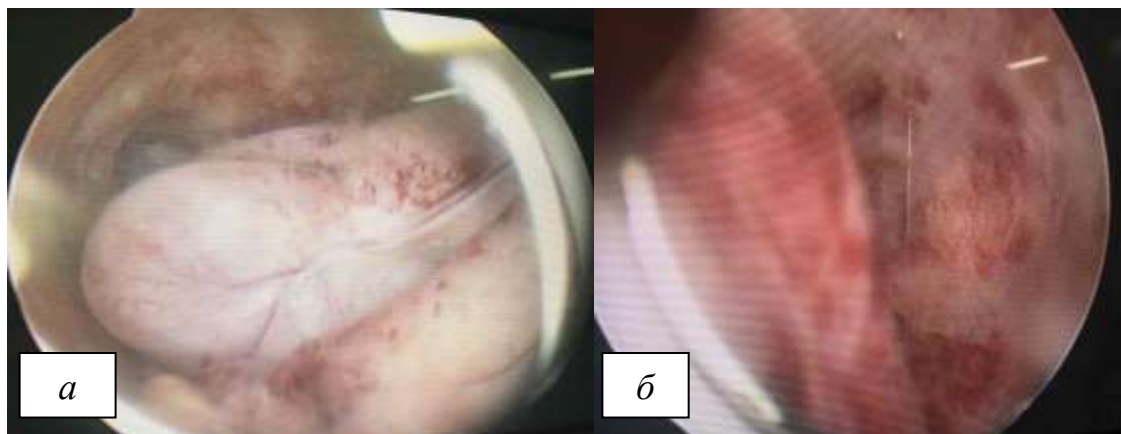


Рис. 5.1. Гістероскопія: (*а*) залозисто-фіброзний ПЕ у жінки без цукрового діабету; (*б*) залозисто-фіброзний ПЕ у хворої на цукровий діабет

У 64 (77,1%) пацієток розмір ПЕ не перевищував 10 мм, у 16 (19,3%) – варіював від 10 до 15 мм, у 3 (3,6%) становив більше 20 мм (рис. 5.2, *а*, *б*).

У 72 (86,7%) жінок ПЕ були поодинокими, в 11 (13,3%) – у кількості 2–3. Слід зазначити, що у 4 (4,8%) пацієток ПЕ поєднувались з мікрополіпами, які візуально виглядали як дрібні (діаметром 1–2 мм) поліпоподібні випинання у порожнині матки. Вважається що мікрополіпи ендометрія є характерною ознакою хронічного ендометриту, на наявність якого вказували також крапчасті крововиливи та гіперемія слизової оболонки. Найчастіше виявляли залозисто-фіброзні ПЕ (74 (89,2%) випадки), які мали переважно видовжену, іноді конусоподібну форму, гладку поверхню блідо-жовтого або сірувато-рожевого забарвлення.



Рис. 5.2. Гістероскопія. Залозисто-фіброзний поліп великого (*a*) та гігантського (*б*) розмірів

Часто на поверхні даного виду поліпа візуалізувались судини у вигляді сітки капілярів. В 3 (3,6%) випадках ПЕ мали овальну форму, гладку рівну поверхню з тонкостінними кістозними виступами на поверхні із прозорим вмістом, які розцінили як залозисто-кістозні ПЕ. Шість (7,2%) ПЕ, які відрізнялись щільною структурою та блідим кольором, були сприйняті як фіброзні поліпи. Слід зазначити, що розбіжностей даних гістероскопії з результатами морфологічного типу ПЕ не виявлено.

Для пацієток II та III груп гістероскопічно характерними були нерівність слизової оболонки та її складчатість (рис. 5.3, *a*, *б*). Складки мали різну висоту, у двох пацієток II групи були візуалізовані випинання поліподібної форми. Візуальної різниці між II та III групами не виявлено.

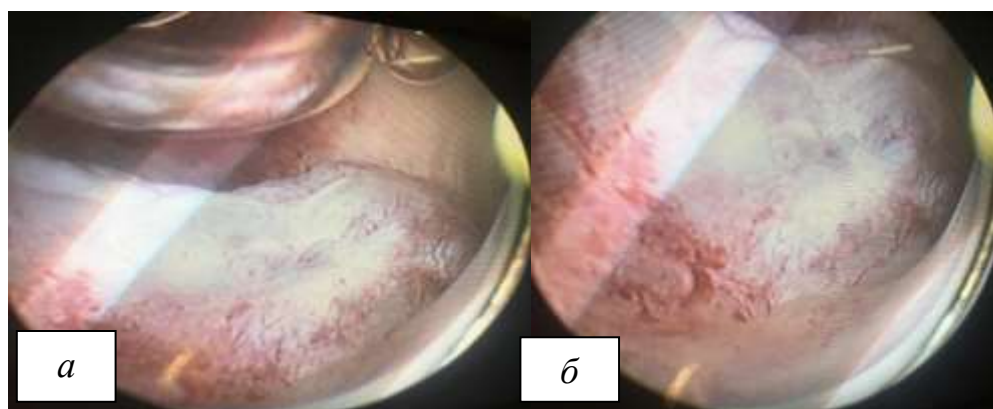


Рис. 5.3 (*a*, *б*) Гістероскопія. Гіперплазія ендометрія

Для IV групи (синехії в порожнині матки) основною візуальною характеристикою були білісуваті безсудинні щільні тяжі, розташовані переважно між боковими стінками, рідше між передньою та задньою стінками (рис 5.4, а). У двох пацієнток вираженість процесу згідно з класифікацією, прийнятою Асоціацією гінекологів-ендоскопістів (1995 р.), відповідала III стадії пошкодження ендометрія, у трьох жінок – II стадії.

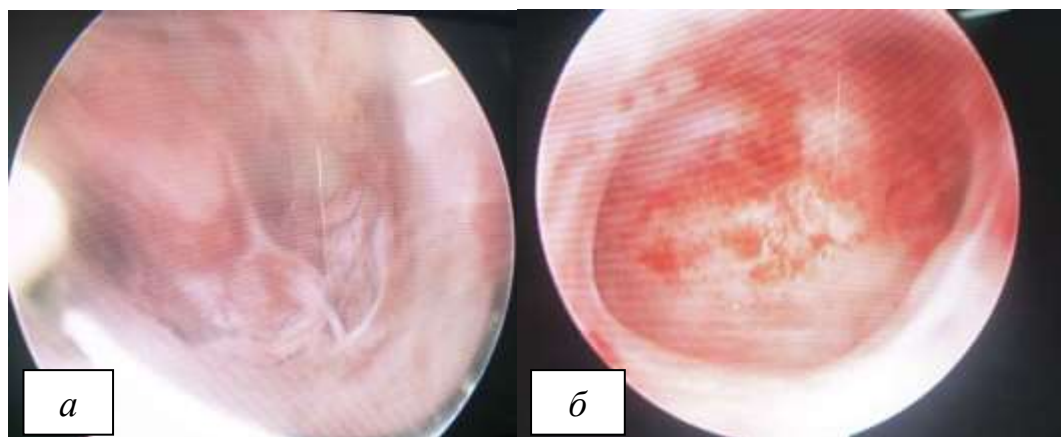


Рис. 5.4. Гістероскопія: а) синехії в порожнині матки, б) атрофічний ендометрій

Атрофічний едометрій виявлено у 29 пацієнток: у 8 (66,6%) – IV групи, що було достовірно менше, ніж у V групі, в якій їхня кількість дорівнювала 22 (100%) ($p < 0,05$). Візуально ендометрій був витонщений, блідо-рожевого кольору, на тлі якого візуалізувались вічка маткових труб (рис. 5.4, б).

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

РОЗДІЛ 6

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ

6.1. Морфологічні особливості ендометрія у жінок досліджених груп

За результатами дослідження в когорті обстежених жінок доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія була діагностована у 98 (12,25 %) випадках (рис.6.1), 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 РЕ, причому у 80 % випадків діагностувався РЕ I типу і 20 % – РЕ II типу.

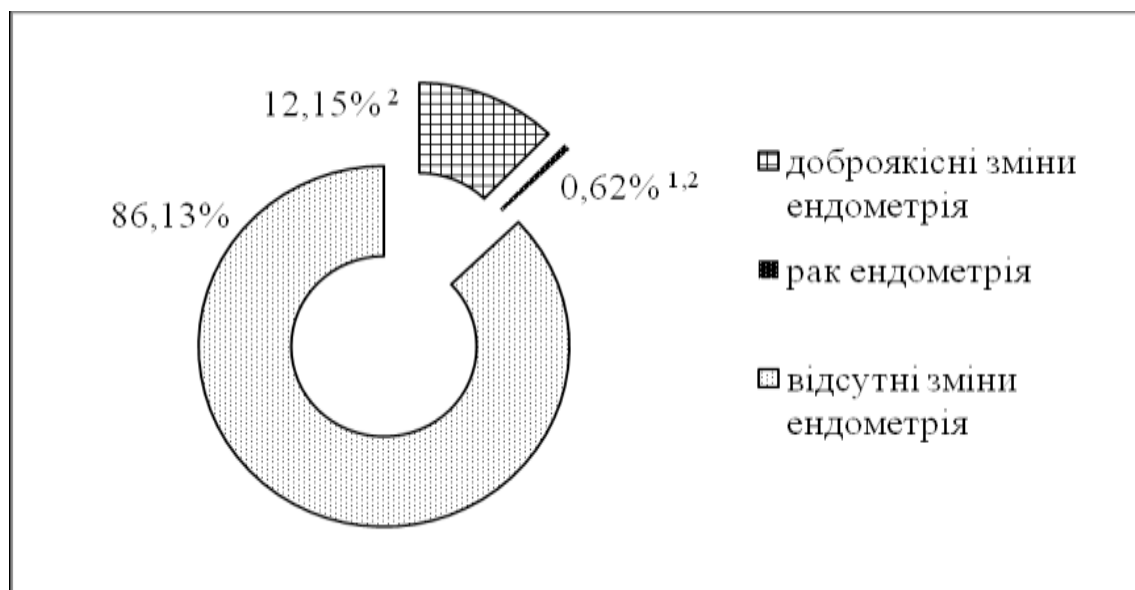


Рис.6.1. Частота виявлення доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія та раку в когорті обстежуваних жінок: ¹ – різниця вірогідна відносно показника доброякісні зміни ендометрія $p < 0,05$; ² – різниця вірогідна відносно показника відсутні зміни ендометрія $p < 0,05$

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 атипичної гіперплазії ендометрія та гіперплазії ендометрія без атипії статистично не відрізнялись і склали відповідно 7,14 % та 8,16 % ($p > 0,05$ рис.6.2)

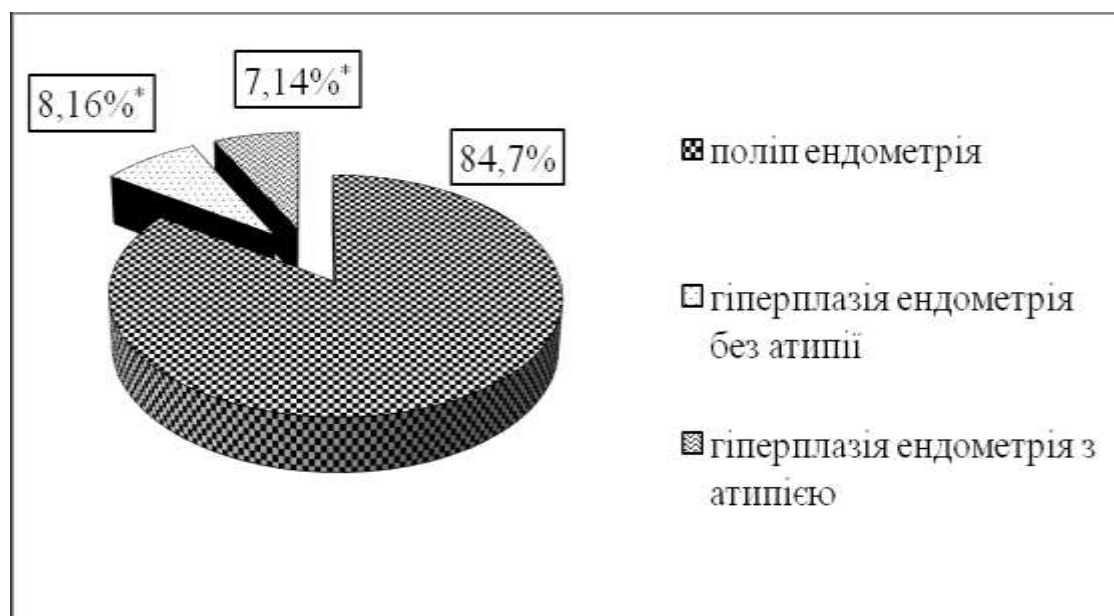


Рис. 6.2. Структура виявлених доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія в когорті обстежуваних жінок: * – різниця вірогідна відносно показника поліп ендометрія $p < 0,05$

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.

В I групі серед морфологічних варіантів ПЕ переважали залозисто-фіброзні поліпи атрофічного типу (59 (71%) спостережень). Даний вид поліпів характеризувався наявністю атрофічних кістозно-розширених залоз, вистланих низьким призматичним епітелієм та щільною фіброзною строєю.

У 24 (29%) пацієток ПЕ були гіперпластичними ($p < 0,05$). Даний морфологічний вид ПЕ характеризувався гіперплазією та проліферативною активністю залоз поліпів.

Для жінок II групи характерними рисами були збільшення залозистих та стромальних елементів, незначне переважання залозистого компонента, рівномірний розподіл в стромі кровоносних судини та відсутність клітинної атипії.

Для пацієток III групи були характерними ознаки ядерної атипії, при оцінці якої виявляли зони ядерної стратифікації, втрату полярності ядер та появу ядерець. В двох випадках на тлі ядерної атипії спостерігали також і цитоплазматичну атипію, яка проявлялась еозинофілією цитоплазми. Крім того, виявлено порушення співвідношення залоз до строми в бік переважання залозистого компонента більше ніж на 55%. Переважно залози були розміщені щільно між собою, лише в деяких ділянках були відокремлені стромою.

В IV групі у 4 (4,12%) жінок були синехії в порожнині матки, у 8 (8,25%) – кістозна атрофія едометрія. Для кістозної атрофії характерними були кістозно розширені залози і сплющений епітелій з відсутністю проліферативної активності, що дало підстави провести диференційну діагностику з простою гіперплазією ендометрія.

В V та VI групах було діагностовано атрофічний ендометрій, який в усіх випадках мав класичний вигляд несекреторних залоз зі сплющеним епітелієм, позбавлених мітотичної активності.

6.2. Особливості рецептивності ендометрія у жінок досліджених груп

З метою покращання діагностики та оптимізації лікувальних заходів гіперпроліферативних процесів в ендометрії, окрім клініко-інструментальних та морфологічних методів було проведено ІГХД з використанням маркерів рецепторів до стероїдних гормонів, маркерів запалення, проліферації та апоптозу.

Для оцінки стану рецепторів стероїдних гормонів в атрофічному ендометрії та при його патологічних змінах було виконано імуногістохімічні

реакції з антитілами до стероїдних рецепторів: ER (тип α) і PR. Експресія стероїдних рецепторів в ендометрії пацієнток досліджуваних груп була визначена в ядрах залоз та в стромі ендометрія. Слід зазначити, що у всіх групах дослідження визначалась нерівномірність експресії ER та PR (рис.6.3.1,2,3,4). Ступінь експресії стероїдних рецепторів варіював від слабкого до помірного, причому в групах атрофії ендометрія ступінь експресії був переважно слабким, тоді як в групах ПЕ та гіперплазії експресія ER і PR була слабкою та помірною. Експресія ER в ядрах залоз зразків ендометрія в I, IV, V і VI групах була переважно відсутньою, тоді як в стромальному компоненті визначалась слабким типом реакції. В зазначених групах відповідно було також меншим середнє значення експресії ER у ядрах залоз порівняно зі стромою. В I групі середнє значення експресії ER в ядрах залоз було $8,02 \pm 1,52\%$, тоді як для стромы – $21,3 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Для IV та V груп середні значення відповідно становили $7,13 \pm 1,52\%$ проти $12,2 \pm 1,23\%$ та $8,25 \pm 1,08\%$ проти $13,4 \pm 2,32$. Аналогічні результати експресії ER були відмічені в VI групі: середній показник ядерної експресії був $8,16 \pm 0,12\%$, тоді як його значення експресії в стромі дорівнювало $11,2 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$). Рівень експресії ER як в ядрах залоз, так і в стромі в II та III групах не відрізнявся: у II групі – $38,3 \pm 1,02\%$ та $33,54 \pm 1,27\%$, у III – $36,5 \pm 1,12\%$ та $34,3 \pm 2,16\%$ ($p > 0,05$). Порівняно з I, IV, V та VI групами середні значення експресії були вищими. Звертає на себе увагу, що середні значення експресії ER стромы в I групі перевищували їхні значення в IV, V та VI групах ($p < 0,05$) (табл. 6.1).

За результатами дослідження щодо експресії PR у групах дослідження було визначено, що в I групі подібно до розподілу експресії ER в атрофічних залозах експресія PR становила $12,33 \pm 1,12$, тоді як в стромі – $33,44 \pm 2,19\%$. У II групі експресія PR в залозах не відрізнялась від такої в стромі – $36,33 \pm 1,58\%$ проти $38,22 \pm 6,31\%$ ($p > 0,05$). Подібна ситуація була в III групі: експресія PR в

ядрах залоз становила $31,43 \pm 1,18\%$ та $32,17 \pm 1,42\%$ у стромі, що було достовірно більше порівняно з відповідними значеннями в I, IV, V і VI групах (табл. 6.1).

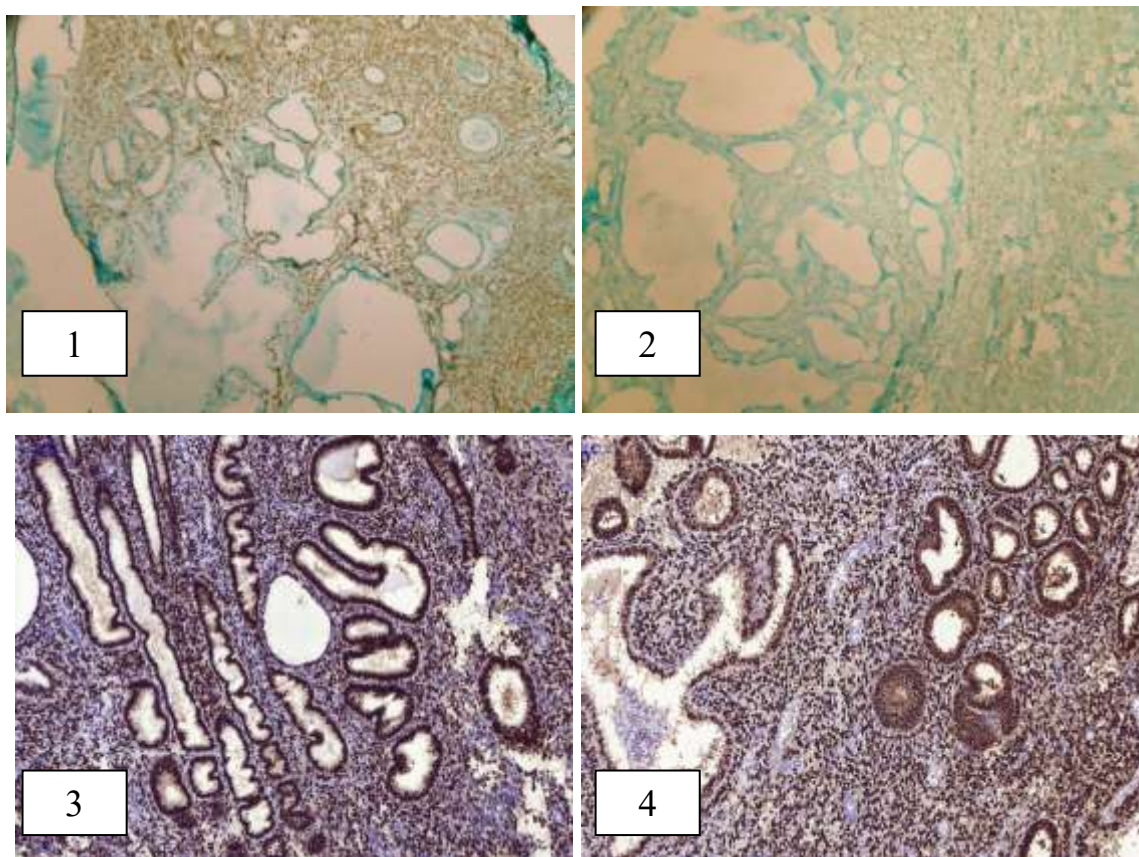


Рис. 6.3. Експресія ER та PR при гіперпроліферативній патології ендометрія:

1. ПЕ. Відсутність та зниження експресії ER в ядрах атрофічного епітелія і збереження експресії ER в стромі. МАТ до ER Мікрофотографія. Зб. 100.

2. ПЕ. Відсутність PR в ядрах атрофічного епітелія та збереження експресії PR в стромі. МАТ до PR. Мікрофотографія. Зб. 100.

3. Гіперплазія ендометрія без атипії. Експресія RE в ядрах гіперплазованого ендометрія. Виразна позитивна реакція визначається у залозах та клітинах стромі.Примітка. Імуногістохімічне забарвлення з використанням. МАТ до ER. Зб. 100.

4. Гіперплазія ендометрія без атипії. Виразна позитивна реакція RP в визначається у залозах та клітинах стромі. МАТ до RP. Мікрофотографія. Зб. 100

Таблиця 6.1

Експресія стероїдних рецепторів у групах дослідження

Показник, %	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
ER залоз	8,02±1,52 ^{b,c}	38,3±1,02 ^a	36,5±1,12 ^a	7,13±1,52 ^{b,c}	8,25±1,08 ^{b,c}	8,16±0,12 ^{b,c}
ER строми	21,3±2,2 ^{b,c,I}	33,54±1,27 ^a	34,3±2,16 ^a	12,2±1,23 ^{a, b,c I}	13,4±2,32 ^{a, b,c I}	11,2±1,14 ^{a, b,c I}
PR залоз	12,33±1,12 ^{b,c}	36,33±1,58	31,43±1,18	13,05±1,16 ^{b,c}	12,31±1,16 ^{b,c}	11,30±2,18 ^{b,c}
PR строми	33,44±2,19 ^I	38,22±6,31	32,17±1,42 ^a	32,43±14,42 ^{c,b,I}	30,43±1,62 ^{c,b,I}	34,13±3,42 ^{c,b,I}

Примітки:

^a – різниця достовірна щодо показника в I групі;

^b – різниця достовірна щодо показника у II групі;

^c – різниця достовірна щодо показника у III групі;

^I – різниця достовірна відносно показника в залозистому компоненті.

6.3. Експресія CD138 та активність COX-2 у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія

CD138 (Синдекан-1) належить до сім'ї синдіканів, які є трансмембранними гепарансульфатними глікопротеїнами. Завдяки своїм гепарансульфатним ланцюгам Синдекан-1 бере участь у фізіологічних та патологічних процесах шляхом регуляції клітинно-клітинної та клітинно-матричної взаємодії, міграції клітин, мікробної інвазії, проліферації, неоваскуляризації. Синдекан-1 експресується епітеліальними та плазматичними клітинами [186,188].

При імуногістохімічній реакції CD138 виявлявся у вигляді забарвлених у коричневий колір ядер епітеліальних клітин залоз або плазматичних клітин.

При аналізі наявності та рівня експресії CD138 у групах дослідження виявлено, що в групі ПЕ (I групі) позитивна реакція визначалася в 4,8% випадків і проявлялася слабкою реакцією при фарбуванні плазматичних клітин, середня кількість яких в групі склала $5,8 \pm 1,93$. У II групі випадків експресії CD138 не було. В III групі позитивна реакція CD138 виявлялась в усіх зразках ендометрія, причому проявлялась лише мембранною реакцією. Щільність експресії CD138 у III групі становила $53 \pm 1,5\%$. Слід зазначити, що в IV, V та VI групах експресії CD138 не виявлено.

COX-2 – це фермент, який в цитоплазматичній мембрані перетворює арахідонову кислоту на простагландин H₂, а згодом – PGE₂, який через певні аутокринні та паракринні шляхи регулює проліферацію клітин, диференціювання та апоптоз. При визначенні ступеня експресії COX-2 в нашому дослідженні було виявлено, що в зразках ендометрія в I, II та III групах експресія була в усіх випадках з відмінністю лише в щільності залозистих та стромальних клітин та ступені її експресії.

Згідно з результатами дослідження в I, II, IV, V і VI групах ступінь експресії COX-2 був слабким (1+), причому визначалась в епітелії залоз та

була відсутньою в стромі, тоді як в II та III групах визначалась як в епітелії залоз, так і в стромі (рис.6.4.1,2,3).

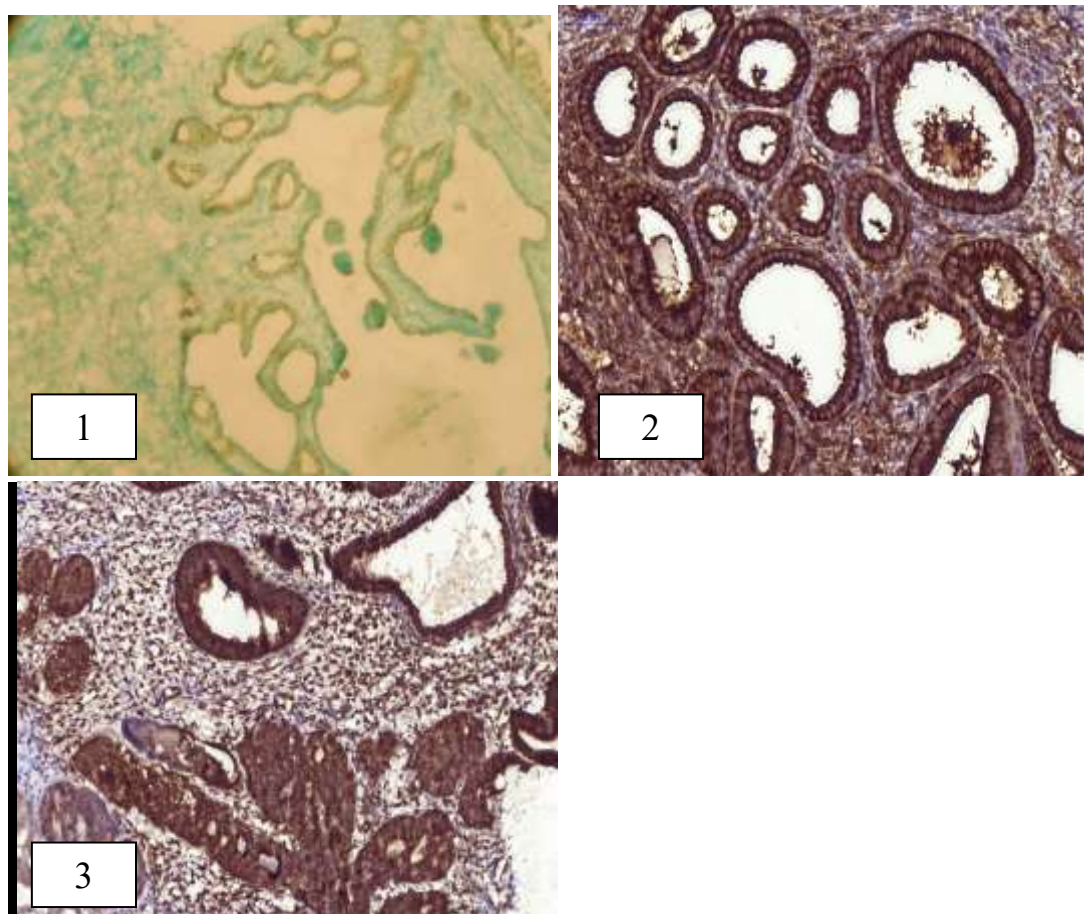


Рис. 6.4. Експресія СОХ-2 при гіперпроліферативній патології ендометрія:

1. ПЕ. Слабка експресія СОХ-2 в цитоплазмі епітелію залоз в вогнищах кістозної атрофії. Мікрофотографія. Зб. 100.
2. Гіперплазія ендометрія без атипії. Помірна експресія СОХ-2 в цитоплазмі гіперплазованих залоз та в стромі. Імуногістохімічне забарвлення з використанням. МАТ до СОХ-2. Зб. 200.
3. Гіперплазія ендометрія з атипією. Помірна експресія СОХ-2 в цитоплазмі атипових залоз та в стромі. МАТ до СОХ-2. Зб. 200.

Середня кількість залоз, що проявляла експресію до СОХ-2 , становила у I групі $63,12 \pm 3,43\%$, що було менше порівняно з показником у II групі, в якій

експресія визначалась у $83,4 \pm 3,26\%$ залозистих клітин ($p < 0,05$). В III групі експресія COX-2 була помірною та визначалась у $87,12 \pm 1,34\%$, що аналогічно з II групою було достовірно більше порівняно з I, IV, V та VI групами, в яких експресія COX-2 була найнижчою і відповідно дорівнювала $13,34 \pm 1,54$, $14,52 \pm 1,65$ та $12,26 \pm 1,82\%$ ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5} < 0,05$). Слід зазначити, що в I групі експресія COX-2 була вищою порівняно з такою в IV, V і VI групах.

6.4. Проліферативна та антиапоптозна активність ендометрія в досліджених групах

Рівень проліферації клітин в ендометрії оцінювали при ІГХД за експресією **Ki-67**, який є найбільш поширеним маркером проліферативної активності та відображає величину проліферативного пулу. Ki-67-позитивні клітини розташовувались в ядрах епітеліальних клітин залоз та в ядрах стромі ендометрія і виявлялись завдяки коричневому забарвленню.

Оцінка проліферативної активності показала, що експресія Ki-67 залоз найвищою була в II та III групах дослідження, склала відповідно $36,12 \pm 3,32\%$ та $37,61 \pm 2,87\%$, що було більшим порівняно з I, IV, V та VI групами, в яких даний показник сягав відповідно $3,12 \pm 1,82\%$, $2,3 \pm 2,13\%$, $2,14 \pm 0,85\%$ та $2,11 \pm 0,76\%$ ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$) (рис 6.5). Порівняно з виразністю експресії Ki-67 в залозах, стромальний компонент характеризувався досить слабкою проліферативною активністю в II та III групах та відсутньою експресії у всіх випадках I, IV, V, IV груп. Проліферативна спроможність стромі II групи склала $5,92 \pm 0,75\%$ та $6,21 \pm 1,12\%$ в III групі (таб.6.2).

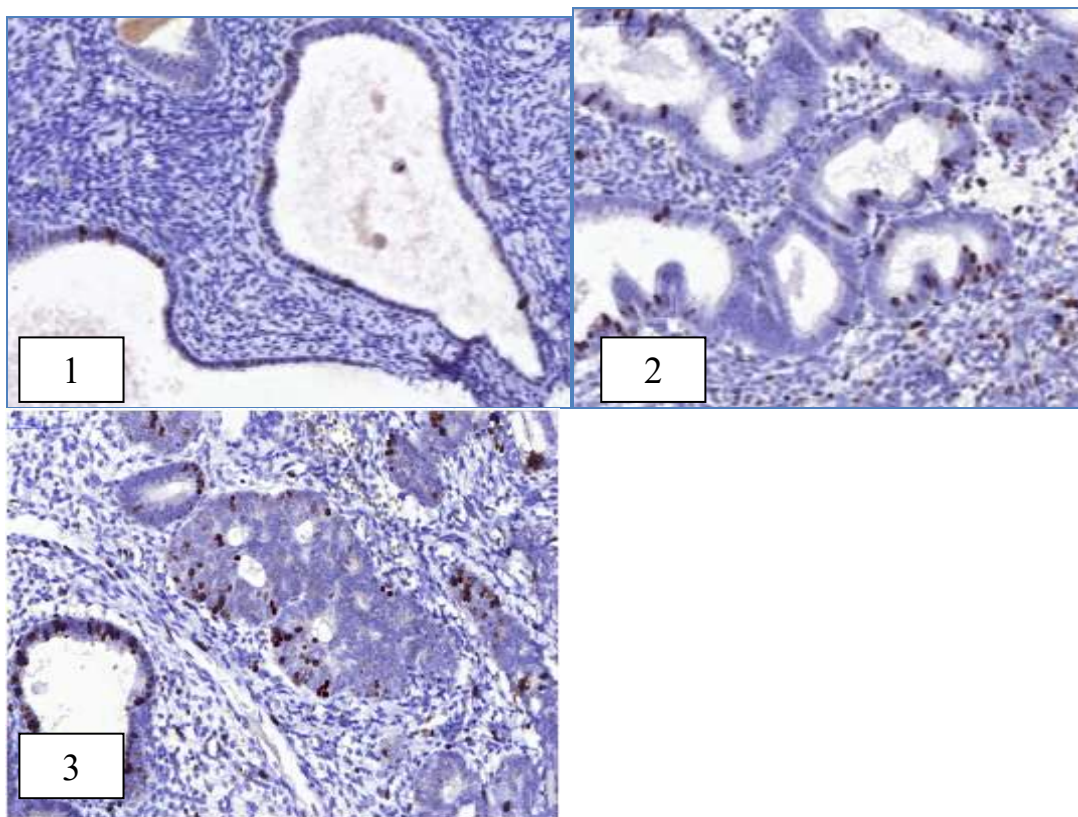


Рис. 6.5. Експресія Кі-67 при гіперпроліферативній патології ендометрія:

1. I група. Експресія Кі-67 ядер епітелію залоз в атрофічному ПЕ. Зб. 200.
2. II група. Експресія Кі-67 ядер епітелію залоз в ядрах залоз та в ядрах строми при гіперплазії ендометрія. Мікрофотографія. Зб. 200.
3. III група. Експресія Кі-67 ядер епітелію залоз при гіперплазії ендометрія у зонах фокальної атипії. Визначається проліферація клітин у ядрах строми та в межах судин. Мікрофотографія. Зб. 200.

У зразках ПЕ, які мали позитивну реакцію CD138 на плазмоцитах, визначалось підвищення мітотичної активності, що підтверджував прямий кореляційний зв'язок між CD138 та Кі-67 ($r=0,83$).

Експресія CD138 в мембранних структурах епітелію і строми, яка була виявлена при гіперплазії ендометрія з атипією, не виявляла залежності з гіперпроліферацією ($r=0,12$).

При оцінці залежності рівня проліферативної активності від експресії стероїдних рецепторів корелятивного зв'язку не виявлено в жодній з груп.

В I групі Ki-67 – ER залоз ($r=0,16$), Ki-67 – PR залоз ($r=0,15$); в II групі Ki-67 – ER стромы ($r=0,13$), Ki67-ER залоз ($r=0,11$), Ki-67 – PR стромы ($r=0,15$), Ki-67 – PR залоз ($r=0,13$); в III групі Ki-67 – ER стромы ($r=0,22$), Ki-67 – ER залоз ($r=0,18$), Ki-67 – PR стромы ($r=0,25$), Ki-67 – PR залоз ($r=0,21$); в IV групі Ki-67 – ER залоз ($r=0,27$), Ki-67 – PR залоз ($r=0,12$); в V групі Ki-67 – ER залоз ($r=0,11$), Ki-67 – PR залоз ($r=0,12$); в VI групі Ki-67– ER залоз ($r=0,17$), Ki-67-PR залоз ($r=0,19$).

В групах дослідження не було також виявлено кореляційного зв'язку між проліферативною активністю та рівнем COX-2. В I групі: Ki67- COX-2 залоз ($r=0,25$); у II групі: Ki-67 – COX-2 стромы ($r=0,31$), Ki-67 – COX-2 залоз ($r=0,35$); в III групі: Ki-67 – COX-2 стромы ($r=0,28$), Ki-67 – COX-2 залоз ($r=0,26$); в IV групі: Ki-67 – COX-2 залоз ($r=0,18$); в V групі: Ki-67 – COX-2 залоз ($r=0,21$); в VI групі Ki -67– COX-2 залоз ($r=0,16$).

Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть, – це фізіологічний процес, який полягає в селективному видаленні клітин та є необхідним для регулювання розмірів тканин та морфогенезу. Апоптоз індукується двома різними сигнальними шляхами: зовнішнім, пов'язаним з втратою рецепторів, і внутрішнім, або мітохондріальним. Сімейство білків *Bcl-2* були визначені як найважливіші компоненти мітохондріального шляху. Члени сімейства *Bcl-2* можуть сприяти або пригнічувати апоптоз, синтезуючи антиапоптичні (тобто *Bcl-2*) або проапоптичні (тобто білки BAX, BAK, BAD та ін.). Ген *Bcl-2*, відповідальний за пригнічення апоптозу, має здатність блокувати широкий спектр апоптичних сигналів. Через циклічність експресії *Bcl-2* протягом менструального циклу було висловлено припущення, що ген *Bcl-2* може бути найбільш гормонозалежним членом сімейства генів *Bcl-2*. Крім того, експресію

Bcl-2 виявляють у великій кількості новоутворень, у тому числі при раку молочної залози, передміхурової залози, щитоподібної залози, що визначає його роль в канцерогенезі.

В когорті пацієток нашого дослідження експресія *Bcl-2* визначалась в залозах та стромі ендометрія (рис.6.6). Результати експресії *Bcl-2* продемонстрували, що рівень антиапоптозної активності в залозах був найвищим в II та III групах дослідження і склав відповідно $86,12 \pm 3,22\%$ та $84,33 \pm 1,19\%$, в I, IV, V та VI групах був нижчим, склав відповідно $23,11 \pm 2,44\%$, $6,05 \pm 2,51\%$, $6,51 \pm 2,12\%$ та $4,53 \pm 2,39\%$ клітин. При оцінці рівня експресії *Bcl-2* стромі ендометрію в групах дослідження було виявлено, що експресія *Bcl-2* в I групі стромального компонента 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 ($p < 0,05$) (табл. 6.2)

За даними кореляційного аналізу між рівнем експресії маркера інгібування апоптозу та експресією стероїдних рецепторів було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між експресією *Bcl-2* і ER в стромі ПЕ, а також в стромі та залозах при гіперплазії ендометрія. В I групі кореляційний зв'язок *Bcl-2* – ER становив для стромі - $r=0,78$ та для залоз - $r=0,25$, у II – *Bcl-2* – ER для стромі та залоз – ($r=0,83$) та ($r=0,79$), в III – для *Bcl-2* – ER в стромі та залозах ($r=0,82$) та ($r=0,85$), в IV *Bcl-2* – ER в стромі та залозах ($r=0,16$) та ($r=0,11$), в V – *Bcl-2* – ER в стромі і залозах ($r=0,15$) та ($r=0,17$), в VI – *Bcl-2* – ER ($r=0,23$) та ($r=0,19$).

Відсутнім був зв'язок між вираженістю маркера інгібування апоптозу та рівнем COX-2. В I групі *Bcl-2* – COX-2 в залозах ($r=0,21$), у II – *Bcl-2* – COX-2 в стромі ($r=0,36$) та ($r=0,29$) в залозах, в III – *Bcl-2* – COX-2 в стромі ($r=0,38$) та

($r=0,31$) в залозах, в IV – *Bcl-2* – COX-2 в залозах ($r=0,21$), в V – *Bcl-2* – COX-2 в залозах ($r=0,22$), в VI – *Bcl-2* – COX-2 в залозах ($r=0,11$).

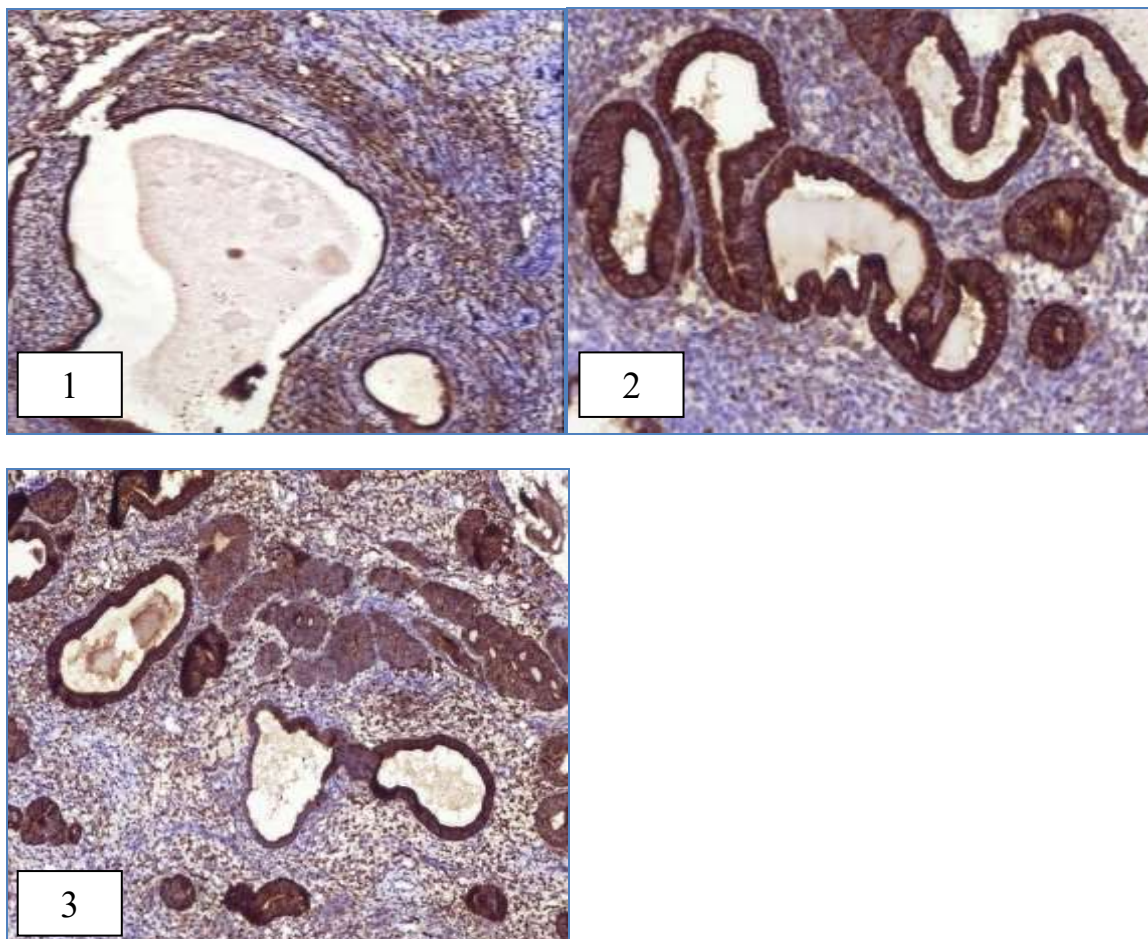


Рис. 6.6. Експресія *Bcl-2* при патологічних станах ендометрія:

1. I група. Експресія *Bcl-2* в епітелії залоз та клітинах строми в ендометрії при ПЕ. Мікрофотографія. Зб. 100.

2. II група. Експресія *Bcl-2* в епітелії залоз та клітинах строми в ендометрії при гіперплазії ендометрія без атипії. Мікрофотографія. Зб. 200.

3. III група. Експресія *Bcl-2* в ендометрії при гіперплазії з атипією. Визначається зниження експресії *Bcl-2* в цитоплазмі клітин в ділянках атипії при гіперплазії ендометрія. Мікрофотографія. Зб. 100.

Таблиця 6.2

Проліферативна та антиапоптозна активність ендометрія в досліджених групах

Показник	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	IV група (n=30)
<i>Bcl-2</i> Залози, %	23,11±2,44 ^{b,c,II}	86,12±3,22	84,33±1,19	6,05±2,51 ^{b,c}	6,51±2,12 ^{a,b,c}	4,53±2,39 ^{a,b,c}
<i>Bcl-2</i> Строма, %	75,12±2,54	74,15±3,54	75,31±1,54	3,18±1,54 ^{a,b,c}	4,22±1,21 ^{a,b,c}	5,31±1,45 ^{a,b,c}
Ki-67 Залози, %	3,12±1,82 ^{b,c,II}	36,12±3,32 ^{II}	37,61±2,87 ^{II}	2,3±2,13 ^{b,c,II}	2,14±0,85 ^{b,c,II}	2,11±0,76 ^{b,c,II}
Ki-67 Строма, %	0	5,92±0,75 ^a	6,2±1,12 ^{a,c}	0	0	0

Примітки: ^a – різниця вірогідна щодо показника в I групі; ^b – різниця вірогідна щодо показника в II групі; ^c – різниця вірогідна щодо показника в III групі; II – різниця вірогідна щодо експресії в стромі відповідної групи.

Так, ґрунтуючись на даних морфологічного та імуногістохімічного досліджень, було встановлено, що у жінок в період постменопаузи в структурі гіперпроліферативних захворювань ендометрія переважають ПЕ.

Морфологічно вони характеризувались кістозною атрофією залоз з відсутністю та зниженням рецептивності ER та PR у їхніх ядрах на тлі збереження рецептивності естрогенових рецепторів у стромі, слабкою та помірною експресією COX-2 в епітелії цитоплазми залоз, відсутністю експресії в стромі, слабкою експресією Ki-67 в ядрах кістозної атрофії залоз та фокусною його відсутністю, помірною експресією *Bcl-2*. в стромі та в залозах. В 4,8% ПЕ визначалась позитивна експресія CD138 плазмоцитів, яка характерна для хронічного ендометриту. Було відзначено закономірність – у зразках ПЕ, які мали позитивну реакцію CD138, була підвищена мітотична активність, що підтверджено позитивним кореляційним зв'язком між CD138 та Ki-67 ($r=0,83$)

Гіперплазія ендометрія без атипії у жінок в постменопаузі імуногістохімічно характеризувалась нерівномірністю експресії рецепторів ER та PR в ядрах епітелію з їхнім зниженням у вогнищах атрофії, що супроводжувалось також слабкою експресією COX-2 в стромі та залозах, відсутністю експресії CD138, нерівномірною та слабкою експресією Ki-67 та помірною експресією *Bcl-2*.

В усіх випадках атипової залозистої гіперплазії ендометрія в ядрах епітелію гіперплазованих залоз була визначена слабка або помірна експресія рецепторів до естрогенів. При цьому в більшості випадків у цитоплазмі епітеліальних залоз відмічалась експресія COX-2. Також при атиповій гіперплазії було виявлено відсутність експресії CD138 на плазмоцитах, однак відзначено мікровогнищеву мембранну і стромальну реакцію. Визначалась слабка експресія Ki-67 та помірна експресія *Bcl-2*. Експресія CD138 в мембранних структурах епітелію не виявляла корелятивної залежності з гіперпроліферацією.

Атрофічний ендометрій в менопаузі незалежно від наявності серозометри та його кістозної структури характеризувався низькою або відсутньою експресією ER та PR, майже у всіх випадках відсутньою експресією

Ki-67, низькою експресією *Bcl-2*. в стромі та залозах, слабкою експресією в залозах та відсутністю в стромі, а також відсутньою експресією CD138.

Слабка експресія Ki-67 та помірна експресія *Bcl-2* в групах гіперпроліферативної патології ендометрія та практична їхня відсутність в групах атрофічного ендометрія визначає ключову роль інгібування апоптозу в розвитку гіперпроліферативних захворювань ендометрія в постменопаузі.

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

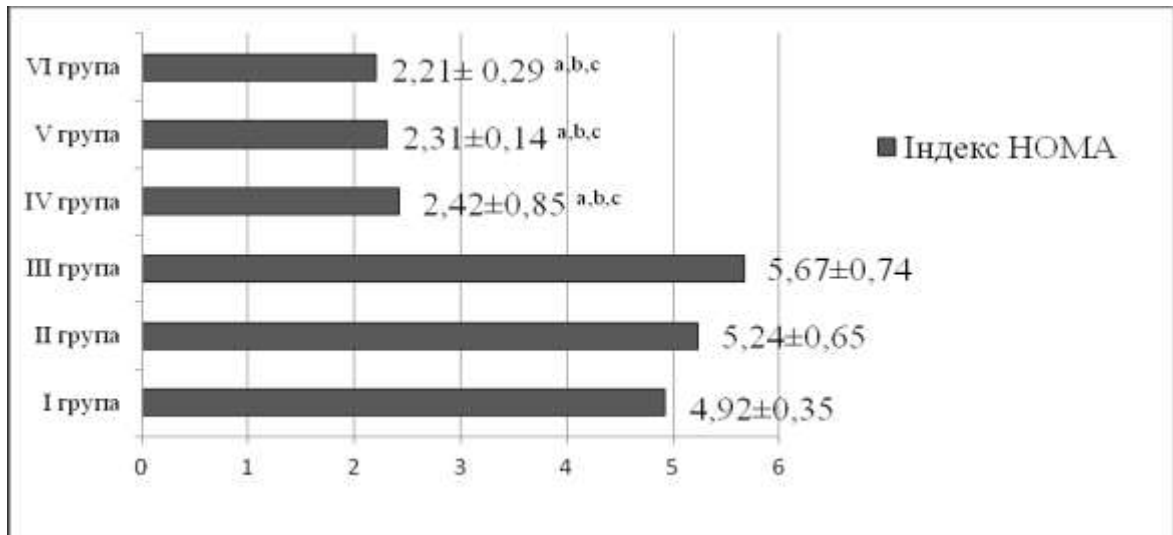
РОЗДІЛ 7

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО ТА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ЖІНОК ДОСЛІДЖЕНИХ ГРУП

7.1. Особливості метаболічного статусу жінок досліджених груп

Відповідно до дизайну дослідження наступним етапом роботи став ретроспективний аналіз таких лабораторних даних: оцінка стану карбогідратного метаболізму, ліпідного спектра крові, тиреоїдного гомеостазу, рівня лептину, естрогену, білку, що зв'язує статеві гормони, 25- гідроксивітаміну D.

Порівнювальна характеристика індексу НОМА у пацієток досліджуваних груп мала такий вигляд: найвищими середні значення були у I, II та III групах, середні показники яких вдвічі перевищували норму і становили в I групі $4,92 \pm 0,35$, у II – $5,24 \pm 0,65$, в III – $5,67 \pm 0,74$ (рис.7.1). Звертає на себе увагу, що суттєвої відмінності між цими групами не було, тоді як у IV, V та VI групах вона виявлена: середні значення індексу НОМА не перевищували норму і становили для IV групи $2,42 \pm 0,85$, для V – $2,31 \pm 0,14$, для VI – $2,21 \pm 0,29$ ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). Відповідно середнє значення показника індексу НОМА серед пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія було більше порівняно з групою контролю – $4,97 \pm 1,02$ проти $2,21 \pm 0,29$ ($p < 0,05$). Підвищення середніх значень індексу НОМА в групах гіперпроліферативних захворювань ендометрія мало відображення у визначенні чисельності жінок з інсулінорезистентністю. Сумарно серед жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія кількість пацієток з інсулінорезистентністю сягала 23,47% проти 6,6% в контрольній групі ($p < 0,05$)



Примітка:

^a – різниця достовірна щодо показника I групи ($p < 0,05$);

^b – різниця достовірна щодо показника II групи ($p < 0,05$);

^c – різниця достовірна щодо показника III групи ($p < 0,05$)

Рис. 7.1. Особливості карбогідратного метаболізму та у обстежуваних жінок

Частота виявленої дисліпідемії у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія становила 64,28% проти 20% в групі контролю ($p < 0,05$). В I групі її частота склала 43,3%, в II групі – 75% та в III – 71,4%, що було достовірно більше порівняно з IV групою (8,3%), V групою (18,8%) та V групою (20%) ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

При аналізі середніх значень рівня загального холестерину було виявлено, що в I групі середній показник був $5,6 \pm 0,10$ ммоль/л та не відрізнявся від такого у II групі, де його середнє значення становило $5,81 \pm 0,11$ ммоль/л, у III ($5,8 \pm 0,09$ ммоль/л) і середнє значення даного показника для пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями було $5,7 \pm 0,13$ ($p > 0,05$). Однак середні значення рівня холестерину для пацієток як з гіперпроліферативною патологією, так і для кожної патології окремо були вищими порівняно з показниками в решті груп та в групі контролю (табл.7.1).

Подібний розподіл було виявлено при оцінці середніх значень ліпопротеїдів низької щільності: перевищення середніх значень в I, II і III групах над такими в IV, V та VI. Слід зазначити, що в усіх групах

дослідження середнє значення ліпопротеїдів низької щільності перевищувало 3 ммоль/л.

При аналізі результатів рівня ліпопротеїдів високої щільності встановлено, що середнє значення показника в досліджуваних групах мало такий вигляд: у I групі – $1,52 \pm 0,02$ ммоль/л, у II – $1,3 \pm 0,23$, у III – $1,34 \pm 0,27$ л, у IV – $1,52 \pm 0,01$, у V – $1,46 \pm 0,21$, у IV – $1,43 \pm 0,42$ ммоль/л.

Порівняльна оцінка середнього рівня тригліцеридів у групах дослідження продемонструвала відмінність середнього показника в II групі порівняно з іншими, адже їхнє середнє значення було вищим за норму, тоді як в інших групах показник був в межах допустимих значень, однак дана різниця була статистично незначуща (див. табл. 7.1)

Таблиця 7.1

Особливості ліпідного спектра крові в обстежених жінок

Група дослідження	Загальний холестерин, ммоль/л	Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	Три гліцериди, ммоль/л
I (n=83)	$5,6 \pm 0,1$	$1,52 \pm 0,02$	$3,63 \pm 0,09^{b,c}$	$1,72 \pm 0,08$
II (n=8)	$5,81 \pm 0,11$	$1,3 \pm 0,23$	$3,74 \pm 0,12^a$	$1,76 \pm 0,1$
III (n=7)	$5,8 \pm 0,09$	$1,34 \pm 0,27$	$3,85 \pm 0,13^a$	$1,82 \pm 0,12$
IV (n=12)	$5,0 \pm 0,18^{a,b,c}$	$1,52 \pm 0,01$	$3,11 \pm 0,12^{a,b,c}$	$1,33 \pm 0,11$
V (n=22)	$5,1 \pm 0,16^{a,b,c}$	$1,46 \pm 0,21$	$3,01 \pm 0,21^{a,b,c}$	$1,5 \pm 0,13$
VI (n=30)	$4,9 \pm 0,13^{a,b,c}$	$1,43 \pm 0,42$	$3,12 \pm 0,18^{a,b,c}$	$1,4 \pm 0,14$

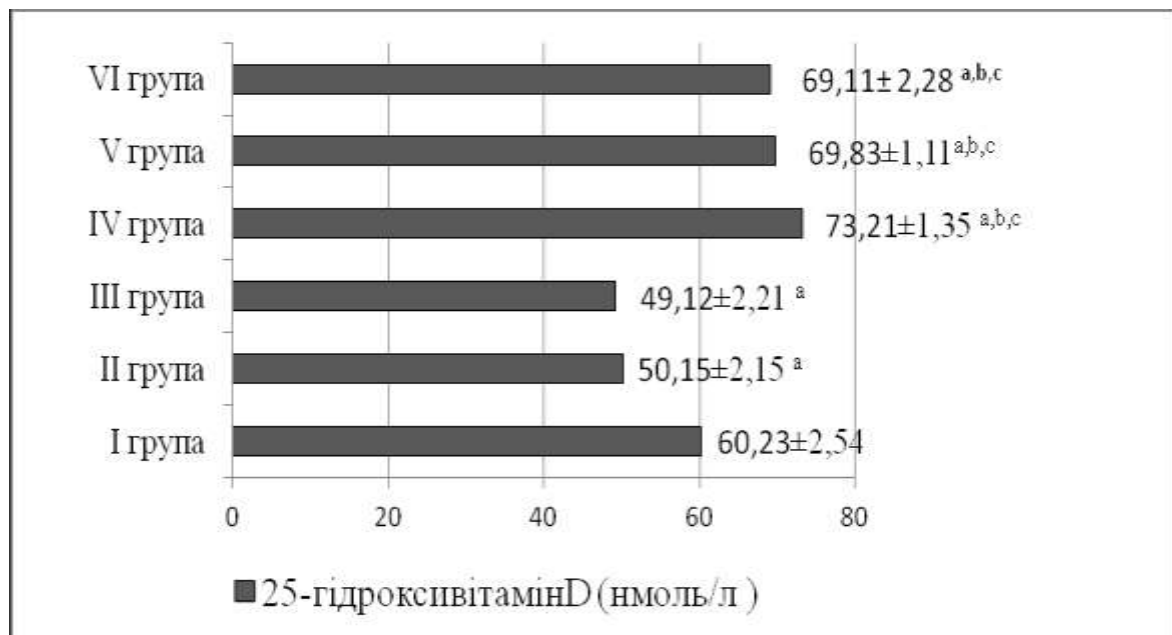
Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника в I групі ($p < 0,05$);

^b – різниця достовірна щодо показника в II групі ($p < 0,05$);

^c – різниця достовірна щодо показника в III групі ($p < 0,05$)

Значення 25-гідроксивітаміну D у групах були нижчими порівняно з нормою у пацієток усіх груп дослідження. Середні значення

25-гідроксिवітаміну D для I групи становили $60,23 \pm 2,54$ нмоль/л та були меншими порівняно з IV групою, в якій даний показник становив $73,21 \pm 1,35$ нмоль/л, в V ($69,83 \pm 1,11$ нмоль/л) та VI ($69,11 \pm 2,28$ нмоль/л), однак був меншим порівняно з таким у II та III групах – відповідно $50,15 \pm 2,15$ та $49,12 \pm 2,21$ нмоль/л ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5,1-6,2-5,2-6,3-5,3-6,4-5,4-6} < 0,05$) (рис. 7.2). Середнє значення для когорти пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями становило $53,3 \pm 2,14$ нмоль/л, що було достовірно менше порівняно з показником в групі контролю ($p < 0,05$).



Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника I групи ($p < 0,05$)

^b – різниця достовірна щодо показника II групи ($p < 0,05$)

^c – різниця достовірна щодо показника III групи ($p < 0,05$)

Рис. 7.2. Особливості рівня 25-гідроксिवітаміну D у обстежених жінок

7.2. Особливості гормонального статусу жінок досліджених груп

Аналіз результатів рівня естрогену в групах дослідження показав, що найвищим він був у представниць I, II та III груп, в яких середнє значення данного показника становило відповідно $114,12 \pm 1,14$, $115,13 \pm 2,13$ та $116,11 \pm 1,25$ пг/мл та було вищим порівняно з нормою та середнім значенням в інших групах: в IV групі – $98,12 \pm 1,26$ пг/мл, в V – $98,16 \pm 1,95$ пг/мл, в VI – $97,11 \pm 1,85$ пг/мл ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$) (табл. 7.2). Відповідно вищим по відношенню до групи контролю було середній рівень естрогену у пацієток

з гіперпроліферативними захворюваннями в цілому – $116,13 \pm 1,56$ пг/мл проти $97,11 \pm 1,85$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 7.2

Особливості гормонального гомеостазу в обстежених жінок

Група	Естрон, пг/мл	СЗГ, нмоль/л	Лептин, нг/мл
I (n=83)	$114,12 \pm 1,14$	$48,81 \pm 2,43$	$12,12 \pm 0,53$
II (n=8)	$115,13 \pm 2,13$	$44,21 \pm 1,76$	$13,17 \pm 1,97$
III (n=7)	$116,11 \pm 1,25$	$32,22 \pm 1,14^{a,b}$	$14,25 \pm 1,87$
IV (n=12)	$98,12 \pm 1,26^{a,b,c}$	$66,13 \pm 1,12^{a,b,c}$	$6,17 \pm 0,87^{a,b,c}$
V (n=22)	$98,16 \pm 1,95^{a,b,c}$	$68,13 \pm 1,53^{a,b,c}$	$6,12 \pm 1,25^{a,b,c}$
VI (n=30)	$97,11 \pm 1,85^{a,b,c}$	$66,21 \pm 1,76^{a,b,c}$	$6,18 \pm 2,87^{a,b,c}$

Примітки: ^a – різниця достовірна щодо показника в I групі ($p < 0,05$);

^b – різниця достовірна щодо показника в II групі ($p < 0,05$);

^c – різниця достовірна щодо показника в III групі ($p < 0,05$).

При оцінці рівня ГЗСГ, було виявлено, що середнє значення у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія становило $42,23 \pm 1,12$ нмоль/л, що було достовірно менше порівняно з показником у групі контролю – $66,21 \pm 1,76$ ($p < 0,05$). Найнижчий його показник був у III групі ($32,22 \pm 1,14$ нмоль/л) і був менше середніх значень в IV, V та VI групах та порівняно з таким у I та II групах (див. табл. 7.2). Відповідно низький рівень білку, що зв'язує статеві гормони, частіше виявляли у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями порівняно з групою контролю – 19,38% проти 3,3% ($p < 0,05$). Причому в III групі частота діагностики низького рівня білку, що зв'язує статеві гормони, була 42,8%, у II – 28,5%, у I – 16,8%, але різниця була статистично незначущою ($p > 0,05$).

Середнє значення рівня лептину також відрізнялось в досліджуваних групах: менші його значення були виявлені в групах атрофії ендометрія, а вищі – в групах ПЕ та гіперплазії ендометрія (див. табл. 7.2). При аналізі середнього значення рівня лептину в когорті гіперпроліферативної патології воно також було вищим порівняно з таким у групі контролю – $13,81 \pm 1,12$ нг/мл проти $6,18 \pm 2,87$ нг/мл ($p < 0,05$). Відповідно вищою була частота діагностики підвищеного рівня лептину – 33,67% проти 3,3% ($p < 0,05$).

Аналіз середнього рівня ТТГ продемонстрував його перевищення в групах гіперпроліферативних захворювань ендометрія. Так, його сумарне середнє значення становило $6,82 \pm 0,12$ ммоль/л проти $1,41 \pm 0,19$ ммоль/л у групі контролю ($p < 0,05$). Середні значення тиреотропного гормону в I групі становили $6,42 \pm 1,14$ ммоль/л, в II – $6,91 \pm 0,21$ ммоль/л, в III – $6,71 \pm 0,16$ ммоль/л, в IV – $2,13 \pm 1,14$ ммоль/л, в V – $1,21 \pm 1,13$ ммоль/л, в VI – $1,41 \pm 0,19$ ммоль/л ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). Також в жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія було визначено достовірно нижчий рівень вільного тироксину порівняно з показником у групі контролю – $0,62 \pm 0,012$ нг/дл проти $1,42 \pm 0,11$ нг/дл. В I групі цей показник становив $0,72 \pm 0,017$ нг/дл, у II – $0,56 \pm 0,015$ нг/дл, у III – $0,58 \pm 0,019$, що було більше порівняно з показником в IV ($1,38 \pm 0,02$), V ($1,35 \pm 0,11$) та VI ($1,42 \pm 0,11$) групах ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). При аналізі рівня трийодтироніну достовірних відмінностей в групах дослідження не виявлено. Його середнє значення в I групі становило $3,15 \pm 2,16$ пг/мл, у II – $2,82 \pm 2,56$ пг/мл, у III – $2,74 \pm 2,31$ пг/мл, в IV – $3,32 \pm 2,41$ пг/мл, в V – $3,41 \pm 2,62$ пг/мл, в VI – $3,21 \pm 2,11$ пг/мл ($p > 0,05$).

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

Отже, за даними аналізу результатів лабораторних методів обстеження виявлено, що в когорті жінок із постменопаузою був досить високий рівень пацієток з дисліпідемією та низьким рівнем вітаміну D. Однак у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія ці зміни були більш вираженими, крім того, у них часто спостерігаються інсулінорезистентність, підвищення рівня естрогену, лептину та ТТГ, а також зниження рівня ГЗСГ, і вільного тироксину.

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.

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ

8.1. Поглиблений аналіз чинників ризику гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи

Враховуючи розподіл пацієнток на групи дослідження залежно від морфологічних характеристик ендометрія, було прийнято рішення провести поглиблений аналіз клініко-анамнестичних даних з подальшим визначенням можливих чинників ризику гіперпроліферативної патології в період постменопаузи та створити прогностичну модель.

При аналізі клінічних ознак патології ендометрія було визначено, що кров'янисті виділення як основна патогномонічна ознака патології ендометрія були у жінок I, II і III груп, тоді як у решти груп симптоматика вагінальної кровотечі була відсутньою. Зазначимо, що в I групі кров'янисті виділення спостерігали у 8 (9,6%) пацієнток, що статистично не відрізнялось від показників у II та III групах, де кров'янисті виділення були відповідно в 1 (12,5%) пацієнтки II групи та в 1 (14,3%) – III.

Середній вік пацієнток I, II, III, IV, V, та VI груп не мав статистично значущої відмінності і становив відповідно $56,22 \pm 2,43$, $57,14 \pm 2,26$, $58,11 \pm 2,93$, $61,22 \pm 2,76$ та $59,13 \pm 3,14$ року. Однак середній вік пацієнток V групи був $66,11 \pm 1,01$ року і перевищував такий у I, II, III, IV та VI групах ($p_{1-2,1-3,1-4,1-5} < 0,05$).

Згідно з даними літератури одними з чинників ризику розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія є ранній початок менархе та пізня менопауза. Щодо середнього віку настання менархе статистично значущої відмінності між групами не виявлено. При аналізі частоти виявлення пацієнток з раннім менархе було відзначено, що в V групі жінок з раннім

менархе не було, тоді як в I, II, III, IV і VI групах були пацієнтки, в яких менструація розпочалась до 11 років, однак різниця між даними групами була статистично незначущою. Частота жінок з раннім менархе в I групі становила 7,2%, у II – 12,5%, у III – 14,3%, у IV – 8,3%, у VI – 6,6%. Не було також виявлено значної різниці в середньому віці початку менархе: в I групі він становив $11,13 \pm 1,12$ років, в IV та в V групах пацієнток з раннім менархе не було, а середній вік менархе становив $11,18 \pm 1,14$ року, в II – $11,21 \pm 1,16$ року, в III – $11,15 \pm 1,19$ року, в IV – $11,14 \pm 1,16$ року, а в V і VI групах – відповідно $12,17 \pm 1,19$ та $13,11 \pm 1,16$ року ($p > 0,05$). Однак для груп з різними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія незалежно від їхнього морфологічного варіанта був характерним пізній початок менопаузи. В контрольній групі його частота була 3,3%, в V і IV групах взагалі не виявлено, тоді як в I, II і III групах його частота становила відповідно 22,9, 50 та 57,1% ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$).

Ще одним з важливих чинників ризику гіперпроліферативної патології вважається безпліддя. Згідно з проведеним нами дослідженням дані про безпліддя в анамнезі були у пацієнток II групи з частотою 37,5%, у III – 14,28% та в I – 8,4%. Причому у пацієнток II та III груп безпліддя було первинним, тоді як серед жінок I групи у 1,2% – первинне, у 7,2% – вторинне. Слід зазначити, що у жінок IV, V та VI груп відомостей про безпліддя в анамнезі не було. Досліджувані групи не відрізнялись за кількістю пологів, середня частота яких була $2,2 \pm 0,9$. Однак при аналізі середньої кількості абортів виявлено, що в I групі їхня кількість була більшою порівняно з показником у IV, V та VI групах і не відрізнялась від нього у II та III групах. Середня кількість абортів в I групі становила $2,72 \pm 0,14$, в IV – $0,6 \pm 0,12$, в V – $1,11 \pm 0,12$, в VI – $1,12 \pm 0,18$ ($p_{1-2,1-3,1-4} < 0,05$). У II групі середня кількість абортів становила $2,31 \pm 0,53$, в III – $2,52 \pm 0,8$.

Аналіз захворювань статеві сфери за даними які анамнезу (табл. 8.1) продемонстрував, що в репродуктивному віці у пацієнток II та III груп частіше були наявні симптоми полікістозу яєчників (затримки менструації,

акне, гірсутизм, надмірна маса тіла) порівняно з показниками у жінок інших груп. Так, симптоми полікістозу яєчників були в анамнезі у 50% жінок II групи, у 42,85% – III, тоді як у пацієток I групи їхня частота сягала 25,3%, в VI – 3,3%, а в IV та V групах симптомів полікістозу яєчників в анамнезі не було ($p_{1-4, 3-4} < 0,05$), ($p_{2-4} = 0,55$). Серед іншої патології статевої сфери досить часто у пацієток досліджуваних груп в анамнезі були лейоміома матки та аденоміоз. Так, частота лейоміоми матки в II групі становила 37,5% та не відрізнялась від такої в I (16,8%) і III групах (28,6%), однак була вищою порівняно з показниками у IV, V та VI групах. При опитуванні пацієток щодо наявності в анамнезі симптомів аденоміозу (болісних, рясних менструацій) дані симптоми відмічали 62,5% жінок II групи, що було достовірно більше порівняно з показником у групі контролю, в якій дані симптоми відмічали лише 3,3% пацієток, та з I групою, де симптоми аденоміозу в анамнезі були у 18,1% жінок ($p_{1-3, 2-3} < 0,05$). В IV та V групах даних симптомів в анамнезі взагалі не було. В III групі симптоми аденоміозу в анамнезі виявлено у 57,1% пацієток, що було більше порівняно з VI групою, однак щодо I та II груп різниця була незначущою.

Аналіз частоти запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) у жінок досліджуваних груп продемонстрував підвищення їхньої частоти у I групі порівняно з VI (57,8% проти 33,3%), а також була відмічена тенденція щодо V групи, де частота ЗЗОМТ в анамнезі була 31,7% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} = 0,052$). У II та III групах відповідно у 25 та 42,85% жінок були ЗЗОМТ, однак статистично значущої відмінності між групами не виявлено.

Також у пацієток досліджуваних груп проаналізовано частоту та структуру перенесеної патології ендометрія в анамнезі і проведеного лікування. Результати анамнезу свідчать, що у 18 (21,8%) пацієток I групи в анамнезі були дані про ПЕ, які були хірургічно видалені шляхом кюретажу порожнини матки. Зазначимо, що у 8 (9,3%) пацієток кюретаж виконували декілька разів (від 2 до 4). У 9 (75%) пацієток V групи була гіперплазія ендометрія, у 2 (16,6%) – ПЕ. Хірургічне лікування проведене у 10 (83,3%)

хворих, половині з яких виконували фракційне вишкрібання порожнини матки, а решті – резекцію ендометрія під час гістероскопії. У 2 пацієток Ів підгрупи гіперпластичних захворювань ендометрія в анамнезі не було.

В II групі у 4 (50%) жінок в анамнезі була гіперплазія ендометрія, яким з діагностично-лікувальною метою проводили фракційне вишкрібання порожнини матки. Також про гіперпроліферативну патологію ендометрія в анамнезі, а саме гіперплазію ендометрія без атипії повідомили 2 (28,6%) пацієтки III групи. Діагноз був встановлений за результатами пайпель-біопсії у II та III групах. Одна з пацієток II групи отримувала з лікувальною метою дидрогестерон впродовж 3 міс, решті медикаментозне лікування не призначали. Зазначимо, що у пацієток V та контрольної груп даних про гіперпроліферативну патологію ендометрія в анамнезі не було.

При аналізі частоти та структури екстрагенітальної патології у пацієток досліджуваних груп основна увага була приділена захворюванням, наявність яких може спричиняти розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії, а саме гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, захворювання щитоподібної залози та ожиріння.

Таблиця 8.1

Гінекологічна захворюваність у обстежених жінок, абс. ч., %

Група	Синдром полікітозних яєчників		Лейоміома матки		Аденоміоз		ЗЗОМТ	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
I (n=83)	21	25,3	14	16,8 ^a	15	18,1 ^b	48	57,8 ^a
II (n=8)	4	50 ^a	3	37,5 ^a	5	62,5 ^a	1	25
III (n=7)	3	42,85 ^a	2	28,5 ^a	4	57,1	2	42,85
IV (n=12)	0	0	0	0	0	0	5	41,6
V (n=22)	0	0	0	0	0	0	7	31,7
VI (n=30)	1	3,3	0	0	1	3,3	10	33,3

Примітки: ^a – відносно відповідного показника в VI групі (p<0,05);

^b – відносно відповідного показника в II групі (p<0,05);

На рис. 8.1. наведено частоту зазначених захворювань у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія.



Рис. 8.1. Частота соматичної захворюваності у групах дослідження

Артеріальну гіпертензію достовірно частіше діагностували у жінок з гіперплазією ендометрія без атипії та з атипією порівняно з пацієтками з ПЕ та решти груп. Частота діагностики артеріальної гіпертензії в II та III групах становила відповідно 87,5 та 85,7%, у I групі – 32,5%, в IV – 25%, в V – 22%, в VI – 26,6% ($p_{1-3,1-4,1-5,1-6,2-3,2-4,2-5,2-6} < 0,05$) (табл. 8.3). При аналізі частоти артеріальної гіпертензії в когорті жінок з гіперпроліферативною патологією її частота була 40,81%, що було більше порівняно з показником у групі контролю ($p < 0,05$) (див. рис. 8.1).

При діагностиці ендокринної патології найчастішими захворюваннями були гіпотиреоз та цукровий діабет 2-го типу. Слід зазначити, що частота виявлення гіпотиреозу була найвищою в II та III групах (відповідно 57,1 та 50%) і не відрізнялась від показника в I групі (32,53%), однак була більшою порівняно з V групою, в якій його частота становила 4,5%, та в VI (10%). В IV групі випадків гіпотиреозу не виявлено ($p_{1-4,1-5,2-4,2-5,3-4,3-5} < 0,05$) (табл. 8.2).

Таблиця 8.2

Екстрагенітальна захворюваність у обстежених жінок, абс. ч., %

Група	Артеріальна гіпертензіяхвороба		Цукровий діабет		Гіпотиреоз	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Ia (n=83)	27	32,5 ^{b,c}	11	13,25 ^c	27	32,53
II (n=8)	7	87,5	3	42,8	4	50
III (n=7)	6	85,7	4	57,1	4	57,1
IV (n=12)	3	25 ^{b,c}	0	0	0	
V (n=22)	6	22 ^{b,c}	0	0	1	4,5 ^{a,b,c}
VI (n=30)	8	26,6 ^{b,c}	1	3,3 ^{b,c}	3	10 ^{a,b,c}

Примітки: ^a – відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$); ^b – відносно відповідного показника в II групі ($p < 0,05$); ^c – відносно відповідного показника в III групі ($p < 0,05$).

Зовсім інший вигляд мала порівняльна характеристика частоти діагностики цукрового діабету 2-го типу, який було виявлено у пацієток I, II, III і VI груп та не було виявлено в IV і V групах. Частота цукрового діабету 2-го типу: в II групі – 42,8%, в III – 57,1%, тоді як в I – лише 13,25% та в VI – 3,3% ($p_{1-4,2-4,2-3} < 0,05$) (табл. 8.3). Зазначимо, що частота цукрового діабету 2-го типу у пацієток з гіперпроліферативною патологією ендометрія становила 18,36%, що було достовірно більше порівняно з показником у групі контролю (див. рис. 8.1).

Як відомо, ожиріння є одним з основних епігенетичних чинників розвитку гіперпластичних захворювань та PE. Саме тому було прийнято рішення провести порівняльний аналіз наявності надмірної маси тіла та ожиріння у жінок досліджуваних груп.

Зідно з отриманими результатами встановлено, що частота жінок з надмірною масою тіла була досить високою в усіх групах дослідження,

середнє значення ІМТ у них було $28,3 \pm 0,5$ кг/м². Однак характеристики в групах дослідження мали достовірну відмінність. Так, у жінок I групи середнє значення ІМТ було $29,8 \pm 0,2$ кг/м², II – $32,7 \pm 0,2$ кг/м², III – $35,8 \pm 0,9$ кг/м², IV – $26,4 \pm 0,4$ кг/м², V – $26,3 \pm 1,5$ кг/м², VI – $26,5 \pm 1,2$ кг/м² ($p <_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$). Слід зазначити, що порівняно з II та III групами у пацієток I групи середнє значення ІМТ було достовірно нижчим.

Відмінності щодо ІМТ нашли своє відображення в подальшому розподілі за частотою ожиріння. ІМТ менше 25 кг/м², яке відповідало нормальній масі тіла, було притаманно 15 (18,1%) жінкам I групи, що статистично не відрізнялось порівняно з показником в IV (41,6%), V (41%) і контрольній (36,7%) групах. У II та III групах пацієтки з нормальною масою тіла були взагалі відсутні.

Ожиріння виявлене у 38,5% пацієток I групи і цей показник був більшим порівняно з таким у V (4,5%) та VI групах (6,6%). У IV групі, в якій частота діагностики ожиріння становила 8,3%, було відмічено тенденцію до перевищення ($p_{1-2,1-3} < 0,05$; $p_{1-4} = 0,053$). В II групі частота ожиріння сягала 75%, в III – 71,4%, що було більше порівняно з показником в IV, V та VI групах ($p_{1-3,1-4,1-5,2-3,2-4,2-5} < 0,05$) (рис. 8.3).



Рис. 8.3. Частота надмірної маси тіла та ожиріння в досліджених групах

Також оцінювали структуру ступеня ожиріння в досліджуваних групах. Звертає увагу, що у представниць IV, V та VI груп ожиріння було першого ступеня, в той час як в I, II та III групах крім ожиріння першого ступеня, частота якого сягала відповідно 33,7, 25 та 14,3%, також діагностували ожиріння другого ступеня (3,6, 50 і 42,8%) (табл. 8.3.).

Таблиця 8.3

Питома вага ступеня ожиріння в групах дослідження

Ступінь ожиріння	I група (n=83)	II група (n=8)	III група (n=7)	IV група (n=12)	V група (n=22)	VI група (n=30)
Перший	28(33,7)	2(25)	1(14,3)	1(8,3)	1(4,5) ^a	2(6,6) ^a
Другий	3(3,6)	4(50) ^a	3(42,8) ^a	0	0	0
Третій	1(1,2)	0	1(14,3)	0	0	0

Примітка: ^a – відносно відповідного показника в I групі ($p < 0,05$).

У II та III групах частота виявлення ожиріння другого ступеня була вищою порівняно з показником у I групі.

Згідно із сучасними уявленнями щодо ризику метаболічних порушень визначено, що важлива роль належить абдомінальному ожирінню, яке може бути діагностовано навіть у жінок з нормальною масою тіла [39]. Такий тип фігури характеризується більшим WHR і має назву «яблуко». За визначенням ВООЗ, абдомінальне ожиріння у жінок характеризується відношенням WHR у ділянці кульшових суглобів зі значенням 0,85 або більше.

В нашому дослідженні був також визначений відсоток жінок з абдомінальним типом ожиріння та виконано порівняння його частоти в досліджуваних групах. WHR $> 0,85$ мм було в 51 (61,4%) пацієнтки I групи, у 7 (87,5%) – II та у 6 (85,7%) – III, що було більше порівняно з IV, V та VI групах, в яких його частота відповідно становила 25, 31,8 та 36,7% ($p_{1-4,1-5,1-6,2-4,2-5,2-6,3-4,3-5,3-6} < 0,05$)

Одним з наслідків важкого ожиріння може бути стеатоз печінки. В нашому дослідженні стеатогепатоз було виявлено у пацієток II (12,5%) та III (42,8%) груп, тоді як в інших групах його не було.

8.2. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія

З метою прогнозування виникнення і своєчасної діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в постменопаузі нами розроблено алгоритм та створено математичну модель прогнозу. Використання математичної моделі з прогнозування дозволить виділити групи ризику жінок в постменопаузі щодо виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія і розробити диференційовані підходи до ведення жінок даної категорії для своєчасної профілактики та призначення індивідуальних схем лікування.

З допомогою методу покрокового дискримінантного аналізу із 47 проаналізованих визначено 13 чинників ризику, що найбільш впливали на виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в період постменопаузи. Виявлені чинники, що найбільшою мірою впливали на виникнення даної патології, та їхня індексація наведені в табл. 8.5.

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування виникнення даної патології обстежено 125 жінок віком від 50 до 60 років, з них 67 пацієток з гіперпроліферативними процесами ендометрія в період постменопаузи (дослідна ретроспективна група) та 58 жінок в період постменопаузи без даної патології ендометрія (контрольна група), див. табл.8.6.

Таблиця 8.5

Чинники ризику та їхня індексація, що найбільшою мірою впливали на виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи

№ з/п	Чинник ризику	Індекс
1	2	3
X ₁	Початок менопаузи: - вік до 50–55 років - вік старше 55 років	1 2
X ₂	Безпліддя в анамнезі - Так - Ні	1 0
X ₃	Наявність гінекологічної патології в анамнезі: - немає - ендометріоз - лейоміома матки - синдром полікістозних яєчників - поєднання декількох патологій	0 1 1 3 4
X ₄	Гіперпроліферативна патологія ендометрія: - відсутня - ПЕ - гіперплазія ендометрія - декілька захворювань	0 1 2 3
X ₅	ЗЗОМТ в анамнезі: - відсутні - вульвовагінальні запальні захворювання - хронічний ендометрит - декілька захворювань	0 1 2 3

Продовження таблиці 8.5

1	2	3
X ₆	Артеріальна гіпертензія: - відсутня - наявна	0 1
X ₇	Захворювання печінки - відсутні - наявні	0 1
X ₈	Цукровий діабет 2-го типу: - так - ні	1 0
X ₉	Ожиріння: - немає - першого ступеня - другого ступеня - третього ступеня	0 1 2 3
X ₁₀	Значення WHR, мм - <0,85 - >0,85	1 2
X ₁₁	Концентрація естрону в сироватці крові, пг/мл - <103 - >103	1 2
X ₁₂	Концентрація лептину в сироватці крові, нг/мл - <11,09 - >11,09	1 2
X ₁₃	Рівень 25-гідроксिवітаміну D, нмоль/л - >75 – норма - 75–50 – недостатність - <50 – дефіцит	1 2 3

З допомогою математичного аналізу визначено такі дискримінантні функції (f1) та (f2):

$$f_1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13} \quad (1)$$

$$f_2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13} \quad (2),$$

де f_1 – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в постменопаузі, а функція f_2 цю ймовірність спростовувала, тобто виникнення даної патології не мало місце. Тому при $f_1 > f_2$ прогнозується можливість виникнення даної патології, при $f_1 < f_2$ подібну можливість вважали малоімовірною. Коефіцієнти для функцій f_1 та для f_2 мають постійні значення.

З метою визначення ступеня вірогідності виникнення даної патології розраховували величину F_1 за формулою:

$$F_1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}, \quad (1)$$

де e^{K_1} та e^{K_2} – величини показників функції e^{-x} , які знаходили за таблицями А.К. Митропольського; K_1 – різниця між меншою і більшою величинами дискримінантних функцій; $K_2 = 0$.

На фоні аналізу кривої розподілу залежності частоти виникнення гіперплазії ендометрія від функції F_1 визначено три ступеня імовірності прогнозу: низький, середній та високий. При $F_1 > 0,8$ імовірність розвитку гіперплазії ендометрія розцінювали як високу, при $F_1 0,5-0,79$ – як середню, а при $F_1 < 0,49$ – як низьку. Різницю між показниками частоти виникнення гіперплазії ендометрія в групах низького, середнього та високого ризику щодо його виникнення представлено в табл. 8.6.

Чутливість даної моделі з прогнозування для групи високого ризику виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи становила 90,91%, середнього – 63,04%, а загальна точність системи – 89,83%, тобто із 59 жінок, у яких прогнозували виникнення гіперплазії ендометрія з високим або середнім ступенем імовірності, у 53 виникла дана патологія та у 3

(62,5%) з 8 жінок з низьким ступенем прогнозування підтвердилась дана патологія. В групі жінок з низькою імовірністю виникнення даної патології не прогнозувалось.

Таблиця 8.6

Частота виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи за даними ретроспективного аналізу

Вірогідність	FI	Загальна кількість	Дослідна ретроспективна група			
			з проявами гіперплазії ендометрія		без проявів гіперплазії ендометрія	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%
Низька	<0,1	11	2	18,18	9	81,82
	0,1–0,19	8	0	0	8	100
	0,2–0,29	12	3	25	9	75
	0,3–0,39	7	2	28,57	5	71,43
	0,4–0,49	8	1	12,5	7	87,5
Всього		46	8	17,39	38	82,61
Середня	0,5–0,59	14	7	50	7	50
	0,6–0,69	16	12	75	4	25
	0,7–0,79	16	10	62,5	6	37,5
Всього		46	29	63,04 ^a	17	36,96 ^a
Висока	0,8–0,9	15	13	86,67	2	13,33
	>0,9	18	17	94,44	1	5,556
Всього		33	30	90,91 ^{a,б}	3	9,091 ^{a,б}
Всього		125	67		58	

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно показника в групі з низькою імовірністю ($p < 0,001$); ^б – різниця вірогідна відносно показника в групі із середньою імовірністю ($p < 0,05$).

Для підтвердження чутливості розробленої математичної моделі з прогнозування також розраховували відносний ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в постменопаузі. Це показник відношення частоти виникнення даної патології при врахуванні визначених чинників ризику, що показує, наскільки ці чинники впливають на розвиток даної патології, та довірчий інтервал (ДІ) при його значенні 95% ($p < 0,05$) [98]. При перевірці співпадання реальних результатів з теоретично очікуваними в групі високого та середнього ступеня виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в постменопаузі з прогнозом (табл. 8.7) виявлено високу чутливість математичної моделі з прогнозування – 98,02% (ДІ 0,39–2,43; ВШ 1,56), що підтверджує високу прогностичну цінність розробленої математичної моделі.

Таблиця 8.7

Співпадання реального результату виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи з прогнозом в дослідній групі

Прогноз виникнення	Частота виникнення патології		Всього
	жінки з гіперплазією ендометрія	жінки без гіперплазії ендометрія	
Група жінок згідно з прогнозом щодо виникнення гіперплазії ендометрія	59	8	67
Група жінок з гіперплазією ендометрія	53	6	59
Всього	112	14	126

З метою перевірки надійності розробленої математичної моделі з прогнозування виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період постменопаузи було обстежено ще 96 пацієток (контрольна ретроспективна група), з яких у 51 виявлено гіперплазію ендометрія, та 45 жінок в період постменопаузи без патології ендометрія (табл. 8.8).

Таблиця 8.8

**Частота виникнення гіперплазії ендометрія у жінок в період
постменопаузи в контрольній ретроспективній групі**

Вірогідність	F1	Загальна кількість	Контрольна ретроспективна група			
			з проявами гіперплазії ендометрія		без гіперплазії ендометрія	
			абс. ч.	%	абс. ч.	%
Низька	<0,1	10	2	20	8	80
	0,1–0,19	6	1	16,67	5	120
	0,2–0,29	7	0	0	7	100
	0,3–0,39	10	4	40	6	60
	0,4–0,49	5	1	20	4	80
Всього		38	8	21,05	30	78,95
Середня	0,5–0,59	12	7	58,33	5	41,67
	0,6–0,69	13	9	69,23	4	30,77
	0,7–0,79	11	8	72,73	3	27,27
Всього		36	24	66,67 ^а	12	33,33 ^а
Висока	0,8–0,9	11	9	81,82	2	18,18
	>0,9	11	10	90,91	1	9,091
Всього		22	19	86,36 ^{а,б}	3	13,64 ^{а,б}
Всього		96	51		45	

Примітки: ^а – різниця вірогідна відносно показника в групі з низькою імовірністю ($p < 0,001$); ^б – різниця вірогідна відносно показника в групі із середньою імовірністю ($p < 0,05$).

Слід зазначити також і високу прогностичну точність математичної моделі з прогнозу щодо гіперплазії ендометрія у жінок у постменопаузі. Під час аналізу частоти виникнення даної патології у пацієнок цієї групи була підтверджена чутливість математичної моделі – 88,37% (гіперплазію ендометрія діагностовано у 38 із 43 жінок в період постменопаузи, у яких її наявність прогнозували з високим або середнім ступенем імовірності).

Співпадання реальних результатів з теоретично очікуваними в групі високого ризику зафіксовано в 89,47% випадків (серед 19 жінок, у яких прогнозували дану патологію, її виявили у 17), середнього – 87,5% (у 21 із 24), а в групі жінок з низькою імовірністю виникнення даної патології не прогнозували виникнення гіперплазії ендометрія в 75,0% випадків. Загальна кількість співпадання очікуваного результату з реальним сягнула 91,3% (ДІ 0,63–4,60; ВШ 1,71), що також свідчить про високу точність даної математичної моделі

Наводимо приклади використання математичної моделі з прогнозування ймовірності виникнення гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в період постменопаузи.

А). При анкетуванні і обстеженні пацієнтки В., 57 років (амбулаторна карта № 2413), виявлено: вік настання менопаузи після 55 років ($X_1 = 2$); безпліддя в анамнезі ($X_2 = 1$); серед гінекологічної патології у пацієнтки в анамнезі синдром полікістозних яєчників ($X_3 = 3$); пацієнтка робила діагностичне вишкрібання з приводу ПЕ ($X_4 = 1$); лікувалась від кольпіту ($X_5 = 1$); перебуває на обліку у терапевта з приводу гіпертонічної хвороби ($X_6 = 1$); також має захворювання гепатобіліарної системи ($X_7 = 1$); спостерігається у ендокринолога з приводу цукрового діабету 2-го типу ($X_8 = 1$); ожиріння третього ступеня ($X_9 = 3$); значення показника WHR $>0,85$ мм (ожиріння за абдомінальним типом) ($X_{10} = 2$); підвищений рівень концентрації естрадіолу ($X_{11} = 2$) та лептину ($X_{12} = 2$) в сироватці крові; дефіцит вітаміну D ($X_{13} = 3$).

Відповідно до вищенаведених значень маємо:

$$f_1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13} = 50,4;$$

$$f_2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13} = 36,4.$$

Оскільки $f_1 > f_2$, а $F_1 = 0,87$, то ймовірність виникнення гіперпроліферативних процесів прогнозували з високим ступенем ймовірності. Дійсно, під час УЗД виявлено гіперплазію ендометрія.

Б). При анкетуванні і обстеженні пацієнтки Ц., 50 років (амбулаторна карта № 211) виявлено: вік настання менопаузи до 55 років ($X_1 = 1$); в анамнезі двоє пологів ($X_2 = 0$); дані щодо гінекологічної патології в анамнезі відсутні ($X_3 = 0$); гіпероліферативної патології ендометрія в анамнезі немає ($X_4 = 0$); ЗЗОМТ відсутні ($X_5 = 0$); артеріальний тиск у нормі ($X_6 = 0$); захворювання гепатобіліарної системи відсутні ($X_7 = 0$); цукровий діабет 2-го типу відсутній ($X_8 = 0$); ожиріння першого ступеня ($X_9 = 3$); значення показника WHR $<0,85$ мм ($X_{10} = 1$); рівень естрадіолу ($X_{11} = 1$) та лептину ($X_{12} = 1$) в сироватці крові в нормі; рівень 25-гідроксिवітаміну D в межах норми ($X_{13} = 1$).

Відповідно до вищенаведених значень маємо:

$$f_1 = -11,5 + 3,3 \cdot X_1 + 2,9 \cdot X_2 + 6,2 \cdot X_3 + 1,4 \cdot X_4 + 2,5 \cdot X_5 + 4,7 \cdot X_6 + 0,9 \cdot X_7 + 5,9 \cdot X_8 + 2,9 \cdot X_9 + 1,8 \cdot X_{10} + 1,4 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 1,6 \cdot X_{13} = 7,2;$$

$$f_2 = -13,4 + 2,3 \cdot X_1 + 1,7 \cdot X_2 + 3,1 \cdot X_3 + 7,6 \cdot X_4 + 1,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 + 1,6 \cdot X_7 + 3,3 \cdot X_8 + 2,7 \cdot X_9 + 2,7 \cdot X_{10} + 1,8 \cdot X_{11} + 2,1 \cdot X_{12} - 3,7 \cdot X_{13} = 12,1$$

Оскільки $f_2 > f_1$, а $F_1 = 0,091$, то ймовірність виникнення гіперпроліферативних процесів не прогнозували. І дійсно, за даними УЗД гіперплазії ендометрія не виявлено.

Отже, розроблений нами алгоритм і математична модель з прогнозування гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок в період постменопаузи мають високу інформативність і дають можливість виділити групи ризику щодо виникнення даної патології. Висока ефективність та точність розробленого методу прогнозування дають підстави рекомендувати його для виділення груп ризику жінок в період постменопаузи щодо виникнення гіперплазії ендометрія для своєчасної профілактики та призначення індивідуальних схем лікування.

1. Татарчук ТФ, Косей Н В, Занько ОВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів 2018;42:179-183.

РОЗДІЛ 9

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ЇХНЬОГО РЕЦИДИВУ

9.1. Теоретичне обґрунтування лікувально-профілактичної тактики у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія в період постменопаузи

На сьогодні тактика ведення хворих з гіперпластичною патологією ендометрія визначається віком жінки, клініко-морфологічними особливостями патологічного процесу та її соматичним статусом.

Менеджмент гіперплазії ендометрія без атипії згідно з міжнародними рекомендаційними настановами полягає в такому:

а) жінки повинні бути поінформовані про те, що ризик прогресування гіперплазії ендометрія без атипії в РЕ впродовж 20 років становить менше 5%, і більшість випадків гіперплазії ендометрія без атипії під час спостереження зазнають спонтанної регресії;

б) чинники ризику, які є зворотніми – ожиріння, інсулінорезистентність, використання МГТ, слід виявляти та за можливості усувати;

в) першою лінією лікування гіперплазії ендометрія без атипії є призначення прогестерону. При виборі методу терапії препаратами прогестерону перевагу слід надавати левоноргестрелвмісній ВМС, оскільки порівняно з пероральними прогестагенами її використання зумовлює вищий рівень регресії захворювання та справляє значно менший системний ефект.

Менеджмент гіперплазії ендометрія з атипією:

а) у разі морфологічної верифікації гіперплазії ендометрія з атипією або ПЕ з ознаками клітинної чи ядерної атипії, з огляду на високий ризик малігнізації та злоякісної трансформації в рак, рекомендоване проведення гістеректомії;

б) перевагу слід надавати лапароскопічній гістеректомії, яка дозволяє скоротити час перебування в лікарні, асоціюється з менш вираженим больовим післяопераційним синдромом та швидшим періодом відновлення;

в) жінкам репродуктивного віку паралельно з проведенням гістеректомії рекомендована сальпінгектомія, жінкам в період постменопаузи слід проводити тотальну гістеректомію [119].

Згідно з результатами морфологічного та імуногістохімічного досліджень, проведених у жінок, що ввійшли в групи дослідження було виділено три варіанти гіперпроліферативного процесу в ендометрії: ПЕ, гіперплазія ендометрія без атипії та гіперплазія ендометрія з атипією. Жінок з гіперплазією ендометрія з атипією для лікування та подальшого спостереження направляли до онкологічного диспансеру.

У пацієток з ПЕ після гістроскопічної оцінки його розміру, щільності та ширини основи «ніжки» вибирали метод його видалення. У випадку виявлення ПЕ щільної структури, середнього розміру, розташованого на широкій основі його видаляли шляхом електрохірургічного висічення «ніжки» з допомогою петлеподібного електроду. Методика резекції ніжки поліпа: петлеподібний електрод встановлювали за основою ПЕ під кутом 45° і тракцією у напрямку до тубусу резектоскопа «зрізали» його ніжку до рівня незміненого ендометрія, середня глибина деструкції становила 4–5 мм.

У випадку ПЕ невеликого та середнього розміру на тонкій ніжці їх видалення здійснювали гістроскопічними мікроінструментами (щипцями та ножицями) з подальшою резекцією ніжки з допомогою ендохірургічних інструментів.

Видалення великих ПЕ, що займали всю порожнину матки, виконували в два етапи. Спочатку їх викручували абортцангом, який вводили в порожнину матки після попереднього розширення цервікального каналу розширювачами Гегара № 12, після чого виконували резекцію його ніжки петлеподібним електродом.

Поліпектомія з електрокоагуляцією місця його прикріплення була здійснена у 38,5% жінок, петльова резекція ніжки ПЕ – у 61,5%.

У пацієток з гіперплазією ендометрія виконували його резекцію петлеподібним електродом в напрямленні зверху донизу до візуалізації м'язової тканини, причому резекцію ендометрія передньої, задньої стінки та дна виконували зачерпуючими рухами з глибиною 3–4 мм, а в ділянках біля внутрішніх вічок маткових труб та бокових стінок, де стінки матки більш тонкі, з метою попередження перфорації стінок та травмування крупних судин рухи петлеподібного електроду були менш глибокими, бриючими. В кінці операції при виявленні судин, що кровоточили, петльовий електрод змінювали на кулеподібний і виконували ним коагуляцію судин.

Важливою особливістю післяопераційного періоду у пацієток постменопаузального віку є підвищений ризик інфекційних ускладнень, який на патогенетичному рівні залежить від стану імунної системи та метаболічного гомеостазу. В період постменопаузи в зв'язку зі зростанням частоти екстрагенітальної патології знижується загальна та місцева імунна резистентність організму, тому особливого значення набуває розробка адекватного супроводження цих хворих в післяопераційний період. Перш за все це стосується використання антибактеріальних препаратів під час передопераційної підготовки, відновлення мікрофлори кишечника та піхви.

Передопераційну антибіотикопрофілактику всім пацієнткам проводили цефалоспорином третього покоління – Цефіксимом 1,0, який вводили парентерально за 30 хв до операції, потім по 400 мг/добу внутрішньо впродовж 5 днів.

Також доцільним може бути застосування ферментних препаратів, які сприяють лізису згустків крові і мертвих клітин, зменшенню набряку та інфільтрації, покращанню мікроциркуляції в ендометрії та міометрії, що обумовлює підвищення концентрації антибактеріального засобу в зоні запалення. Одним з таких препаратів є **Дистрептаза**, до складу якої входять протеолітичний фермент стрептодорназа в дозі 1250 МО та фібринолітичний

фермент стрептокіназа – 15 000 МО. Дія препарату полягає в перетворенні фібринової плівки в розчинну форму, що сприяє лізису згустків крові. Стрепторназа сприяє руйнуванню «містків» нуклеопротейнів між мертвими і коагульованими клітинами та полегшенню завдяки цьому резорбції і фагоцитозу пошкоджених клітин і олігопротейнів [44,62]. Своєчасний початок застосування вказаного ферментного препарату запобігає настанню другої фази запалення – набряку з порушенням мікроциркуляції. Лізис зруйнованих клітин створює умови для очищення ранової поверхні та більш швидкої регенерації тканин. У разі затримки рідини в матці застосування Дистрептази може сприяти більш швидкому всмоктуванню. Крім того, Дистрептаза руйнує біоплівки, що підвищує ефективність дії антибіотиків, а також виявляє антибактеріальну дію. Важливою особливістю для пацієнок старшого віку є те, що стрептокіназа і стрепторназа первинно не проходять печінковий кровообіг, а максимально концентруються у зоні запалення, що зменшує їхній системний вплив та вірогідність розвитку побічних ефектів. Схеми прийому препарату: по одному супозиторію один раз на добу протягом 7 днів.

З огляду на роль запального чинника в розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія цільовою точкою для терапевтичного впливу було зниження активності COX-2.

Основною групою препаратів, дія яких спрямована на пригнічення активності та утворення простагландинів, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Крім супресії активності COX-2 дія НПЗП полягає в пригніченні синтезу лейкотрієнів, інактивації супероксидних радикалів, зменшенні синтезу цитокінів, пригніченні агрегації та адгезії нейтрофілів і тромбоцитів. Ще однією не менш важливою властивістю НПЗП є здатність селективних інгібіторів COX-1 та COX-2 дозозалежно впливати на ароматазну активність та синтез естрадіолу [33,56].

Основними критеріями у виборі препарату групи НПЗП були ступінь вираженості протизапального ефекту, а також, з огляду на похилий вік

пацієнок та жіночу стать, які вважають чинниками ризику ерозивно-виразкових пошкоджень травного тракту, враховували період напіввиведення препарату та його прогнозовану побічну дію. Оптимальним засобом за силою протизапальної дії, періодом напіввиведення та відносним ризиком виникнення ускладнень з боку травного тракту є натрію диклофенак. Тому до комплексу лікування було включено ректальні супозиторії **Диклоберл**, які містять натрію диклофенак у дозі 100 мг (по одному супозиторію на ніч впродовж 7 днів).

Також до схеми лікування включено препарат **Епігалін**. Епігаллокатехін-3-галлат, що входить до його складу, пригнічує активність COX-2. Крім того, він має здатність активувати фагоцитоз та пригнічувати проліферацію, ангиогенез і утворення ендотеліального фактора росту[191]. Другою складовою Епігаліну є індол-3-карбінол, який індукує процеси апоптозу в патологічно змінених клітинах, нейтралізує дію факторів росту, [55]. Жінкам призначали Епігалін по одній капсулі двічі на день упродовж 3 міс.

Наступним завданням стало відновлення мікрофлори піхви. Один із ефективних напрямків у відновленні вагінальної мікрофлори є використання симбіотиків (пробіотик + пребіотик). Саме тому до складу терапевтичного комплексу було включено препарат **Екобіол**, кожна капсула якого містить: 2,5 млрд життєздатних бактерій *Lactobacillus plantarum*, 2,5 млрд *Bifidobacterium breve* та фруктоолігосахариди. Лактобактерії, які входять до складу комплексу, сприяють утворенню молочної кислоти, закислюючи вміст вагіни і запобігаючи тим самим зростанню і розмноженню умовно-патогенної флори у піхві. Фруктоолігосахариди є ідеальним поживним середовищем для росту і розмноження корисної мікрофлори. Крім того, *L. plantarum* і *B. breve* продукують бактеріоцини, дія яких спрямована на усунення вогнищ умовно-патогенної флори в кишечнику, а також підвищують його локальний захист шляхом зниження проникнення патогенних мікроорганізмів крізь його стінку. Також вони стимулюють

синтез секреторного IgA, що сприяє нормалізації роботи імунної тканини кишечника і обумовлює нормалізацію загального та місцевого імунітету. Також вони сприяють зменшенню вираженості запального процесу завдяки врівноваженню синтезу про- і протизапальних цитокінів. Пацієнтки отримували Екобіол за схемою: по одній капсулі внутрішньо один раз на добу під час їди впродовж 1 міс.

Усім жінкам після гістерорезектоскопії з приводу ПЕ та гіперплазії були дані базові рекомендації з фізичної активності та режиму харчування. Після консилиумного огляду з ендокринологом рекомендовано заходи з метою усунення гіпотиреозу, інсулінорезистентності, корекції лікувальної тактики цукрового діабету 2-го типу, а також рівня вітаміну D.

Враховуючи високу частоту інсулінорезистентності у пацієнок з гіперпроліферативною патологією ендометрія, а також зважаючи на її роль в процесах гіперпроліферації та малігнізації ендометрія, доцільно включити до схеми лікування препарати, які здатні покращувати чутливість клітин до інсуліну. Одним з них є інозитол, а саме D-хіроінозитол, який є його найбільш активним ізомером. Як інсулін-сенсibiliзуювальний агент D-хіроінозитол сприяє успішній активації інсулінових рецепторів [94,177,230,]. Крім того, завдяки здатності впливати на регуляцію експресії гіпоталамічного нейропептиду він зменшує об'єм споживання їжі, що спільно з корекцією чутливості інсулінових рецепторів сприяє нормалізації маси тіла [139]. Серед невеликої кількості препаратів D-хіроінозитулу слід виділити Проталіс, в одній капсулі якого міститься порівняно з іншими препаратами достатньо велика доза (500 мг) D-хіроінозитулу. Пацієнткам призначали Проталіс по 1000 мг двічі на добу впродовж 3 міс.

З огляду на низький рівень вітаміну D у пацієнок з гіперпроліферативною патологією ендометрія та визначену роль дефіциту вітаміну D в розвитку підвищеної проліферації ендометрія, рекомендовано застосування препарату Детримакс, в одній капсулі якого міститься 2 тис. міжнародних одиниць вітаміну D. Добова доза вітаміну D – від 2 до 8 тис.

МО/добу і залежала від висхідного рівня 25-гідроксिवітаміну D. Тривалість лікування в кожному випадку визначали індивідуально до підвищення його рівня більше ніж 75 нмоль/л, потім – в профілактичній дозі 1 тис. МО/добу. Нормалізація рівня вітаміну D справляє антипроліферативний та протизапальний ефект завдяки модуляції синтезу протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, зниженню рівня С-реактивного білку та підвищенню антиоксидантних властивостей плазми. Існують дослідження, результати яких демонструють, що вітамін D може бути пов'язаним зі зниженням ризику раку через оптимізацію метаболічного профілю та зменшення оксидантного стресу [41,116,143,157,168,224]. Корекція рівня вітаміну D покращує чутливість клітин до інсуліну, що сприяє зниженню його рівня. Ще одним позитивним ефектом вітаміну D є його здатність підвищувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, завдяки чому знижується рівень активних форм статевих гормонів та відповідно їхній стимулювальний вплив на ендометрій.

Не менш важливим завданням в нормалізації метаболічних та ендокринних порушень у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія є корекція тиреоїдного гомеостазу, адже щитоподібна залоза як важлива ланка ендокринної системи справляє суттєвий вплив на репродуктивну систему. За наявності гіпотиреозу знижується рівень глобуліну, що знижує рівень статевих гормонів, який призводить до зменшення середнього метаболічного кліренсу тестостерону, та відповідно прискорюється перетворення останнього в естрон. Тому нормалізація тиреоїдного балансу сприятиме нормалізації рівня стероїдних гормонів. Окрім того, усунення гіпотиреозу зменшить синтез катехолестрогенів і сприятиме нормалізації процесів гідрооксилювання естрогенів. Тому пацієнткам з гіпотиреозом залежно від рівня дефіциту тиреоїдних гормонів індивідуально призначали **Еутирокс** в дозі від 25 до 100 мкг.

З огляду на підвищення частоти захворювань печінки і, зокрема, стеатогепатозу при гіперплазії ендометрія та роль порушення функції

печінки в генезі гіперпроліферативної патології ендометрія, до рекомендованої схеми лікування включали гепатопротектор **Гепавал**, в одній капсулі якого міститься 250 мг L-глутатіону. Глутатіон – це трипептид, що складається з трьох амінокислот – глютаміну, цистеїну та гліцину. Свою захисну дію глутатіон здійснює завдяки зв'язуванню кисневих радикалів, що попереджає прогресування стеатозу печінки в стеатогепатоз. Пацієнткам призначали Гепавал по 250 мг/2 рази на добу впродовж місяця.

Результати нашого дослідження демонструють підвищений рівень естрогенів у сироватці крові пацієнток з гіперпроліферативною патологією ендометрія, що, найімовірніше, пов'язане з позагонадним синтезом в жировій клітковині, адже у цій когорті пацієнток спостерігали високу частоту ожиріння. Препаратами, які справляють модифікувальну дію на проліферативні ефекти естрогенів на ендометрій, є прогестеронвмісні засоби. Однак пероральні форми прогестерону, з огляду на їхню системну дію, можуть спричиняти суттєві побічні ефекти на організм, що надзвичайно важливо у віковій категорії жінок. Тому надзвичайно перспективним на сьогодні є застосування засобів з локальною дією на ендометрій. Таким засобом є внутрішньоматкова левоноргестрелвмісна ВМС. Внутрішньоматкове застосування левоноргестрелу забезпечує вищу його концентрацію в ендометрії порівняно з пероральними формами та мінімізує його системний вплив. Порівняно з левоноргестрелвмісною системою «Мірена», яка містить 52 мг левоноргестрелу, «Джайдес» містить лише 13,5 мг, а інтенсивність вивільнення препарату становить 6 мг/добу, що мінімізує системну дію левоноргестрелу та відповідно можливі побічні реакції. Низькодозована левоноргестрелвмісна ВМС інгібує проліферацію ендометрія, завдяки чому запобігає рецидивуванню гіперплазії та ПЕ.

Відповідно до комплаєнтності зазначених рекомендацій в подальшому обстежених жінок було розділено на підгрупи.

До Іа підгрупи увійшли 42 пацієнтки, які виконували рекомендації і у яких через 3 міс відмічено нормалізацію індексу НОМА,

рівня вітаміну D, ТТГ, естрогену, але без встановлення гормональної внутрішньоматкової системи.

До Іб підгрупи включено 23 пацієнтки з позитивною динамікою на фоні корекції метаболічних та гормональних порушень, яким встановлювали низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС.

До ІІ підгрупи увійшли 26 жінок, які не в повному обсязі виконували рекомендації, не досягли зазначених результатів та у яких не застосовували низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС.

9.2. Оцінка ефективності застосування обраних підходів до лікування

Аналіз динаміки основних лабораторних критеріїв карбогідратного метаболізму, рівня вітаміну D та показників гормонального гомеостазу продемонстрував їхнє покращання у пацієток Іа та Іб підгруп, тоді як показники метаболічного стану та гормонів у жінок ІІ групи не мали тенденції до покращання. Динаміку вмісту показників естрогену, ГЗСГ, індексу НОМА, 25-гідроксивітаміну D і ТТГ наведено в табл. 9.1.

На фоні лікування через 6 міс було відмічено зниження середнього рівня естрогену, який в Іа групі був $100,51 \pm 2,12$ пг/мл, тоді як до лікування – $115,83 \pm 1,16$ пг/мл та $102,23 \pm 2,15$ пг/мл через 3 міс від його початку ($p_{1-3,2-3} < 0,05$). У Іб підгрупі до лікування рівень естрогену був $116,11 \pm 1,03$ пг/мл, на фоні лікування та завдяки дотриманню рекомендацій він знизився до $103,61 \pm 2,15$ пг/мл через 3 міс та до $101,81 \pm 2,05$ пг/мл через 6 міс ($p_{1-3,2-3} < 0,05$). У ІІ підгрупі динаміка рівня естрогену не змінювалась впродовж всіх 6 міс: до лікування його середнє значення було $115,46 \pm 1,28$ пг/мл, через 3 міс – $114,92 \pm 1,66$ пг/мл, через 6 міс – $115,22 \pm 1,92$ ($p > 0,05$). Зниження рівня естрогену в підгрупах, лікування яких було реалізоване в повному обсязі, можна пояснити зниженням відсоткового вмісту жирової клітковини та відповідно зменшенням позагонадного синтезу естрогенів та підвищенням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони. До лікування цей показник в Іа

підгрупі становив $42,23 \pm 1,12$ нмоль/л, через 3 міс зріс до $64,22 \pm 2,76$ нмоль/л та через 6 міс – до $68,51 \pm 2,59$ нмоль/л ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,05$), у Іб підгрупі відповідно $42,23 \pm 1,12$, $62,85 \pm 2,45$ та $71,71 \pm 3,21$ нмоль/л ($p < 0,05$). У ІІ підгрупі через 3 та 6 міс статистично значущих змін не виявлено (див. табл. 9.1).

Через 6 міс від початку лікування у пацієток Іа підгрупи, які отримували Детримакс у профілактичній дозі, рівень 25-гідроксिवітаміну D залишався стабільно високим – $87,41 \pm 3,2$ нмоль/л. Подібні зміни були відмічені в Іб підгрупі з позитивною динамікою рівня 25-гідроксивітаміну D через 3 міс лікування ($85,22 \pm 2,56$ нмоль/л проти $52,86 \pm 1,14$ нмоль/л до лікування), а завдяки прийому Детримаксу в профілактичній дозі досягнуто стабільно високу концентрацію вітаміну D через 6 міс лікування ($86,11 \pm 1,12$ нмоль/л). У ІІ підгрупі позитивної динаміки рівня 25-гідроксивітаміну D не виявлено (див. табл. 9.1).

Контроль ефективності лікування гіпотиреозу та корекцію дози Еутироксу проводили через 1 міс від початку лікування після визначення рівня тиреотропного гормону. Зазначимо, що у пацієток Іа та Іб підгруп з гіпотиреозом, які отримували Еутирокс, рівень тиреотропного гормону нормалізувався через 3 міс від початку лікування. Його середнє значення в Іа підгрупі стало достовірно нижчим порівняно з таким до лікування – $3,54 \pm 1,02$ мкОд/мл проти $6,16 \pm 1,17$ мкОд/мл ($p < 0,05$) та залишалось стабільним через 6 міс від початку лікування – $3,12 \pm 1,52$ мкОд/мл. Тотожні зміни було відмічено в Іб підгрупі, тоді як в ІІ підгрупі його значення не змінювалось порівняно з таким на початку лікування (див. табл. 9.1).

Оцінка ефективності лікування гіперпроліферативної патології ендометрія ґрунтувалась на визначенні клінічних проявів, а саме наявності постменопаузальної маткової кровотечі, УЗД-особливостей едометрія (товщина ендометрія, ознаки синехій у порожнині матки, тривимірні доплерометричні індекси VI, FI, VFI).

Таблиця 9.1

Динаміка основних лабораторних показників на фоні лікування

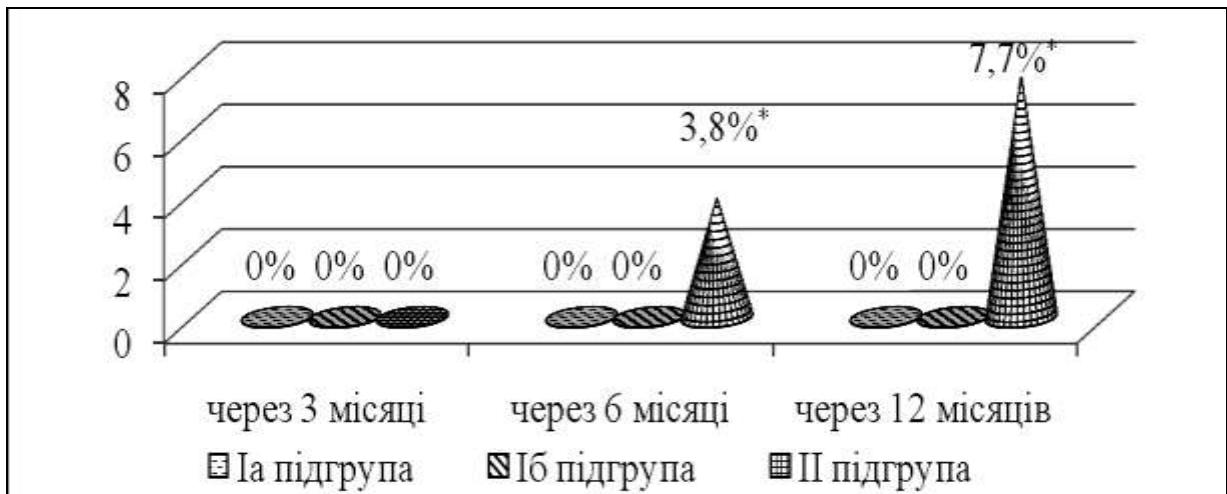
Підгрупа	Відносно лікування	Естрон, пг/мл	СЗГ, нмоль/л	Індекс НОМА	25-гірокси-вітамін D, нмоль/л	Тиреотропний гормон, мкОд/мл
Ia (n=42)	До	115,82 ±1,16	42,23±1,12	4,56 + 1, 32	53,64±2,54	6,16±1,17
	Через 3 міс	102,23±2,15 ^{a,b}	64,22±2,76 ^{a,b}	2,48±0,12 ^{a,b}	82,62±2,43 ^{a,b}	3,54±1,02
	Через 6 міс	100,51±2,12 ^{a,b}	68,51±2,59 ^{a,b}	2,42±0,08 ^{a,b}	87,41±3,2 ^{a,b}	3,12±1,52
Iб (n=23)	До	116,11 ±1,03	42,23±1,12	4,33 + 1, 65	52,86±1,14	6,27±1,24
	Через 3 міс	103,61±2,15 ^{a,b}	62,85±2,45 ^{a,b}	2,45±0,23 ^{a,b}	85,22±2,56 ^{a,b}	3,34±1,15
	Через 6 міс	101,81±2,05 ^{a,b}	71,71±3,21 ^{a,b}	2,43±0,17 ^{a,b}	86,11±1,12 ^{a,b}	3,25±1,04
II (n=26)	До	115,46±1,28	42,23±1,12	4,74 + 1, 27	53,12±1,17	6,24±1,07
	Через 3 міс	114,92 ±1,66	42,23±1,12	4,77 + 1, 13	51,33±1,15	6,18±1,25
	Через 6 міс	115,22 ±1,92	42,23±1,12	4,76 + 1, 62	52,62±1,24	6,26±2,02

Примітки: ^a – різниця достовірна відносно показника до лікування ($p < 0,05$); ^b – різниця достовірна відносно показника в II підгрупі ($p < 0,05$)

Єдиним клінічним проявом гіперпроліферативної патології ендометрія в період постменопаузи є наявність постменопаузальної маткової кровотечі. Всі жінки, які раніше скаржилися на кров'янисті виділення зі статевих шляхів, відмітили повне або часткове їх зникнення. Скарги на кров'янисті виділення пред'явила лише 1 (2,3%) пацієнтка II підгрупи. Після ретельного огляду в дзеркалах та проведення УЗД було констатовано, що в даному випадку кров'янисті виділення були причиною атрофії слизової оболонки піхви внаслідок урогенітального постменопаузального синдрому важкого ступеня. Жодна з пацієнток підгруп Ia і Ib після проведеного лікування скарги на кров'янисті виділення не пред'являла.

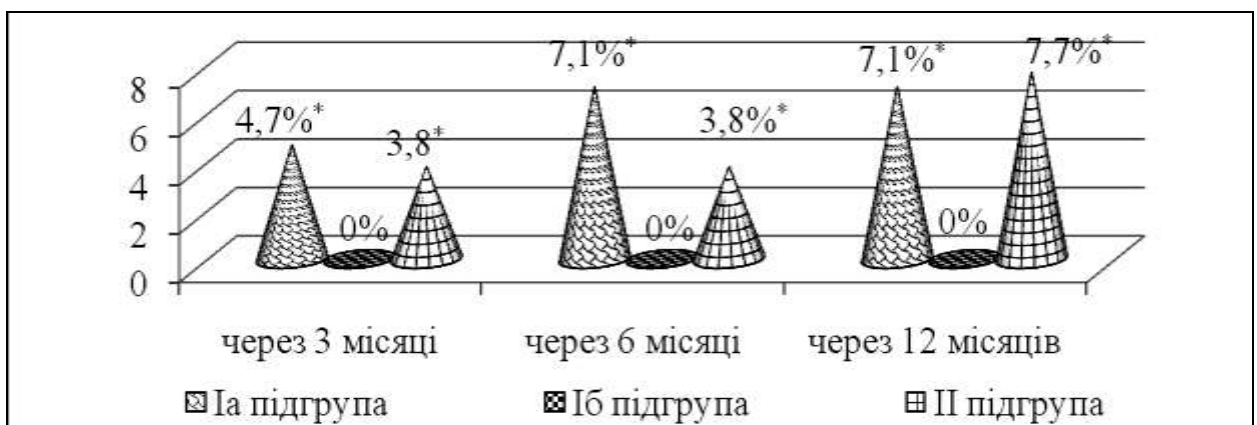
При динамічній ультразвуковій оцінці ендометрія ознаки гіперпроліферативних захворювань через 3 міс в жодній з груп не було виявлено. Через 6 та 12 міс динамічного огляду збільшення товщини ендометрія та наявність в ньому кровотоку за даними доплерометрії було констатовано лише у жінок II підгрупи та не виявлено у жодної пацієнтки Ia та Ib підгруп. Частота діагностики змін ендометрія в II підгрупі через 6 міс становила 3,8%, а через 12 міс – 7,7% (рис. 9.1). Отримані результати підтверджують ефективність корекції ендокринно-обмінних порушень в профілактиці рецидиву патології ендометрія незалежно від застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС.

Однак у пацієнток Ia і II підгруп, яким не встановлювали левоноргестрелвмісну ВМС, через 12 міс після гістероскопії під час УЗД було виявлено ознаки внутрішньоматкових синехій, частота яких відповідно в Ia та II підгрупах становила 7,1 та 7,7%. В Ib підгрупі на фоні застосування гормональної внутрішньоматкової системи впродовж усього періоду спостереження ознак внутрішньоматкових синехій в жодному випадку не виявлено (рис. 9.2).



Примітка: * – різниця достовірна відносно показника через 3 місяці в відповідній групі ($p < 0,05$)

Рис. 9.1. Частота діагностики позитивних тривимірних доплерометричних індексів залежно від комплаєнтності базисних рекомендацій та застосування левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи



Примітка: * – різниця достовірна відносно показника Ів підгрупі ($p < 0,05$)

Рис. 9.2. Частота діагностики внутрішньоматкових синехій залежно від комплаєнтності базисних рекомендацій та застосування левоноргестрелвмісної внутрішньоматкової системи

Отримані результати свідчать, що запропонований патогенетично обґрунтований підхід до профілактики рецидивів доброякісної гіперпроліферативної патології ендометрія, що ґрунтується на усуненні

метаболических расстройств, локальному проведенні протизапальної терапії та введенні низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС, забезпечує відсутність повторного розвитку захворювання та запобігає формуванню синехій після проведення гістерорезектоскопії впродовж 12 міс після оперативного втручання.

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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом останніх десятиліть не лише в Україні, але й в усьому світі відмічається ріст захворюваності на РЕ, причому найвища його частота спостерігається в період постменопаузи. Малігнізація доброякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія є основною причиною розвитку РЕ в період постменопаузи [3,23,25,29,37,50,58,79,107]. Тому своєчасні діагностика, лікування та профілактика гіперпроліферативної патології ендометрія є запорукою зниження захворюваності на РЕ. Досить важливою складовою в профілактиці гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи є чітке розуміння ризику виникнення даної патології. За даними сучасних досліджень встановлено, що одним з найбільш значущих чинників, що впливають на розвиток гіперпроліферативних захворювань ендометрія в цей період, є ріст соматичної захворюваності та наявність ендокринно-обмінних порушень, зокрема ожиріння і цукрового діабету.

Незважаючи на переважно безсимптомний перебіг гіперпроліферативних захворювань в період постменопаузи та відсутність інформації щодо їхньої істинної частоти, на сьогодні рутинне застосування методів УЗД для оцінки стану ендометрія в постменопаузі вважається недоцільним. Передусім це пов'язане з високою частотою хибнопозитивного результату УЗД та відповідно підвищенням частоти необґрунтованих інвазивних втручань. Тому в сучасній гінекології актуальним є пошук нових діагностичних методів, які б дозволили вже на етапі скринінгу визначити необхідність застосування лікувальних заходів та сформулювати чіткі критерії для проведення інвазивних втручань.

Саме тому метою дослідження стало 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 та особливостей морфофункціональних характеристик ендометрія.

Для досягнення поставленої мети належало вирішити такі задачі:

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'єктом дослідження була гіперпроліферативна патологія ендометрія у жінок постменопаузального віку.

Предметом дослідження слугували клінічний перебіг, ехографічні, доплерометричні, гістероскопічні, 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.

Відповідно до мети та задач дослідження проведено обстеження 800 жінок віком 50–70 років у постменопаузальний період, яким не призначали менопаузальну гормональну терапію та антиестрогенні препарати на тлі аменореї більше одного року. З них у 20 (2,5%) були відмічені кров'яністі виділення в період постменопаузи, решта були виявлені в ході профілактичних оглядів. Дані жінки були розділені на групи з урахуванням віку: до I групи увійшли 418 жінок віком 50–59 років, до II – 382 жінки віком 60–70 років. Усім пацієнткам проводили гінекологічне обстеження і виконували 2D-ультразвукове обстеження органів малого таза. На підставі отриманих ехографічних та доплерометричних даних було відібрано 114 пацієнток з порушенням структури ендометрія та/або збільшенням товщини М-еха >4 мм та 23 пацієнток із серозометрою. До групи контролю включено 30 пацієнток з товщиною ендометрія <4 мм і без його структурних змін. Враховуючи відсутність суттєвих ехографічних та морфологічних відмінностей у жінок різних вікових груп, було прийнято рішення продовжити подальше дослідження без розподілу їх на вікові групи. Відібраним жінкам було проведено комплексне ехографічне обстеження на ультразвуковому апараті Voluson E8 BT 15 з визначенням тривимірних доплерометричних індексів, об'єму ендометрія та його 3-D реконструкції.

На другому етапі дослідження 112 пацієнткам зі змінами ендометрія та 23 – із серозометрою виконували гістероскопію. Пайпель-біопсію провели

двом пацієнткам з важкою соматичною патологією та всім жінкам контрольної групи. Розподіл обстежених на групи було здійснено на основі результатів морфологічного дослідження ендометрія:

- До I групи включено 83 жінки з ПЕ.
- До II групи – 8 жінок з гіперплазією ендометрія без атипії.
- До III групи – 7 жінок з гіперплазією ендометрія з атипією.
- До IV групи – 22 жінки з атрофічним ендометрієм на тлі серозометри.
- До V групи – 12 жінок з кістозною атрофією та синехіями в порожнині матки.
- До VII (контрольної) групи – 30 жінок з атрофічним ендометрієм.

Після цього було проведено ретроспективний аналіз стану ультразвукових характеристик з результатами морфологічного дослідження, а також проаналізовано взаємозв'язок гормонального гомеостазу, стану соматичного здоров'я з морфофункціональними особливостями ендометрія.

За результатами дослідження в когорті обстежених жінок доброякісна гіперпроліферативна патологія ендометрія діагностована у 98 (12,25%), причому в структурі виявленої гіперпроліферативної патології ендометрія переважну більшість (84,7%) становили ПЕ, решту випадків (15,3%) – гіперплазія ендометрія. Про переважання ПЕ в структурі гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи було повідомлено в низці вітчизняних та зарубіжних досліджень [10,38,43,129,140,229]. Крім того, серед обстежених у 5 (0,62%) жінок виявлено РЕ, причому РЕ I типу – в переважній більшості (80%) випадків, що цілком узгоджується з даними інших дослідників [148,178,189,214].

Отримані результати свідчать про переважно безсимптомий перебіг гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи, адже лише 10,2% з них клінічно проявлялись вагінальними кров'янистими виділеннями, в решті (89,8%) випадків ніяких скарг у пацієнток не було.

Зазначимо, що результати багатьох досліджень підтверджують переважно безсимптомний перебіг гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи [9,64,20,167]. Це обґрунтовує необхідність застосування методів УЗД у таких пацієнток. Результати дослідження свідчать, що основним критерієм у визначенні гіперпроліферативних змін ендометрія в період постменопаузи є наявність в ньому васкуляризації. Згідно з результатами виконаної ехографії достовірних відмінностей в показниках, які характеризують структуру ендометрія та його товщини, у жінок з ПЕ, гіперплазією ендометрія без атипії та з атипією порівняно з пацієнтками із синехіями в порожнині матки та кістозною формою атрофії ендометрія, які включені до групи дослідження, не виявлено. За даними доплерографії як в 2D-, так і в 3D-режимі було визначено, що наявність гіперпроліферативних змін в ендометрії свідчить про появу в ньому процесів васкуляризації, які в нормі відсутні в атрофічному ендометрії.

При порівнянні інформативності результатів двомірного УЗД та його комбінації з тривимірними методиками констатовано, що чутливість УЗД з використанням тільки двомірних методик становила 84%, тоді як комбінація її з 3D-реконструкцією і тривимірними доплерометричними індексами та обсягом – 96%, тобто чутливість методу підвищилась на 12%. Специфічність трансвагінального сканування в діагностиці патології ендометрія в період постменопаузи в 2D-режимі була 82%, тоді як при 3D-скануванні специфічність зросла на 13% і становила 95%. Так само істотні відмінності спостерігали при порівнянні прогностичної цінності позитивного і негативного результатів двомірної і тривимірної методики: прогностична цінність позитивного результату для двомірної методики сягала 88% порівняно з такою при її комбінації з тривимірною (96%). Прогностична цінність негативного результату для двомірної методики становила 77%, тоді як для комбінованого дослідження – 95%. Комбінація двовимірної ехографії з тривимірними доплерометричними індексами і об'ємом ендометрія є високоточною для діагностики патології ендометрія, широке практичне

застосування якої на передопераційному етапі дозволить підвищити якість діагностики та сформувавши чіткі критерії для проведення гістероскопії у жінок в період постменопаузи.

При вивченні даних гінекологічного анамнезу було встановлено, що частота раннього менархе (9–11 років) у когорті пацієток з доброякісними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія не відрізнялась від показників у жінок з атрофічним ендометрієм. Не було також відмічено її різниці серед пацієток з різними морфологічними варіантами захворювання. Однак для груп з різними варіантами гіперпроліферативних захворювань ендометрія незалежно від його морфологічного варіанта був більш характерним, порівняно з іншими групами, пізній початок менопаузи. Слід зазначити, що збільшення тривалості репродуктивного віку, на яке впливає пізній початок менопаузи, вважається одним з чинників ризику розвитку гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи [65].

За даними акушерського анамнезу визначено, що в групах з гіперпроліферативними захворюваннями частіше порівняно з іншими групами відмічені безпліддя та середня кількість штучних абортів. Ретроспективна оцінка гінекологічної патології та перенесених гінекологічних операцій в анамнезі виявила, що у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія частіше спостерігали полікістоз яєчників, лейоміому матки, аденоміоз та ЗЗОМТ.

Проаналізувавши структуру соматичної патології в обстежених жінок, виявлено, що у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія порівняно з контрольною групою була вищою частота ожиріння (43,87% випадків), цукрового діабету 2-го типу (18,36%), артеріальної гіпертензії (40,81%) та гіпотиреозу (34,69%). Це вказує на важливу роль ендокринно-обмінних порушень в розвитку гіперпроліферативних захворювань у жінок даної категорії. Останнім часом досить велику увагу приділяють ролі ожиріння як триггеру розвитку доброякісних та злоякісних гіперпроліферативних захворювань ендометрія [13,18,22,42, 86,137,174].

Висунуто гіпотезу, згідно з якою підвищення рівня ендogenous естрогену в жінок з ожирінням відіграє ключову роль в генезі РЕ та раку молочної залози. Жирову тканину вважають активним ендокринним органом, в якому синтезуються біологічно активні пептиди лептин та адипонектин і відбувається позагональний синтез естрогенів. Результати нашого дослідження демонструють підвищення рівня лептину та естрогену в групах гіперпроліферативної патології ендометрія. Встановлено, що лептин виявляє мітотичну та антиапоптозну активність, підвищує резистентність клітин та чутливість печінки до інсуліну, завдяки чому ймовірно зменшує глюконеогенез печінки. Ми не визначали рівень адипонектину, ще одного пептиду, що синтезується жировою тканиною, дія якого є протилежною лептину. Адипонектин здійснює протизапальний, протиангіогенний та проапоптозний вплив та підвищує чутливість периферичних клітин до інсуліну. В нормі лептин та адипонектин перебувають у балансі, зміни співвідношення лептин/адипонектин виникають при гіпоксії та некрозі адипоцита внаслідок його гіпертрофії. Порушення балансу лептину/адипонектину в бік переважання лептину вважають одним із чинників канцерогенезу при ожирінні. Результати зарубіжних досліджень підтверджують зв'язок рівня лептину з підвищеним ризиком розвитку колоректального раку, мієлоїдного лейкозу, раку стравоходу, молочної залози та передміхурової залози. Некроз і гіпоксія гіпертрофованих адипоцитів є пусковим моментом у формуванні субклінічного запалення. Гіпоксія індукує вивільнення прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α и PAI-1), стимулює утворення вільних радикалів та навіть спричиняє пошкодження ДНК адипоцитів, що своєю чергою призводить до підвищеної проліферації та пухлиноутворення. Крім того, гіпоксія адипоцита стимулює утворення фактора індукованого гіпоксією-1 α , який стимулює неоангіогенез та впливає на індукцію генів транскрипції, зокрема NF- κ B, що бере участь в канцерогенезі та метастазуванні [13,24,145].

В процесі дослідження особливостей функціонального стану організму у пацієток з гіперпроліферативною патологією ендометрія було проаналізовано зміни гормонального гомеостазу. Середні показники базального рівня пролактину у жінок усіх обстежених груп були в межах нормальних значень. У всіх пацієток рівень естрогену був в межах норми, однак у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія незалежно від його морфологічного варіанта рівень естрогену був вищим порівняно з таким у контрольній групі. Аналіз даних літератури свідчить, що гіперестрогенія в період постменопаузи зумовлена передусім підвищенням позагонадного синтезу естрогену в жировій тканині. Механізми його синтезу відбуваються за участі двох видів ферментних систем – ароматази та стероїдсульфатази. Під дією першої відбувається ароматизація циркулюючих андрогенів, зокрема андростендіону в естрон, тоді як стероїдсульфатаза здійснює гідроліз неактивної форми естронсульфату в активну форму естрогену. Ароматазна активність стимулюється переважно глюкокортикоїдами, цитокінами та TNF- α . Слід зазначити, що у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія досить високою була частота абдомінального ожиріння, за якого активність ферментних систем є вищою порівняно з такою при гінекоїдній формі ожиріння.

На підвищення рівня естрогену може також впливати зниження концентрації ГСЗГ, який в нормі зв'язує естроген. Згідно з отриманими результатами ГСЗГ був низьким в групі гіперпроліферативних захворювань ендометрія, що можна пояснити підвищеним рівнем ожиріння та інсулінорезистентністю в зазначених групах. Крім того, в групах дослідження був досить високий рівень пацієток із захворюваннями гепатобіліарної системи і, зокрема, холециститом, жовчнокам'яною хворобою та неалкогольною хворобою печінки, що призводить до порушення її інактиваційної та білково-синтетичної функцій. Враховуючи, що синтез ГСЗГ відбувається переважно в печінці, порушення її функціонального стану може призводити до зниження його утворення. В

дослідженні Stefan (2009) було продемонстровано, що стеатоз печінки є незалежним чинником зниження ГСЗГ [223]. Крім того, за даними L. A. Brinton (2007) і В. С. Горина (2009), в нормі та при патологічних станах на рівень ГЗСГ впливає вміст тиреоїдних гормонів, а саме при гіпертиреозі рівень ГЗСГ підвищується, а при гіпотиреозі, навпаки, знижується. Механізм впливу тиреоїдних гормонів на синтез ГЗСГ був визначений в експериментальному дослідженні D. Selva (2009), за результатами якого Т3 та Т4 впливають на експресію гена ГЗСГ в печінці [17,87,213]. Результати нашого дослідження демонструють високу частоту гіпотиреозу серед пацієток з гіперпроліферативною патологією ендометрія, що може бути однією з причин зниження рівня ГСЗГ.

Також у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія виявлено зниження рівня вітаміну D. Рандомізоване та когортне клінічне дослідження, проведене в 2016 р. McDonnell, підтримує гіпотезу щодо існування оборотно-пропорційного зв'язку між рівнем вітаміну D та ризиком виникнення гіперпроліферативних захворювань [91,170]. Вітамін D відповідає за регуляцію приблизно 2000 генів, модулює клітинний ріст та диференціацію, а завдяки модуляції кальцієвого обміну здійснює інгібувальну дію на проліферацію [123,212]. Крім того, визначено вплив рівня вітаміну D на вміст ГСЗГ. Згідно з даними дослідження, проведеного DM Selva (2009), у пацієток з дефіцитом вітаміну D знижений рівень СЗГ. Низький рівень вітаміну D визначали у пацієток з ожирінням та інсулінорезистентністю [213].

Отримані результати дослідження демонструють переважання частоти інсулінорезистентності в групах з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія порівняно з показником в контрольній групі. Інсулінорезистентність, яка не є самостійним захворюванням, виступає патофізіологічною складовою цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та метаболічного синдрому.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами багатьох вітчизняних та закордонних досліджень, однак більшість з них були спрямовані на визначення частоти інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу у хворих на РЕ в період постменопаузи. Н. О. Торси було встановлено, що інсулінорезистентність є незалежним чинником розвитку гіперпроліферативної патології в період постменопаузи. Ймовірний механізм впливу інсулінорезистентності на розвиток РЕ полягає в тому, що інсулін може зв'язуватися з рецепторами інсуліноподібного та ендотеліального факторів росту в ендометрії, що спричиняє клітинну проліферацію, інгібування апоптозу та неоангіогенез [229]. Крім того, при гіперінсулінемії підвищується ароматазна активність P450 в жировій тканині, збільшується секреція андрогенів, що зумовлює позагонадний синтез естрогенів у жировій тканині, а його здатність інгібувати секрецію ГСЗГ спричиняє циркуляцію незв'язаних форм естрогенів. Підвищується рівень вільних жирних кислот, які зв'язують інсулінові рецептори, внаслідок чого індукуються інсулінорезистентність та підвищується рівень інсуліну, який здатен активувати ER в ендометрії, посилюючи ефект естрогенів. Визначено, що при абдомінальній формі ожиріння підвищується рівень ліполізу, що негативно впливає на ліпідний профіль, а саме зростає рівень тригліцеридів, знижується вміст ліпопротеїдів високої щільності [13,156,216].

Проведене нами імуногістохімічне дослідження дозволило констатувати, що у жінок з ПЕ та гіперплазією ендометрія достовірно вищі, порівняно з пацієнтками із синехіями і кістозною атрофією ендометрія, а також атрофією на тлі серозометри та у жінок контрольної групи, експресія *Bcl-2*, *COX-2*, *ER α* , *PR* та *Ki-67*. Це демонструє чільне місце інгібування апоптозу, підвищення проліферації та клітинних механізмів, пов'язаних із запаленням, в розвитку патології ендометрія в період постменопаузи. Крім того, виявлено кореляційний зв'язок між експресією *Bcl-2* та експресією *ER α* в стромі ПЕ та залозах і стромі гіперплазії ендометрія, що визначає вплив гормональної регуляції на процеси пригнічення апоптозу. Огляд

сучасної літератури свідчить про невелику кількість досліджень, автори яких намагалися оцінити маркери проліферативної активності та апоптозу для діагностики гіперпроліферативної патології у жінок в період постменопаузи. Отримані нами дані частково узгоджуються з результатами дослідження, проведеного Inceboz U. S. (2005), які свідчать про підвищену експресію ER, PR, *Bcl-2* та Ki-67 в залозах та стромі ПЕ порівняно з атрофічним ендометрієм у жінок контрольної групи [134]. Однак в нашому дослідженні визначено, що експресія Ki-67 була незначною, її частіше виявляли у жінок з гіперплазією ендометрія як без атипії, так з атипією порівняно з показником у пацієнок з ПЕ, тоді як експресія *Bcl-2* була більш вираженою при всіх морфологічних варіантах гіперпроліферативної патології ендометрія. Це свідчить про переважання процесів інгібування апоптозу над проліферативними процесами у формуванні гіперпроліферативних захворювань ендометрія в період постменопаузи. Причини поглиблення процесів інгібування апоптозу недостатньо вивчені, однак результати деяких досліджень вказують на збільшення експресії *Bcl-2* при інсулінорезистентності і підвищенні рівня прозапальних цитокінів, що пояснює вплив ожиріння та цукроого діабету 2-го типу на розвиток гіперпроліферативної патології ендометрія [27,231]. Експресія *Bcl-2* у двофазному менструальному циклі є циклічною. Рівень *Bcl-2* у залозах та в стромі поступово зростає в проліферативній фазі та швидко знижується після початку секреторної фази. Циклічність експресії *Bcl-2* подібна до такої ER α в залозах, а її зникнення в пізній секреторній фазі узгоджується з появою апоптозу в цій фазі [144]. Zhou S в експериментальному дослідженні довів, що екзогенне введення естрогену або арахідонової кислоти/простагландину E2 спричиняє припинення процесів аутофагії ендометрія у кастрованих самок щурів [249].

Результати кореляційного аналізу ER та *Bcl-2*, проведеного в нашому дослідженні, підтверджуються даними Inceboz U. S. (2006), який виявив позитивний кореляційний зв'язок між рівнем експресії *Bcl-2* та експресією

ER, а також визначив роль гормонозалежної регуляції інгібування апоптозу [134].

В нашому дослідженні також було продемонстровано підвищення експресії COX-2 у жінок з ПЕ та гіперплазією ендометрія, що підтверджує роль запалення в генезі гіперпроліферативної патології ендометрія. Підвищення синтезу простагландинів внаслідок надлишкового надходження згідно з результатами сучасних досліджень є однією з можливих причин розвитку гіперпроліферації ендометрія. Дані систематичного огляду Pereira A. K. та співавт. (2015) демонструють підвищення експресії COX-2 при гіперпроліферативній патології ендометрія в 7 з 10 досліджень [195]. COX-2 – це фермент, який бере участь у перетворенні арахідонової кислоти в PGE₂, що в нормі не синтезується у великій кількості. Підвищення синтезу COX-2 може бути спровоковане системним запальним процесом, до якого можна віднести субклінічне запалення при ожирінні, або локальною запальною реакцією, зумовленою дією мікробних агентів. Стимулювати синтез COX-2 можуть такі медіатори запалення, як фактори росту та ендотоксини, крім того, секрецію COX-2 індукують естрогени та пригнічує прогестерон. Pinheiro A. та співавт. зауважили, що у жінок з ожирінням рівень експресії COX-2 в ендометрії достовірно вищий порівняно з показником у жінок з нормальною масою тіла. Своєю чергою COX-2 регулює клітинну проліферацію, диференціацію, а завдяки здатності збільшувати експресію *Bcl-2* даний фермент гальмує апоптоз [194]. Ці властивості COX-2 впливають не лише на виникнення гіперпроліферативних процесів в ендометрії, а також на розвиток малігнізації. За результатами дослідження, виконаного A. L. Saraiva, експресія COX-2 вдвічі підвищена при PE порівняно з його доброякісною гіперпроліферативною патологією [210]. Про роль запалення у формуванні гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок свідчить підвищення експресії ще одного запального маркера – CD138. В нашому дослідженні було виявлено, що у жінок з ПЕ в 4,8% випадків визначалась експресія в забарвленні плазматичних клітин, що свідчить про наявність у

даних пацієнток хронічного ендометриту. При гіперплазії ендометрія з атипією CD138 був виявлений у вигляді мембранної реакції, тоді як при гіперплазії ендометрія без атипії позитивної реакції CD138 не було. CD138 або син декан-1 належить до сім'ї синдіканів, які є трансмембранними гепарансульфатними глікопротеїнами. Завдяки своїм гепарансульфатним ланцюгам Синдекан-1 бере участь у фізіологічних та патологічних процесах шляхом регуляції клітинно-клітинної та клітинно-матричної взаємодії, міграції клітин, мікробної інвазії, проліферації, неоваскуляризації [68,77,121,132]. Синдекан-1 експресується епітеліальними та плазматичними клітинами. Імуноекспресія синдекану-1 збільшується при запальних, інфекційних захворюваннях і цукровому діабеті 2-го типу [188]. Розрізняють три структурні домени синдекану-1: ектодомен, трансмембранний та цитоплазматичний. Однією з цих структурних ділянок син декан-1 взаємодіє з різними лігандами (розчинні фактори, клітинно-асоційовані молекули і позаклітинні матричні компоненти). Синдекан-1 може зазнавати регульованого протеолітичного розщеплення, яке відбувається зазвичай біля плазматичної мембрани. Фермент гепараназа розщеплює гепарансульфатні зв'язки ектодоменів та перетворюють їх на розчинну форму, які можуть виступати як ефектори з аутокринною та паракринною дією. Протеолітичне розщеплення син декану-1 стимулюється факторами росту, TNF- α , прозапальними цитокінами, хемокінами, вільними радикалами та бактеріальними токсинами [118,126,132,227]. Дисрегуляція протеолітичного розщеплення син декану-1 може призвести до виникнення аутоімунних, запальних захворювань та навіть раку. Дія синдекану-1 на туморогенез опосередкована його впливом на медіатори проліферації – посилює сигнальні шляхи онкогенів та факторів росту, зокрема сигнальні молекули фактора росту фібробластів-2, пригнічує апоптоз і зумовлює ангіогенез [125]. DS Choi (2007) встановив, що при імунохімічному аналізі гіперплазії ендометрія експресії син декану-1 не було виявлено ні в епітелії, ні в стромі ендометрія, тоді як при PE визначали його експресію в залозистому епітелії [95].

На підставі результатів імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів статевих гормонів було встановлено, що при всіх морфологічних варіантах гіперпроліферативної патології ендометрія виявлялась експресія ER та PR, яка була вищою порівняно з такою в контрольній групі. Аналіз світової наукової літератури підтверджує отримані нами результати. Наприклад, за даними С. Lopes (2007), експресія ER та PR в ПЕ у жінок в період перед- та постменопаузи була вищою порівняно з показником у жінок контрольної групи з атрофічним ендометрієм [164]. За даними А. Antunes (2014), ризик малігнізації ПЕ був вищим у разі втрати експресії ER та PR в стромі поліпа[74]. Підвищення експресії ER та PR при ПЕ свідчить про їхню чутливість до стероїдних гормонів, що зумовлює їхній розвиток на тлі атрофічного ендометрія без наявності високого рівня локальних естрогенів, а підвищення експресії ER у залозистому епітелії та стромі доброякісних ПЕ порівняно із зазначеними структурами при злоякісних ПЕ підтверджує гіпотезу щодо різної етіології доброякісних та злоякісних ПЕ.

З допомогою методу покрокового дискримінантного аналізу було розроблено алгоритм та математичну модель з прогнозування ризику виникнення гіперпроліферативної патології у жінок в період постменопаузи.

Чинники, що справляли найбільший вплив на ризик розвитку гіперпластичних захворювань у жінок в період постменопаузи:

- початок менопаузи у віці старше 55 років;
- наявність в анамнезі гіперпроліферативних захворювань ендометрія, безпліддя, ендометріозу, лейоміоми матки, синдрому полікістозних яєчників, вульвовагінальних запальних захворювань та/або хронічного ендометриту;
- наявність гіпертонічної хвороби, захворювань печінки, цукрового діабету 2-го типу та/або ожиріння;
- значення індексу WHR $>0,85$ мм;
- концентрація естрогену в сироватці крові >103 пг/мл;
- концентрація лептину в сироватці крові $>11,09$ нг/мл;

- рівень 25-гідроксिवітаміну D нижче 75 нмоль/л.

Перевірка розробленої моделі у жінок контрольної ретроспективної групи довела її високу чутливість (90,91%) та точність (89,83%).

На підставі вивчених клініко-анамнестичних даних, оцінки стану соматичного здоров'я, результатів гормонального гомеостазу та даних імуногістохімічного дослідження було визначено лікувальну тактику гіперпроліферативної патології у жінок даної категорії.

Третій етап проведеного дослідження передбачав апробацію та оцінку ефективності розробленого комплексу патогенетичної терапії гіперпроліферативної патології ендометрія. Лікування включало гістероскопію з проведенням поліпектомії або часткової резекції ендометрія та призначення препаратів локальної протизапальної дії. Також були дані базові рекомендації щодо фізичної активності та режиму харчування. Після консилиумного огляду з ендокринологом пацієнткам були дані рекомендації по усуненню гіпотиреозу та інсулінорезистентності, корекції лікувальної тактики цукрового діабету 2-го типу і рівня вітаміну D. Крім того, 23 жінкам віком до 60 років після гістерорезекції ендометрія встановлювали низькодозовану левоноргестрелову внутрішньоматкову систему з інтенсивністю виділення препарату 6 мг/добу. За комплаєнтністю зазначених рекомендацій в подальшому обстежених жінок було розділено на підгрупи: в Іа підгрупу включили 42 пацієнток, які виконували рекомендації і у яких через 3 міс нормалізувалися індекс НОМА, рівень вітаміну D, тиреотропного гормону, естрону, але гормональну внутрішньоматкову систему їм не було встановлено. До підгрупи Іб увійшли 23 пацієнтки з позитивною динамікою на фоні корекції метаболічних та гормональних порушень, у яких була застосована внутрішньоматкова система. До ІІ підгрупи було включено 26 жінок, які не в повному обсязі виконували рекомендації, не досягли зазначених результатів і у яких не застосовували внутрішньоматкову левоноргестрелову систему.

Контроль ефективності терапевтичних заходів здійснювали після проведення динамічного УЗД через 3, 6 та 12 міс по закінченні лікування.

Аналіз динаміки основних лабораторних критеріїв карбогідратного метаболізму, рівня вітаміну D та показників гормонального гомеостазу продемонстрував їхнє покращання у пацієток Ia та Ib підгруп, тоді як показники метаболічного стану та гормонів у них не мали тенденції до покращання. В Ia та Ib підгрупах дослідження, пацієтки яких дотримувались базисних рекомендацій, незалежно від застосування внутрішньоматкової системи, випадків рецидиву захворювання не виявлено. У 7,7% жінок II підгрупи впродовж року були діагностовані УЗД-ознаки гіперпроліферативних захворювань ендометрія. Отримані результати підтверджують важливість корекції метаболічного та гормонального стану та застосування комплексного підходу до лікування пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія.

Світовий досвід свідчить, що проведення гістерорезектоскопічних втручань у період постменопаузи призводить до частої появи синехій в порожнині матки, тому в нашому дослідженні ми проаналізували частоту розвитку синехій та вплив різних лікувальних тактик післяопераційного ведення на їхнє формування. Результати дослідження продемонстрували, що через 12 міс синехії було виявлено однаково часто в Ia та II підгрупах, де не застосовували гормональну внутрішньоматкову систему, – відповідно в 7,1 та 7,7% випадків. В Ib підгрупі на тлі внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом упродовж усього періоду спостереження жодного випадку внутрішньоматкових синехій та іншої гіперпроліферативної патології не виявлено. Це свідчить про ефективність застосування гормональної внутрішньоматкової системи для профілактики не лише гіперпроліферативних, а й склерозивних процесів у матці.

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 пацієнток 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 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 пацієнок 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян ЛВ, Мельникова НС, Зайратьянц ОВ, Балицкий ЕВ, Кортукоева РА, Козлова ОВ. Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (Скрининговое исследование). Архив патологии. 2013;75(6):32–38.
2. Атабекова ЛА, Виноградова НМ, Шарапова ЕИ, Бурков СГ. Значение эхографии в комплексной диагностике гиперпластических процессов эндометрия в условиях поликлиники. SonoAce-Ultrasound 2006;14:29.
3. Бабури ДВ, Унанян А. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3(4):188–192.
4. Батиян ТС. Роль инфекции в генезе полипов эндометрия в постменопаузе [диссертация]. М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2012.26 с.
5. Борисов МВ. Лікування неатипової гіперплазії ендометрія у жінок з метаболічним синдромом в пременопаузі [дисертація]. Донецьк: ДНМУ ім. М.Горького; 2008.26 с.
6. Бродська АЮ. Абдомінально-вісцеральне ожиріння як ключова ланка розвитку метаболічного синдрому у жінок в пременопаузі. Природничий альманах. 2010;14:25–31.
7. Бурлев ВА, Саркисов СЭ, Ильясова НА, Дубинская ЕД, Бурлев АВ. Микрососуды эндометрия у больных с гиперплазией и аденокарциномой. Проблемы репродукции. 2008; 4:10–16.
8. Бутіна ЛІ, Маханькова, ОВ, Солоп МІ, Петрухіна ОГ. Лікування гіперплазії ендометрія у жінок в пременопаузі з гіпертонічною хворобою. Медицина транспорту України. 2009;4:45–48.
9. Буянова СН, Гитинов ЭМ, Юдина НВ, Рижинашвили ИД. Оптимизация диагностики и лечения у больных с гиперплазией эндометрия в постменопаузе при сочетанной гинекологической патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;4:58–62.

10. Веропотвелян ПН, Нарытник ТТ, Веропотвелян НП, Гужевская И В. Современный взгляд на патогенез полипов эндометрия в постменопаузе. *Здоровье женщины*. 2015;2:19-24.
11. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016; 5:10–18.
12. Воробьева ЛИ, Ткаля ЮГ. Клиническое значение сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия у больных со злокачественными опухолями яичника. *Онкология*. 2013;4:286–293.
13. Вороненко НЮ. Влияние дисфункции жировой ткани на развитие гиперпластических процессов эндометрия. *Медицина сьогодні і завтра*. 2013;1:140–153.
14. Гажонова ВЕ, Белозерова ИС, Воронцова НА, Надольникова ТА. Соноэластография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. *Медицинская визуализация*. 2013;6:57–65.
15. Гарипова ГХ. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия [дисертація]. Казань: КГМА; 2008.24 с.
16. Герман ДГ. Оптимізація комплексу лікування поліпів ендометрія [дисертація]. К.: ДУ «ІПАГ НАМН України»; 2017:22 с.
17. Горин ВС, Портнова АВ, Резниченко ЕВ, Калугин СА. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин репродуктивного возраста с патологией щитовидной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. (2009); 55(1).
18. Гребенникова ЭК, Цхай ВБ, Николаев ВГ. Конституциональная характеристика женщин с гиперпластическими заболеваниями матки в период перименопаузы. *Медицина и образование в Сибири*. [Интернет]. 2012; 1: 1-8. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/konstitutsionalnaya-harakteristika-zhenschin-s-giperplasticheskimi-zabolevaniyami-matki-v-period-perimenopauzy>.

19. Гулиева НЧ. Тактика ведения больных после резекции эндометрия в раннем и позднем послеоперационном периоде. Вісник проблем біології і медицини. 2013;4(2):79–83.
20. Гусев ДВ, Шахламова МН, Буданов ПВ. Дискуссионные вопросы диагностики патологии эндометрия у женщин в постменопаузе. Здоровье и образование в XXI веке. 2013; 15(1-4):143–147.
21. Доскина ЕВ. Гипотиреоз у пожилых больных. РМЖ. 2017; 27:2103–2109.
22. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Метаболический синдром и гинекологические заболевания. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2010;29:27–38.
23. Дуда ВИ, Романюк ВГ. Гиперпластические процессы эндометрия в пременопаузальном периоде. Материалы I съезда терапевтов Забайкальского края; 2013 март.14-15; Чита. РИЦ ЧГМА; 2013. С. 28-29.
24. Евстратова О Р, Харитоновна А С, Лущик М В. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии патологий. Международный студенческий научный вестник. 2016;4:146–147.
25. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Косей НВ. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. Репродуктивная эндокринология. 2012;1:5–12.
26. Зубарев АВ, Гажонова ВЕ, Чуркина СО, Хохлова ЕА, Панфилова Е А. Методическое пособие по использованию инновационного метода соноэластографии для поиска рака различных локализаций. Методическое руководство. М: ГМУ УД Президента РФ. 2009:21.
27. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ. Полипы эндометрия. Нужна ли противорецидивная терапия? Репродуктивная эндокринология. 2013; 2:69–75.
28. Калугина ЛВ, Татарчук ТФ, Занько ОВ. Генитоуринарный менопаузальный синдром проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивна ендокринологія. 2016;28:68-74.

29. Карташова МА. Диагностика и лечение гиперпролиферативных процессов эндометрия у больных с микросателлитной нестабильностью и метилированием гена ESR [диссертация]. Харьков:ХНМУ; 2015:179 с.
30. Кирщина ИА, Габдрафикова ЮС. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмазии у женщин в гериатрической практике. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; 8:67–70.
31. Коротких ИН, Бригадирова ВЮ, Ходасевич ЭВ, Корж ЕВ, Кувшинова Ю А, Манаева Ю С. Влияние ожирения на риск развития гиперпластических процессов эндометрия. Вестник новых медицинских технологий. 2013;2:92–94.
32. Кузьмина ИЮ, Кузьмина ЮЮ. Современные подходы к терапии гиперплазии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 2:179–182.
33. Курсов СВ, Никонов ВВ. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор). Медицина неотложных состояний. 2016;76:27–35.
34. Красильников РГ, Абдуллаев РЯ. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. Международный медицинский журнал. 2013;19(1):113-117.
35. Макаров ОВ, Савченко ТН, Алешкин ВА и др., авторы патента; Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, владелец патента. Способ оценки микробиоценоза полости матки у женщин с полипами эндометрия в постменопаузальном периоде. Патент Российской Федерации № 2430365 от 27 сентября 2011.

36. Мамиконян ИО. Возможности гистерорезектоскопической коагуляционной абляции эндометрия в поздней постменопаузе [диссертация]. М.: ГБУЗМО МОНИИАГ;2017:23 с.

37. Мельникова НС, Адамян ЛВ, Козлова ОВ, Кособуко СА, Онегин М А. Оптимизация тактики ведения пациенток пожилого и старческого возраста с внутриматочными патологическими процессами. Врач-Аспирант. 2013;6:289–299.

38. Мельникова НС. Патологические процессы в эндометрии у пациенток пожилого и старческого возраста: клинико-морфологические особенности [диссертация]. М.:ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова;2016: 24с.

39. Мітченко О І, Мамедов М Н, Колесник Т В, Деєв А Д, Романов В Ю, Ілюшина Г Я. Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи. Український кардіологічний журнал. 2015;4:96–101.

40. Оноприенко ОВ, Терентьев ИГ, Шахова НМ, Пахомов СР. Первый опыт ОКТ-исследования эндометрия в условиях *ex vivo*. Медицинский альманах. 2013;6:72–74.

41. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова, ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Эндокринологии. 2016;4:60–84.

42. Романцова ТИ, Островская ЕВ. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. Альманах клинической медицины. 2015;1:75–86.

43. Рымашевский АН, Воробьев СВ, Андрющенко ЮА. Гормональные и метаболические особенности у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе. Фундаментальные исследования. 2011;9:496–500.

44. Сенчук АЯ, Покровенко ОБ. Роль тромболитика дистриптазы в комплексной терапии гиперпластических процессов эндо- и миометрия. *Репродуктивная медицина*. 2013; 2:36–38.
45. Слюсарева ОА. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник Российского Университета Дружбы Народов. Серия: Медицина*. 2016;2:176–180.
46. Соловьёва ЕА. Церулоплазмин в биосредах у женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте. *Український медичний альманах*. 2012;6:142–143.
47. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Особенности состояния шейки матки у женщин репродуктивного возраста с полипами и микрополипами эндометрия. *Здоровье женщины*. 2016;7:108–111.
48. 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.
49. Татарчук ТФ, Занько ОВ. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2018; спец.випуск:28.
50. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015;5(25):7–13.
51. Татарчук ТФ, Косей Н В, Занько ОВ, Ретунська ІМ. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів* 2018;42:179-183.
52. Татарчук ТФ, Косей НВ, Занько ОВ, Яроцька НВ. Аномальна маткова кровотеча. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016;31:103–106.
53. 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.

54. Татарчук ТФ, Єфименко ОО, Занько ОВ. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;30:75–80.
55. Татарчук Т Ф, Калугина Л В. К вопросу о профилактике и терапии гормонзависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоровье женщины. 2013;7:51–57.
56. Трошина Е А, Румянцев П О, Алташина М В, Плохая А А. Перспективы в лечении рака молочной железы у женщин в постменопаузе с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение и метаболизм. 2013;3(36).
57. Узденова А. И. Отдаленные результаты лечения женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде [диссертация]. М.: ГОУ ВПО РУДН; 2011. 18 с.
58. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Бабурин ДВ. Прогнозирование рака тела матки у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в пременопаузальном возрасте. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012;2:18–24.
59. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО та ін. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Національного канцер-реєстру України. 2017:130.
60. Фэн И, Сидорова ИС, Станоевич ИВ, Унанян АЛ, Кудрина ЕА. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012;1:31–33.
61. Хрипаева ВЮ, Барыкина ИН, Саласюк АС, Смирнова ВО, Палашкин Р В, Недогода С В. Возможности менопаузальной гормональной терапии в коррекции метаболических нарушений и ангиопротекции у женщин в постменопаузе. Российский кардиологический журнал. 2016;4:70–75.
62. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;1:302–305.

63. Чекалова МА, Колпакова МН, Нечушкина ВМ. Современные возможности ультразвуковой томографии для уточнения глубины инвазии в миометрий и перехода ее на шейку матки у больных раком тела матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017;1:41–48.
64. Честнова ГП, Кулюшина ЕА, Абашин ВГ, Ефименко НА. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы. Клиническая медицина. 2013: 46–47.
65. Шешукова НА, Гуриев ТД, Федотова АС. Роль воспалительного фактора в опухолевой трансформации эндометрия. Гинекология. 2014; 16(3):57-59.
66. Яроцкая НВ, Занько ЕВ. Возможности применения витамелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;34:96–101.
67. Abdelkhalek YI, Mansour MG, Farouk O. Three dimensional transvaginal sonography and power Doppler angiography in the differentiation between endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2016 Dec;47(4):1795–801.
68. Afratis NA, Nikitovic D, Mulhaupt HAB, Theocharis AD, Couchman JR, Karamanos NK. Syndecans – key regulators of cell signaling and biological functions. The FEBS Journal. 2016 Oct ;284(1):27–41.
69. Ahmed S, Ahmed R M R, Rania M Z. Study of Endometrial Volume and Vascularity by 3D Power Doppler Ultrasound in Women with Perimenopausal Bleeding. IGRWH [Internet]2017;1(1):1-8. Available from:<https://pdfs.semanticscholar.org/abc9/6ba8885fb47e70114653c5bd750e74f121bb.pdf>.
70. Alcazar JL, Galvan R. Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal

bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1);44:1-6.

71. Alcázar JL, Pascual M Á, Ajossa S, Lorenzo CD, Piras A, Hereter L, et al. Reproducibility of the International Endometrial Analysis Group Color Score for Assigning the Amount of Flow Within the Endometrium Using Stored 3-Dimensional Volumes. *J Ultrasound Med.* Apr 2017;36(7):1347–54.

72. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer *Lancet.* 2005; 366(9484):491-505.

73. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. Detection of Benign Intracavitary Lesions in Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Prospective Comparative Study on Outpatient Hysteroscopy and Blind Biopsy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Jan–Feb;15(1):87–91

74. Antunes A, Vassallo J, Pinheiro A, Leão R, Neto AMP, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett.* 2014 Mar;7(6):1944–50.

75. Anza RA, Latif AA HA, Ibraheem FF, Ebrahim MF, Khalifa SE. Evaluation of endometrial volume and thickness in patients with abnormal uterine bleeding. *Schol Reps.* 2017;2:12–20.

76. Aplin JD, Glasser SR, Fazleabas AT. *The Endometrium. Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives.* UK: Informa; 2008. 89 p.

77. Aquino R S, Teng YH F, Park P W. Glycobiology of syndecan-1 in bacterial infections. *Biochem Soc Trans.* 2018 Apr 17;46(2):371-377.

78. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009 Sep;20(3):158-63.

79. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, Diest P JV, Uytterlinde A M, Ørbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial

hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005 Apr;103(11):2304–12.

80. Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecol Oncol*. 2017 Jul;146(1):34–8.

81. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Tsuji K, Masuda K, Ueki A, Susumu N. Biomarkers in endometrial cancer: possible clinical applications. *Oncol Lett*. 2012 Jun;3(6):1175-1180.

82. Belanger C, Dupont P, Tchernof A. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res*. 2002 Nov-Dec;34(11-12):737-45.

83. Belisário M S N, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro I M U. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas*. 2006 Jan;53(1):114–8.

84. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Which Patients Benefit from a 3D Reconstructed Coronal View of the Uterus Added to Standard Routine 2D Pelvic Sonography? *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):626–9.

85. Bittencourt CA, Simões RDS, Bernardo WM, Fuchs LFP, Júnior JM S, Pastore A R, et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017Jul;50(1):32–9.

86. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* . 2011 Aug.;7(7):1003–1015.

87. Brinton LA, Sakoda LC, Frederiksen K, Sherman ME, Kjaer SK, Graubard B I., et al. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions *Anal Quant Cytol Histol*. 2011 Apr;33(2):61-7.

88. Brotman RM, Ravel J, Bavoil PM, Gravitt PE, Ghanem KG. Microbiome, sex hormones, and immune responses in the reproductive tract: challenges for vaccine development against sexually transmitted infections. *Vaccine*. 2014; 32(14):1543-1552.

89. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LR, Nahas-Neto J, Nahas EA. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause*. 2016 Jul;23(7):759–64.

90. Campaner AB, Lima SM, Silva MA, Ribeiro PA. Differential expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Anal Quant Cytol Histol*. 2011 Apr;33(2):61-7.

91. Cefalo CM, Conte C, Sorice G P, Moffa S, Sun VA, Cinti F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity*. 2018Mar;26(4):651–7.

92. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016 Jan;27(1):8.

93. Chandran JR. Advances in diagnosis of endometrial hyperplasia. *The Journal Of Obstetrics And Gynecology Of India* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 March 26];9(58):1-7. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13224-018-1111-y#citeas>

DOI: 10.1007/s13224-018-1111-y.

94. Cheang K I, Sistrun S N, Morel K S, Nestler J. E. Effect on insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator during weight loss in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 18]; 7631804. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046020/>

DOI: 10.1155/2016/7631804.

95. Chiappa V, Bogani G, Pereira IB, Milani R, Raspagliesi F, Fruscio R. Tumor volume calculation with VOCAL software in endometrial cancer patients: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Sep;46:120.
96. Choi DS, Kim J-H, Ryu H-S, Kim HC, Han JH, Lee JS, et al. Syndecan-1, a key regulator of cell viability in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2007 Apr;121(4):741–50.
97. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;27(1):6-41.
98. Cornfield J A. Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1951 Jun;11(6):1269-75.
99. Courtney A. Woodfield. The usefulness of ultrasound imaging in gynecologic oncology. *Pet Clin, Article In Press.* 2018 April;13(2):143-163.
100. Creutzberg CL, Fleming G F. Endometrial Cancer. *Clinical Radiation Oncology.* 2016;1203-1229:7. Doi:10.1016/b978-0-323-24098-7.00059-9.
101. Dallal CM, Brinton LA, Bauer DC, Buist DSM, Cauley JA, Hue TF, et al. Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: a nested case–control study within the B~FIT cohort. *Endocr Relat Cancer.* 2012 Dec;20(1):151–60.
102. Degerud E, Nygård O, de Vogel S, Hoff R, Svingen GFT, Pedersen ER et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and mortality in patients with suspected stable angina pectoris. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):1161-1170.
103. Dorjgochoo T, Xiang YB, Long J, Shi J, Deming S, Xu, WH, et al. Association of genetic markers in the BCL-2 family of apoptosis-related genes with endometrial cancer risk in a Chinese population. *PloS one.* 2013;8(4).
104. Draz H, Esmayel E, Mousa M, Gomaa A, Mahmoud A. Study of Endogenous Sex Hormones And Inflammation In Elderly Women With Diabetes Mellitus. *ZUMJ.* 2014 Jan;20(1):1–14.

105. Dreisler E, Sorensen S S, Ibsen P H, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):102-8..
106. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1364–72.
107. Endometrial intraepithelial neoplasia. Committee opinion. American College Of Obstetricians And Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1272-8.
108. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas.* 2008 Mar;59(3):268–74.
109. Erenel H, Bese T, Sal V, Demirkiran F, Arvas M. Comparison of Diagnostic Accuracies of Serum HE-4 Levels and 3D Power Doppler Angiography Parameters between Benign Endometrial Pathologies and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(5):2507-2511.
110. Evans A J Re. The management of endometrial polyps in the 21st Century. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2013;15(4):280-281.
111. Faloppa CC, Baiocchi G, Cunha IW, Fregnani JHTG, Osorio CABT, Fukazawa EM, et al. NF- κ B and COX-2 Expression in Nonmalignant Endometrial Lesions and Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014 Feb;141(2):196–203.
112. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res.* 2016 Mar 15;8(3):1581-92.
113. Farrell R, Scurry J, Otton G, Hacker N. Clinicopathologic review of malignant polyps in stage 1A carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2005 Aug;98(2):254–62.
114. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:8.

115. Feng C, Miller C, Salgia M, Tenney M, Lee N, Yamada D, et al. Statin use significantly improves overall survival in high-grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Apr;137:36.
116. Figueiredo ACC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, Franco-Sena AB, Rebelo F, Cunha G M et al. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:1-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.009.
117. Finucane FM, Luan J, Wareham NJ, Sharp SJ, O’Rahilly S, Balkau B, et al. Correlation of the leptin:adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia.* 2009 Sep;52(11):2345–9.
118. Fitzgerald ML, Wang Z, Park PW, Murphy G, Bernfield M. Shedding of Syndecan-1 and -4 Ectodomains Is Regulated by Multiple Signaling Pathways and Mediated by a Timp-3-Sensitive Metalloproteinase. *J Cell Biol.* 2000 Feb;148(4):811–24.
119. Gallos ID, Alazzam M, Clark TJ, Faraj R, Rosenthal AN, Smith PP et al. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline [Internet]. June 2016 [Aug 2016];2016:7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2016/7631804/abs/>
DOI:10.1155/2016/7631804.
120. Geels YP, Putten LJVD, Tilborg AAV, Lurkin I, Zwarthoff EC, Pijnenborg JM, et al. Immunohistochemical and genetic profiles of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):245–51.
121. Götte M, Kersting C, Radke I, Kiesel L, Wülfing P. An expression signature of syndecan-1 (CD138), E-cadherin and c-met is associated with factors of angiogenesis and lymphangiogenesis in ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2007 Jan;9(1):8.

122. Gower BA. Leptin in Postmenopausal Women: Influence of Hormone Therapy, Insulin, and Fat Distribution. *Int J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):1770–5.
123. Grimnes G, Emaus N, Cashman K, Jorde R. The effect of high-dose vitamin D supplementation on muscular function and quality of life in postmenopausal women-A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2017 May;87(1):20–8.
124. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Sep;81(9):799-816.
125. Hammond E, Khurana A, Shridhar V, Dredge K. The role of heparanase and sulfatases in the modification of heparan sulfate proteoglycans within the tumor microenvironment and opportunities for novel cancer therapeutics. *Front Oncol.* 2014 Jul 24;4:195.
126. Heid IM, Winkler TW. A multitrait GWAS sheds light on insulin resistance. *Nat Genet.* 2017 Jan;49(1):7–8.
127. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider H P, Strelow F, Heinemann L A. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health and Quality of life Outcomes.* 2004;2(1):45.
128. Hetemäki N, Savolainen-Peltonen H, Tikkanen M J, Wang F, Paatela H, Hämäläinen E, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *Int J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep;102(12):4588–95.
129. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol.* 2005 Feb 9;3(1):8
130. Hillis G, Lowe G, Rumley A, Li Q, Harrap S, Marre M, et al. Inflammatory Biomarker Levels and The Risk of Vascular Complications and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart Lung Circ.* 2013;22:65.

131. Hüsing A, Dossus L, Ferrari P, Tjønneland A, Hansen L, Fagherazzi G et al. An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe. *Eur J Epidemiol.* 2016 Jan;31(1):51-60.
132. Ibrahim SA, Gadalla R, El-Ghonaimy EA, Samir O, Mohamed HT, Hassan H et al. Syndecan-1 is a novel molecular marker for triple negative inflammatory breast cancer and modulates the cancer stem cell phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR signaling pathways. *Mol Cancer.* 2017 Mar 7;16(1):57.
133. Ichinose T, Nakagawa S. Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma Involving Endometrial Polyp Diagnosed by Transcervical Resection: A Case Report. *J Clin Case Rep.* 2016 Jan;06(01).
134. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, Ozcakil HT, Kurtul O, Baytur YB, et al. Hormone Receptor Expressions and Proliferation Markers in Postmenopausal Endometrial Polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 2006 Jan;61(1):24–8.
135. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo S R. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34 (1): 5-22.
136. Jack G, Pitts M, Riach K, Bariola E, Schapper J, Sarrel P. Women, work and the menopause: releasing the potential of older professional women. 2014.
137. Jayanthi R, Srinivasan AR, Hanifah M, Maran AL. Associations among Insulin resistance, triacylglycerol/high density lipoprotein (TAG/HDL ratio) and thyroid hormone levels—a study on type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Nov;11(1):121-126.
138. Dobrokhotova YE, Lapina IA, Ozolinya LA, Saprykina LV, Grishin II, et al. Genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism among patients with endometrial hyperplasia. *Clin Res Trials.* 2017 Mar;3(2):1-4.
139. Jeon Y, Aja S, Ronnett G V, Kim E K. D-chiro-inositol glycan reduces food intake by regulating hypothalamic neuropeptide expression via AKT-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Feb 19;470(4):818-23.

140. Jiménez-Lopez JS, Miguel AG-S, Tejerizo-Garcia A, Muñoz-Gonzalez JL, Lopez-Gonzalez G. Effectiveness of transcervical hysteroscopic endometrial resection based on the prevention of the recurrence of endometrial polyps in post-menopausal women. *BMC Womens Health*. 2015 Feb 22;15(1).
141. Johnson C B, Davis M K, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7):900-7.
142. Jones ME, Schoemaker MJ, Rae M, Folkerd EJ, Dowsett M, Ashworth A, et al. Reproducibility of Estradiol and Testosterone Levels in Postmenopausal Women Over 5 Years: Results From the Breakthrough Generations Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Mar 30;179(9):1128–33.
143. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, Baidoo L. Association of vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: a 5-year longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):712.
144. Kanzaki H. Uterine Endometrial Function. Tokyo Japan: Springer Japan;2016. Chapter 1, ER α Signal Pathways Regulating Bcl-2 Transcription in Human Endometrial Glands;p.1-9.
145. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Feb;12(2):100–5.
146. Karnezis A N, Leung S, Magrill J, Mcconecky M K, Yang W, Chow C, et al. Evaluation of endometrial carcinoma prognostic immunohistochemistry markers in the context of molecular classification. *J Pathol Clin Res*. Oct 2017;3(4):279–93.
147. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *American Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1488-1494.

148. Kawata M, Miyoshi A, Fujikawa E, Kanao S, Takeda M, Mimura M et al. Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma: Case Report and Literature Review. *J Clin Gynecol Obstet*. 2017;6(2):49-52.
149. Kucur SK, Temizkan O, Atis A, Gozukara I, Uludag EU, Agar S, et al. Role of endometrial power Doppler ultrasound using the international endometrial tumor analysis group classification in predicting intrauterine pathology. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Mar 26;288(3):649–54.
150. Kuijsters N, Rabotti C, Mischi M, Schoot B. OP22.03: Strain imaging on transvaginal ultrasound to measure contractions in non-pregnant uteri. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Sep;46:120.
151. Kuittinen T, Rovio P, Staff S, Luukkaala T, Kallioniemi A, Grenman S, et al. Paclitaxel, Carboplatin and 1, 25-D3 Inhibit Proliferation of Endometrial Cancer Cells In Vitro. *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):6575-6581.
152. Kurjak A, Chervenak FA. *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology*. New Delhi • Panama City • London: JP Medical Ltd; 2011.934p.
153. Kužel D, Tóth D, Fučíková Z, Bartošová L, Mára M, Hrušková H, et al. Uterine Arteries Doppler Velocimetry Provides 3-years Follow up Endometrial Ablation Outcome. *Prague Med Rep*. 2008;109(2-3):166-174.
154. Kuźma E, Soni M, Littlejohns TJ, Ranson JM, Van Schoor NM, Deeg DJ, et al. Vitamin D and memory decline: Two population-based prospective studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;50(4):1099-1108.
155. Laban M, Hussain SH, Hassanin AS, Khalaf WM, Etman MK, Elsafty MSE et al. Endometrial Volume Measured by VOCAL Compared to Office Hysteroscopy for Diagnosis of Endometrial Polyps in Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Int*. 2016 Nov;2016:1–7.
156. Lai Y, Sun C. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2173-2178.

157. Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women. *Jama*. 2017 Mar28;317(12):1234.
158. Latif MA, Shady M, Nabil H, Mesbah Y. Trans-vaginal sonoelastography in the differentiation of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016 Sep;47(3):1123–31.
159. Lee S C, Kaunitz A M, Sanchez-Ramos L, Rhatigan R M. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1197–205.
160. Lee YC, Milne RL, Lheureux S, Friedlander M, McLachlan SA, Martin KL, et al. Risk of uterine cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:114-120.
161. Leone F, Marciante C, Lanzani C, Bignardi T, Ferrazzi E. OC01. 02: Clinical history of asymptomatic endometrial polyps in postmenopausal women: a 10-year follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):1.
162. Leone F, Parisi F, Marciante C, Crepaldi A, Lanzani C, de Meo, S, Cetin I. OP 16.01: Reproducibility of 3D-transvaginal sonography by VCI analysis to differentiate endometrial polyp and hyperplasia in pre-menopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(1):111.
163. Leone F P G, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein S R, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):103-12.
164. Lopes R G C, Baracat E C, de Albuquerque Neto L C, Ramos J F D, Yatabe S, Depesr D B, Lippi U G. Analysis of estrogen-and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007 May-Jun;14(3):300-3.

165. Madkour N M. An ultrasound risk-scoring model for prediction of endometrial cancer in post-menopausal women (using IETA terminology). *Middle East Fertil Soc J*. 2017 Sep;22(3):201–5.
166. Makled AK, Elmekawi SF, El-Refaie TA, El-Sherbiny MA. Three-dimensional power Doppler and endometrial volume as predictors of malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 May;39(5):1045-51.
167. Mansour G M, El-Lamie I K I, El-Kady M A, El-Mekawi S F, Laban M, Abou-Gabal A I. Endometrial volume as predictor of malignancy in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99(3):206-10.
168. Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Woźniakowska E. Featured paper Clinical implications of vitamin D deficiency. *Prz Menopauzalny*. 2015 Jun;2:75–81.
169. Mazur M, Kurman R J. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach*. New York: Springer-Verlag;2005.246.
170. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham E D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLoS One*. 2016 Apr 6;11(4):e0152441.
171. McCluggage W G. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol*. 2006 Mar;59(8):801–12.
172. McGurgan P, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and post-menopausal women. *Maturitas*. 2006 Jun;54(3):277–84.
173. Mittal P C, Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin Biochem*. 2009 Jun;42(10-11):1007–11.

174. Montgomery B E, Daum G S, Dunton C J. Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 May;59(5):368-78.
175. Morelli M, Di Cello A, Venturella R, Mocciaro R, D'Alessandro P, Zullo F. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Feb;29(2):156-9.
176. Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine.* 2013;23(3):88-93.
177. Mousa A, Naderpoor N, Courten MPD, Teede H, Kellow N, Walker K, et al. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017 May;105(6):1372-81.
178. Morice P, Leary A., Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
179. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon M J. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jan;294(1):15-26.
180. Munmany M, Ros C, Rius M, Gracia M, Nonell R, Martinez-Zamora M, et al. P14.07: Thickened endometrium secondary to continuous ulipristal acetate treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50:199.
181. Mutter G L, Zaino R J, Baak J P, Bentley R C, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2007 Apr;26(2):103-14
182. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Mar-Apr;16(2):157-162.
183. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler

ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):501–6.

184. Odeh M, Vainerovsky I, Grinin V, Kais M, Ophir E, Bornstein J. Three-dimensional endometrial volume and 3-dimensional power Doppler analysis in predicting endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecol Oncol.* 2007 Aug;106(2):348-53.

185. Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, Scollo P, Lorusso D, Giorda G, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):230-4.

186. Oh JH, Kim JH, Ahn HJ, Yoon JH, Yoo SC, Choi DS, et al. Syndecan-1 enhances the endometrial cancer invasion by modulating matrix metalloproteinase-9 expression through nuclear factor κ B. *Gynecol Oncol.* 2009 Sep;114(3):509–15.

187. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Apr;138(4):484-91.

188. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol Histopathol.* 2014 Feb;29(2):177-89.

189. Pathiraja P, Haldar K, Dhar S. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer Manag Res.* 2013;Jun;117.

190. Paul R, Borah A. The potential physiological crosstalk and interrelationship between two sovereign endogenous amines, melatonin and homocysteine. *Life Sci.* 2015 Oct;139:97–107.

191. Park SB, Bae JW, Kim JM, Lee SG, Han M. Antiproliferative and apoptotic effect of epigallocatechin-3-gallate on Ishikawa cells is accompanied by sex steroid receptor downregulation. *International journal of molecular medicine.* 2012;30(5):1211–1218.

192. Patel V, Wilkinson EJ, Chamala S, Lu X, Castagno J, Rush D. Endometrial Thickness as Measured by Transvaginal Ultrasound and the Corresponding Histopathologic Diagnosis in Women With Postmenopausal Bleeding. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 Jul;36(4):348–55.

193. Pinheiro A, Antunes A, Andrade L, De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Molecular medicine reports* 2014;9(6):2335-2341.
194. Pereira AKC, Garcia MT, Pinheiro W, Ejzenberg D, Soares Jr J M et al. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric*. 2015;18(4):498-502.
195. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2008;12:915–928.
196. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Aug;7(4):279-88.
197. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertility And Sterility*. 2005;83(3):705–709.
198. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with threedimensional power doppler angiography. *J. Egypt. Soc. Gynaecol. Obstet*. 2004;38(2):330–338.
199. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale M E, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2009;28(6):522-528.
200. Razik MA, Walid A, Maksoud MA. Transvaginal and color doppler ultrasound assessment of endometrial pathology in patients with postmenopausal bleeding. *J. Egypt. Soc. Gynaecol. Obstet*. 2012;38(2):709–714.
201. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, Ogilvie RP, Sempos CT, Lutsey PL. Trends in use of high-dose Vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 International units daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448–50.
202. Rotenberg O, Renz M, Reimers L, Doulaveris G, Gebb J,

Goldberg GL. Simultaneous endometrial aspiration and sonohysterography for the evaluation of endometrial pathology in women aged 50 years and older. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(2):414-423.

203. Sahoo SS, Lombard JM, Ius Y, O'Sullivan R, Wood LG, Nahar P et al. Adipose-derived vegf-mtor signaling promotes endometrial hyperplasia and cancer: implications for obese women. *Mol Cancer Res*. 2018;16:309–321.

204. Sak K. The val158met polymorphism in comt gene and cancer risk: role of endogenous and exogenous catechols. *Drug Metabolism Reviews*. 2017; 49(1):56–83.

205. Salama SA, Kamel MW, Diaz-Arrastia CR, Xu X, Veenstra TD, Salih, et al. Effect of TNF- α on Estrogen Metabolism and Endometrial Cells: Potential Physiological and Pathological Relevance. *Molecular Endocrinology*. 2009;23(1):124-125.

206. Salman M, Derdelis G, Salman G. OP22. 04: Use of elastography in the diagnosis of endometrial lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Oct;46:120-121.

207. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016 Jan;126(1): 12–22.

208. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):232-254. doi: 10.1093/humupd/dmw042.

209. Sanni OB, Kunzmann AT, Murray LJ, McCluggage WG, ColemanHG. Risk factors (excluding hormone replacement therapy) for endometrial hyperplasia: a systematic review. *Epidemiology*. 2016;6(2):229.

210. Saraiva AL, Payan-Carreira R, Gärtner F, Santana I, Rêma A, Lourenço LM, et al. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Feline Endometrial Adenocarcinoma and in Normal and Hyperplastic Endometria. *Reprod Domest Animal*. 015 Apr;50(2):333-340.

211. Sarne DH, Refetoff S, Rosenfield RL, Farriaux JP. Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(4):740-746.
212. Scragg RK, Stewart AW, McKenzie RL, Reeder AI, Liley JB, Allen MW. Sun exposure and 25-hydroxyvitamin d3 levels in a community sample: quantifying the association with electronic dosimeters. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* [Internet]. 2016 Sept [cited 2017];27(5):471–477. Available from: <https://www.nature.com/jes>.
213. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4a. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2009;43(1):19–26.
214. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2607-18.
215. Simó R, Barbosa-Desongles A, Hernandez C, Selva DM. IL1 β down-regulation of sex hormone-binding globulin production by decreasing HNF-4 α via MEK-1/2 and JNK MAPK pathways. *Mol Endocrinol.* 2012 Nov;26(11):1917-27.
216. Shivappa N, Hébert JR, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C, et al. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. *British Journal Of Nutrition.* 2016;115(1):138–146.
217. Shokeir T. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: How Important Are Intrauterine Adhesions? *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov;22(7):1318.
218. Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):649–656.

219. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia who 2014 and its clinical implications. *Menopause Rev.* 2017;16(3): 107–111.
220. Söderberg S, Colquhoun D, Keech A, Yallop J, Barnes EH, Pollicino C, et al. Leptin, But not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the lipid study. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jan;33(1):123-30.
221. Stachowiak G, Zając A, Pertynska-Marczewska M, Stetkiewicz T. 2D/3D ultrasonography for endometrial evaluation in a cohort of 118 postmenopausal women with abnormal uterine bleedings *Ginekol Pol*. 2016;87(12):787-792.
222. St-Germain ME, Gagnon V, Parent S, Asselin E. Regulation of cox-2 protein expression by akt in endometrial cancer cells is mediated through nf- κ b/ ikb pathway. *Molecular Cancer*. 2004 March;3:7.
223. Stefan N, Schick F, Häring HU. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2675-6;.
224. Tabassi Z, Bagheri S, Samimi M, Gilasi HR, Bahmani F, Chamani M, et al. Clinical and metabolic response to vitamin d supplementation in endometrial hyperplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Cancer*. 2017 Jun;8(3):185–195.
225. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Raad E A, Stavroulis A, Sleiman Z, et al. The Management Of Polyps In Female Reproductive Organs. *Int J Surg*. . 2017 July;43:7–16.
226. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, bcl-2 and ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. *BJOG*. 2003 Sep;110(9):794-8.
227. Teng YHF, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012 Jan;31(1):3-16. doi: 10.1016/j.matbio.2011.10.001.

228. Tibblin G, Bengtsson C, Furunes B, Lapidus L. Symptoms by age and sex: the population studies of men and women in gothenburg, Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 1990 Mar;8(1):9–17.

229. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu KH, et al. Risk Factors For Endometrial Hyperplasia Concomitant Endometrial Polyps In Pre- And Post-Menopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5423–5425.

230. Tosti C, Cappelli V, De Leo V. A New Oral Formulation based on D-Chiro-Inositol/Monacolin K/Bergamot Extract/Methylfolate and Vitamin K2 in Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome in Perimenopausal Women with a BMI >25 Kg/m². *J Metabolic Syndr*. 2016;5(207):2167–0943.

231. Troncon JK, Meola J, Candido-dos-Reis FJ, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Rosa-e-Silva JC. Analysis of differential genetic expression in endometrial polyps of postmenopausal women. *Climacteric*. 2017 Oct;20(5):462-466.

232. Urick ME, Rudd ML, Bell DW. *The Molecular Pathology of Serous Endometrial Cancer*. Cham: Springer;2017:87-122.

233. Van der Meer ACL, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the rcog/bsge guideline on the management of endometrial hyperplasia. *Clinical Obesity*. 2017;7(1):54–57.

234. Van Gemert WA, May AM, Schuit AJ, Oosterhof B Y, Peeters P H, Monninkhof E M. Effect of weight loss with or without exercise on inflammatory markers and adipokines in postmenopausal women: the shape-2 trial, a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 May;25(5):799-806.

235. Varma R, Sinha, Gupta J. K. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)—a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Mar 1;125(1):9-28.

236. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Rosetti S. Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in postmenopausal women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015;21(1):75–87.
237. Vincenzo Zappia Panico S, Russo G L, Budillon A, Ragione F D, Hursting, SD. *Advances in Nutrition and Cancer. Cancer Treatment and Research*. Berlin, Heidelberg:Springer; 2014. Obesity, energy balance, and cancer: a mechanistic perspective:21-33 pp.
238. Vovk I, Gorban N, Kondratiuk V. (Clinicopathologic Aspects of Endometrial Proliferous Processes in Women of Reproductive Age. *Galician Medical Journal*. 2017;24(4):1-8.
239. Wang D, DuBois R N. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb 11;29(6):781-8.
240. Wang N, Zhang Y, Bin L. Demographic and clinical features of endometrial polyps in patients with endometriosis. *Biomed Res Int* 2016;2016:1460793.
241. Wang N, Zhai H, Zhu C, Li Q, Han B, Chen Y, et al. Combined association of vitamin D and sex hormone binding globulin with nonalcoholic fatty liver disease in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan ;95(4).
242. Yang T K, Chung CJ, Chung S D, Muo CH, Chang CH, Huang CY. Risk of Endometrial Cancer in Women With Pelvic Inflammatory Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(34):e1278.
243. Zarch M V, Haghighi M, Behnamfar F, Rabbani S. To What Extent Doppler Transvaginal Sonography can be Reliable in Pre and Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding? *J Res Med Dent Sci*. 2017;5(4):62–65.
244. Zeng N, ZhouY, Zhang S, Singh Y, Salker M.S, Shi B, et al. 1α 25(OH) 2d3 sensitive cytosolic ph d3 regulation and glycolytic flux in human endometrial ishikawa cells. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(2):678–688.

245. Zhang C, Sung CJ, Quddus M R, Simon RA, Jazaerly T, et al. Association of ovarian hyperthecosis with endometrial polyp, endometrial hyperplasia, and endometrioid adenocarcinoma in postmenopausal women: a clinicopathological study of 238 cases. *Hum Pathol.* 2017 Jan;59:120-124.
246. Zhang L, Deng L, Chen F, Yao Y, Wu B, Wei L, et al. Inhibition of histone H3K79 methylation selectively inhibits proliferation, self-renewal and metastatic potential of breast cancer. *Oncotarget.* 2014 Nov 15;5(21):10665-77.
247. Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E, et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas.* 2017;96:95-102.
248. Zhao H, Zhou L, Shanguan AJ, Bulun SE. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol.* 2016 Jul;57(1):19-33.
249. Zhou S, Zhao L, Yi T, Wei Y, Zhao X. Menopause-induced uterine epithelium atrophy results from arachidonic acid/prostaglandin E2 axis inhibition-mediated autophagic cell death. *Sci Rep.* 2016 Aug;10;6:31408.
250. Zidan AA, Hassan AA, Seadah SS, Ibrahim EH, Attiah SM. Selected immunohistochemical prognostic factors in endometrial hyperplasia versus carcinoma. *Am J Med Sci.* . 2015;11(4):14-22.

ДОДАТОК

Список публікацій

1. Татарчук Т Ф, Єфименко О О, Занько О В. Негормональна терапія клімактеричних розладів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;30:75–80.
2. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В, Яроцька Н В. Аномальна маткова кровотеча. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31:103–106.
3. Калугина Л В, Татарчук Т Ф, Занько О В. Генитоуринарный менопаузальный синдром проблема женщин элегантного возраста и не только. Репродуктивна ендокринологія. 2016;28:68–74.
4. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В. Оптимізація методів діагностики гіперпроліферативної патології ендометрію у жінок постменопаузального віку: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів. 2017;40:259–263.
5. Яроцкая Н В, Занько Е В. Возможности применения витамелатонина в гинекологии. Репродуктивна ендокринологія. 2017;34:96–101.
6. Татарчук Т Ф, Дейнюк К Д, Занько О В, Юско Т І, Тарнопольська В О. Вітамін D дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018;41:84–94.
7. Татарчук Т Ф, Косей Н В, Занько О В, Ретунська І М. Прогнозування виникнення гіперпроліферативних захворювань ендометрія у жінок в постменопаузі: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів 2018;42:179–183.
8. Татарчук Т Ф, Занько О В. Переваги використання тривимірних ультразвукових технологій в діагностиці патології ендометрію у жінок в постменопаузі. Журнал Національної академії медичних наук України. 2018; спец. випуск:28.

Відомості про апробацію результатів дослідження.

Основні положення дисертації було викладено на міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в Україні» (Київ, 2016 р.), на Всесвітньому конгресі з гістероскопії (Барселона, 2017 р.), на науково-практичній конференції «Гармонія гормонів – основа здоров'я жінки» (Київ, 2018 р.), на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю від дня заснування НАМН України (Київ, 2018 р.), на 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.).