

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
Національної академії медичних наук України»

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГОРБАНЬ НАТАЛІЯ ЄВГЕНІВНА

УДК 618.145-007.61+618.141-006.5-055.2-036-092-07-08

**ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ПОЛІП ТІЛА МАТКИ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ПРОГНОЗУВАННЯ, АСПЕКТИ
ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

_____ Н.Є. Горбань

Науковий консультант:

професор, доктор медичних наук

Вовк Іраїда Борисівна

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Горбань Н.Є. Гіперплазія ендометрія та поліп тіла матки у жінок репродуктивного віку (прогнозування, аспекти патогенезу, діагностика та лікування). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01. «Акушерство та гінекологія». – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Київ, 2020.

Робота присвячена підвищенню ефективності діагностики, лікування неатипової гіперплазії і поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку, збереження та відновлення їх репродуктивного здоров'я шляхом розробки патогенетично обґрунтованого алгоритму діагностики, індивідуалізованого лікування та визначення факторів ризику розвитку такої патології.

Для вирішення поставленої мети та завдань було реалізовано покроковий комплекс досліджень, який включав 4 етапи. На першому етапі було розглянуто порушення менструального циклу (ПМЦ) серед жіночого населення України, як основний клінічний прояв гіперпроліферативної патології ендометрія (ГПЕ) та найважливішу її негативну реалізацію – рак тіла матки (РТМ) (2010–2017 рр.).

За даними відомчої статистики в країні частота ПМЦ за 2010–2017 рр. становила $15,69 \pm 0,01$ ‰ серед 1000 жінок фертильного віку з десятикратною різницею між показником в областях, зокрема вперше зареєстровано $10,04 \pm 0,01$ ‰. РТМ діагностований з частотою $3,88 \pm 0,01$ ‰, у т.ч. вперше зареєстровано $0,14 \pm 0,01$ ‰. Підвищення ризику виникнення досліджуваних патологічних станів у 2014-2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні та на території більшості областей (для ПМЦ відносні ризику=1,02; 1,02–1,02, для РТМ відносні ризику=1,04; 1,03–1,04).

Другим етапом дослідження була оцінка стану репродуктивного здоров'я жінок Київської області. Частота ПМЦ серед жінок фертильного віку, мешканок Київської області сягала $396,33 \pm 18,37$ ‰, що майже в 30 разів

більше, ніж аналогічний показник серед усіх жінок фертильного віку в країні за даними Міністерства охорони здоров'я України. Найчастіше ПМЦ виявлялися серед жінок у віковій групі 19–34 років. У цих жінок із ПМЦ неатипова ГПЕ зустрічалась втричі частіше порівняно з тими, хто мав нормальний менструальний цикл (МЦ) ($10,84 \pm 2,41$ % проти $3,09 \pm 1,08$ %, $p=0,002$). Зокрема, у таких жінок майже втричі більше зафіксовано НГЕ ($6,63 \pm 1,93$ % проти $2,32 \pm 0,93$ %, $p=0,05$), а частота ПЕ – в чотири рази більше ($4,82 \pm 1,66$ % проти $1,16 \pm 0,66$ %, $p=0,045$).

На третьому етапі дослідження обстежено 910 жінок репродуктивного віку, які перебували на стаціонарному хірургічному лікуванні у гінекологічних відділеннях Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Встановлено, що в структурі неатипової ГПЕ провідне місце посідали ПЕ – 77,5 %, НГЕ – 22,5 %, у тому числі у 12,7 % випадків – в поєднанні із ПЕ. За результатами багатофакторного прогностичного дослідження моделі встановлено, що незалежним достовірним предиктором ризику виникнення ПЕ є наявність ХЕ, який підвищує шанси на виникнення ПЕ в 1,8 рази ($0,61 \pm 0,20$, ВШ=1,8 при 95 ДІ 1,3–2,8 при $p=0,002$); в поєднанні з фіброзом строми показник збільшувався до 3,6 разів. Хронічний ендометрит (ХЕ) виявлений: у $56,50 \pm 1,87$ % жінок із ПЕ, у $38,20 \pm 5,15$ % – осіб з НГЕ та у $38,80 \pm 4,52$ % жінок, які мали поєднання НГЕ з ПЕ ($p<0,001$). що стало підставою для проведення поглибленого дослідження вірусно-бактеріального навантаження ендометрія у таких жінок та вказало на одну із провідних етіологічних ролей у виникненні неатипової ГПЕ – хронічного субклінічного запального процесу, що протікав без об'єктивних ознак.

На четвертому етапі дослідження проведені всебічні проспективні клініко-лабораторні обстеження за розробленим алгоритмом. Критерії включення: репродуктивний вік жінки, гістологічно доведена ГПЕ (НГЕ або ПЕ) без атипії. Критерії виключення: лейоміома матки, ендометріоз тіла матки, кісти яєчників, полікістоз яєчників. Обстежено 280 жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, яких зараховано до основної групи, групи порівняння та

групи контролю. Основну групу становили жінки з неатиповою ГПЕ: I група – жінки з НГЕ (n=60); II група – жінки з ПЕ (n=62); III група – жінки з поєднанням НГЕ та ПЕ (n=62) (жінки основної групи обстежені до та після лікування). Групу порівняння склали 66 жінок репродуктивного віку, які отримували лікування неатипової ГПЕ без урахування результатів імуногістохімічного дослідження й аналізу вірусно-бактеріального навантаження ендометрія, які, залежно від наявності або відсутності ознак НГЕ, були розподілені на підгрупи: НГЕ в поєднанні з ПЕ (n=39) та лише з ПЕ (n=27). Контрольну групу становили 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Встановлено, що ПМЦ було виявлено в кожній з обстежених груп: при НГЕ – у $53,33 \pm 6,44$ % випадків; при поєднанні її з ПЕ – у $61,29 \pm 6,19$ % випадків; при ПЕ – у $32,26 \pm 5,94$ % випадків, при $p=0,004$, що може розглядатись як один із важливих клінічних маркерів наявності неатипової ГПЕ.

Ультразвукове дослідження ОМТ виявило поліморфізм ультразвукових ознак у $77,72 \pm 3,07$ %, патогномонічні клінічні інструментальні ознаки у жінок з неатиповою ГПЕ: підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з множинними дрібними гіпо- або анехогенними включеннями розміром до 1,5 мм, іноді з ефектом акустичного підсилення, деформація місця дотику переднього та заднього листків ендометрія.

Стан мікроекології статевих шляхів у жінок із неатиповою ГПЕ характеризувався дисбалансом між аеробним та анаеробними представниками мікробіоценозу на тлі дефіциту (до 33 %) стабілізуючої мікрофлори (лактобацил) та наявністю збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, у кожній четвертій обстеженій; більш активна контамінація цервікального каналу (ЦК) асоціаціями облигатно анаеробних мікроорганізмів з аеробною умовно-патогенною мікрофлорою виявлена у жінок з ПЕ. В структурі мікробіому порожнини матки у всіх жінок з неатиповою ГПЕ переважають представники анаеробної мікрофлори. У таких жінок зафіксовані порушення мікроекологічної рівноваги в кишечнику, зокрема, збільшення частки мікрофлори з патогенними властивостями.

Вірусологічні дослідження виявили інфікування ендометрія антигенами вірусу цитомегалії (ЦМВ): у жінок із ПЕ – у $54,84 \pm 6,32$ % випадків, у $38,33 \pm 6,28$ % обстежених з НГЕ, у $45,16 \pm 6,32$ % жінок при поєднанні НГЕ+ПЕ. Встановлено, що у жінок із неатиповою ГПЕ, у яких виявлено інфікування ендометрія антигенами ЦМВ, рівні концентрацій специфічних антитіл до ЦМВ у сироватці крові (IgG-АТ) були позитивними та становили 26 (21–28) ум. од. у разі НГЕ, 22,5 (17–28,5) ум. од. за поєднання НГЕ з ПЕ та 19,5 (11–31) ум. од. при ПЕ та було достовірно вищим порівняно із рівнями концентрацій аналогічного імуноглобуліну до ЦМВ у сироватці крові жінок, у яких антигени ЦМВ в ендометрії не визначались, що може слугувати індикатором присутності відповідного вірусу локально за гіперпроліферативних змін та припустити значущий внесок саме вірусної персистенції у розвиток ХЕ.

За даними морфологічного дослідження ознаки ХЕ (виявлення CD-138) встановлені: за наявності ПЕ від $80,00 \pm 17,89$ % у обстежених із мікрополіпозом ендометрія до $25,0 \pm 15,31$ % у жінок із фіброзними ПЕ, при залозисто-кістозних ПЕ – у $45,45 \pm 10,62$ % випадків, при залозисто-фіброзних ПЕ – у $37,04 \pm 9,29$ % жінок; у разі поєднання ПЕ з НГЕ від $80,00 \pm 17,89$ %, в осіб із мікрополіпозом ендометрія до $37,5 \pm 17,12$ % у разі верифікації фіброзних ПЕ на тлі НГЕ, при залозисто-кістозних ПЕ на тлі НГЕ – у $63,64 \pm 10,26$ % випадків та залозисто-фіброзних ПЕ на тлі НГЕ – у $44,44 \pm 9,56$ % жінок; у разі НГЕ ознаки ХЕ верифіковано у $20,59 \pm 6,93$ % обстежених із залозистою формою, у $45,83 \pm 10,17$ % жінок із залозисто-кістозною. Встановлені особливості впливу ХЕ на рецептивність ендометрія: появ мозаїцизму та гетерогенності експресії.

Проведені імуногістохімічні дослідження експресії рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів у тканинах ПЕ у жінок репродуктивного віку виявив, що позитивною для естрогенових рецепторів (ЕР) вона була у більшості випадків із ПЕ залозисто-кістозної будови (75 %), як в залозах, так і в стромі, поступово знижуючись до поодиноких ділянок слабопозитивної експресії у випадках фіброзних ПЕ. Для прогестеронових рецепторів (ПР) визначені знижені показники експресії у обстежених з ПЕ будь-якої гістологічної будови

– від 38 % у жінок із залозисто-кістозною будовою до майже відсутності за фіброзних ПЕ.

Позитивні ступені експресії андрогенових рецепторів (АР) виявлені у жінок із залозистою будовою ПЕ: у половини осіб із залозисто-кістозними ПЕ та у 13,3 % обстежених із залозисто-фіброзними ПЕ. Мікрополіпоз ендометрія без ознак НГЕ зустрічався доволі рідко, характеризується збереженням невиразної рецептивності тканини до основних стероїдних гормонів, що, можливо, пояснює цю патологію зважаючи на локальну гіперпроліферацію ендометрія без порушення її гормональної чутливості.

Визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів у тканинах ПЕ на тлі НГЕ встановило певні особливості: позитивну експресію ЕР як в епітелії строми, так і в епітелії залоз з тенденцією до більшої частоти виявлення експресії в залозах гіперпластично зміненого ендометрія навколо ПЕ. Експресія ПР та АР в тканинах ПЕ на тлі НГЕ виявила характерні риси, що виявляли однакові частоту виявлення експресії (як стромально, так і залозисто), в тканині ПЕ та в гіперпластично зміненому ендометрії.

При визначенні характеристик рецепторного статусу ендометрія в генезі та ідентифікації НГЕ у жінок репродуктивного віку було встановлено гіперекспресію ЕР на фоні зниження рівня експресії ПР. Ці односпрямовані зміни виявили у переважній кількості жінок з НГЕ, але, у випадках, де гіперпроліферативні зміни були поєднані із ознаками ХЕ, характеризуючись мозаїцизмом та гетерогенністю експресії рецепторів до статевих стероїдних гормонів, це може бути зумовлено тривалою персистенцією запального агента в порожнині матки й дією його ендотоксинів.

Проведені дослідження дали можливість встановити роль рецептивності АР у жінок репродуктивного віку з НГЕ (експресія АР має вищі рівні за відсутності ознак ХЕ (43,9 % проти 10,5 %), що доводить патогенетичну роль системних ендокринних порушень у формуванні НГЕ у жінок репродуктивного віку. Виявлено односпрямовану появу експресії АР як в епітелії залоз, так і строми гіперплазованого ендометрія у таких жінок. Підвищення показників у

жінок з НГЕ та без наявності ХЕ, за позитивної експресії в усіх компонентах клітин, може вказувати на патогенетичну роль системних порушень стероїдного гомеостазу у таких жінок та бути маркером їх можливого рецидивування.

Уперше встановлені особливості експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у жінок із НГЕ за наявності ХЕ: в стромі – у 79,0 %, у залозах – у 68,4 % випадків. За відсутності морфологічних ознак ХЕ ЦОГ-2 експресувався: в стромі – у 7,3 % випадків, у залозах – у 53,7 % обстежених. При ПЕ верифіковано негативну експресію ЦОГ-2 у фіброзних компонентах – у 93,0 % жінок.

Дослідження рецептивності гіперпластично зміненого ендометрія та ПЕ показали різний стан чутливості рецепторів, що є необхідним для персоніфікованих підходів до лікування таких жінок. Призначення гормональної терапії не завжди буде доцільним, оскільки у половини з них відсутня чутливість тканини ПЕ до гормонального впливу, тому без морфологічного дослідження тактика призначення гормонотерапії для їх лікування може мати лише частковий ефект і в ряді випадків є недоцільною. У зв'язку з чим терапією першого вибору ПЕ, незалежно від їх морфологічної будови, є і залишається хірургічне лікування із подальшою обов'язковою антибактеріальною терапією.

У разі морфологічної верифікації ПЕ із залозистою будовою при збереженій чутливості рецепторів до стероїдних гормонів із метою профілактики рецидивів показано призначення гормональної терапії в післяопераційному періоді. У випадках фіброзних ПЕ на тлі НГЕ такі жінки також потребують призначення гормональної терапії після видалення ПЕ з метою лікування НГЕ.

Результати імуногістохімічного дослідження експресії AR у тканинах ПЕ встановили незначну їх рецептивність, яка визначається до 25,0 % випадків, що свідчить про незначну чутливість поліпів до андрогенного впливу, в зв'язку з чим застосування андрогенів не є і не може бути прийнятним для

гормонального лікування ПЕ у жінок репродуктивного віку. У разі потреби препаратом вибору з найменшим андрогеновим впливом можуть бути прогестини.

Встановлено, що патогенез неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку є надзвичайно складним та багатofакторним процесом і потребує продовження вивчення проблеми й деяких уточнень, являючи собою патологічне замкнуте коло, не завжди є характерним для всіх жінок та може мати індивідуальні особливості, порушуючи як репродуктивну, так і менструальну функцію, перебігаючи на фоні бактеріально-вірусної контамінації статевих шляхів і порожнини матки, порушуючи нормальну роботу рецепторів ендометрія.

Вищенаведені особливості обґрунтовують необхідність впровадження в клінічну практику етіопатогенетичний індивідуалізований алгоритм вирішення клінічних завдань у кожному конкретному випадку, застосовуючи широкий спектр діагностично-лікувальних заходів, спрямованих як на ерадикацію збудників та ознак хронічного запального процесу, на корекцію гормонального профілю, так і на збереження й відновлення репродуктивного здоров'я у жінок.

Впровадження розробленого алгоритму діагностичних і лікувальних заходів показало свою високу ефективність у жінок репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ, що дало змогу отримати меншу у 2,5 разів частоту рецидивів ($13,04 \pm 2,48$ % проти $33,33 \pm 5,80$ %, $p < 0,01$): у жінок з НГЕ це становило $15,57 \pm 3,28$ % проти $41,03 \pm 7,88$ % ($p < 0,01$), у обстежених з ПЕ – $8,06 \pm 3,46$ % проти $22,22 \pm 8,00$ % ($p < 0,01$). Показало свою ефективність у $84,24 \pm 2,69$ % жінок основних груп (на противагу $42,42 \pm 6,08$ % ($p < 0,001$)): у жінок з НГЕ це склало $82,79 \pm 3,42$ % проти $41,03 \pm 7,88$ % ($p < 0,001$), у обстежених з ПЕ – $87,10 \pm 4,26$ % проти $44,44 \pm 9,56$ % ($p < 0,001$).

Застосування інноваційного діагностично-лікувального алгоритму знижує шанси виникнення рецидиву як НГЕ (ВШ=0,27 при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з ПЕ (ВШ=0,30 при 95 % ДІ 0,15-0,62).

Ключові слова: неатипова гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, фактори ризику, бактеріально-вірусне інфікування, рецептори, лікування.

SUMMARY

Gorban, N.Ye. Endometrial hyperplasia and uterine polyps in women of reproductive age (prognostication, aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment). – Manuscript.

The dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences on the speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology. – State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to finding a solution to the relevant scientific problem in order to increase the effectiveness of treatment of non-atypical hyperplasia and endometrial polyps, to maintain and regain reproductive health of women by means of developing and implementing a pathogenetically grounded therapeutic and diagnostic algorithm.

In order to address the goals and objectives, a step-by-step set of studies consisting of 4 stages was implemented. At the first stage, menstrual disorders were considered among the female population of Ukraine as the main clinical manifestation of endometrial hyperproliferative pathology and its most important negative complication i.e. uterine cancer (2010–2017).

According to departmental statistics in the country, the frequency of menstrual disorders between 2010 and 2017 was $15.69 \pm 0.01\%$ among 1,000 women of reproductive age with a tenfold difference between the indicators in the regions, in particular, $10.04 \pm 0.01\%$ were registered for the first time. Uterine cancer was diagnosed with a frequency of $3.88 \pm 0.01\%$, including $0.14 \pm 0.01\%$ registered for the first time. The increased risk of pathological conditions was observed in patients in 2014–2017 compared to 2010–2013 in Ukraine and in most regions (for menstrual disorders relative risks=1.02; 1.02–1.02, for uterine cancer relative risks=1.04; 1.03–1.04).

The second stage of the study was to assess the reproductive health of women in the Kyiv region. The frequency of uterine cancer among women of reproductive age, residents of the Kyiv region, reached $396.33 \pm 18.37\%$, which is almost 30 times

higher than the same figure among all women of reproductive age in the country according to the Ministry of Health of Ukraine. Mainly, uterine cancer was detected among women in the age group of 19–34. In those women with menstrual disorders, non-atypical endometrial hyperproliferative pathology occurred three times more often compared to those who had a normal menstrual cycle ($10.84 \pm 2.41\%$ vs. $3.09 \pm 1.08\%$, $p=0.002$). In particular, such women were diagnosed almost three times more often with non-atypical endometrial hyperplasia (NAEH) ($6.63 \pm 1.93\%$ vs. $2.32 \pm 0.93\%$, $p=0.05$), and the frequency of endometrial polyps was four times higher ($4.82 \pm 1.66\%$ vs. $1.16 \pm 0.66\%$, $p=0.045$).

During the third stage of the study we examined 910 women of reproductive age who were undergoing inpatient surgical treatment in Gynecological departments of the State Institution “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. It was found that in the structure of non-atypical endometrial hyperproliferative pathology the leading place was occupied by endometrial polyp (EP) – 77.5%, NAEH – 22.5%, including in 12.7% of cases in combination with EP. According to the results of a multifactor prognostic study of the model, it was found that an independent reliable predictor of the risk of endometrial polyp is the presence of chronic endometritis, which increases the risks of EP 1.8 times (0.61 ± 0.20 , odds ratio (OR) =1.8 at 95 confidence interval (CI) 1.3–2.8 at $p=0.002$); in combination with stromal fibrosis, the rate increased to 3.6 times. Chronic endometritis (CE) was detected: in $56.50 \pm 1.87\%$ of women with EP, in $38.20 \pm 5.15\%$ – people with NAEH and in $38.80 \pm 4.52\%$ of women who had a combination of NAEH with EP ($p<0.001$), which became the basis for an in-depth study of viral and bacterial load on the endometrium in such women and indicated one of the leading etiological roles in the development of non-atypical endometrial hyperproliferative pathology i.e. a chronic subclinical inflammation that occurred without objective signs.

At the fourth stage of the study, comprehensive prospective clinical and laboratory examinations were performed according to the developed algorithm. Inclusion criteria are as follows: reproductive age of female, histologically proven

endometrial hyperproliferative pathology (NAEH or EP) without atypia. Exclusion criteria are as follows: uterine leiomyoma, endometriosis, ovarian cysts, polycystic ovaries. There were 280 women of reproductive age with atypical endometrial hyperproliferative pathology, who were included in the main group, comparison group and control group. The main group consisted of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology: Group I - women with NAEH (n=60); Group II – women with EP (n=62); Group III – women with a combination of NAEH and EP (n=62) (women of the main group were examined before and after treatment). The comparison group consisted of 66 women of reproductive age who received treatment for non-atypical endometrial hyperproliferative pathology without taking into account the results of immunohistochemical study and analysis of viral and bacterial load of the endometrium, which, depending on the presence or absence of signs of NAEH, were divided into subgroups: NAEH in combination with EP (n=39) and only with EP (n=27). The control group consisted of 30 healthy women of reproductive age.

It was found that menstrual disorders were detected in each of the examined groups: NAEH – in $53.33\pm 6.44\%$ of cases; when combined with EP – in $61.29\pm 6.19\%$ of cases; EP – in $32.26\pm 5.94\%$ of cases, at $p=0.004$, which can be considered as one of the important clinical markers of the presence of non-atypical endometrial hyperproliferative pathology.

A pelvic ultrasound revealed polymorphism of ultrasound signs in $77.72\pm 3.07\%$, pathognomonic clinical instrumental signs in women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology: increased endometrial echogenicity, inhomogeneous structure with multiple small hypo- or anechoic inclusions up to 1.5 mm in size, sometimes with acoustic amplification effect, deformation of the point of contact of the anterior and posterior leaves of the endometrium.

The state of genital microecology in women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology was characterized by an imbalance between aerobic and anaerobic representatives of the microbiocenosis on the background of deficiency (up to 33%) of stabilizing microflora (lactobacilli) and the presence of sexually

transmitted infections in every fourth; more active contamination of the cervical canal by associations of obligately anaerobic microorganisms with aerobic opportunistic pathogens was found in women with EP. The structure of the microbiome of the uterine cavity in all women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology is dominated by representatives of the anaerobic microflora. Such women had disturbances of microecological balance in intestines as well as an increase in a share of microflora with pathogenic properties.

Virological studies revealed infection of the endometrium with cytomegalovirus (CMV) antigens: in women with EP – in $54.84 \pm 6.32\%$ of cases, in $38.33 \pm 6.28\%$ of those examined with NAEH, in $45.16 \pm 6.32\%$ women with a combination of NAEH+EP. It was found that in women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology, who had endometrial infection with CMV antigens, the levels of concentrations of specific antibodies to CMV in blood serum (IgG-AT) were positive and amounted to 26 (21–28) relative units in the case of NAEH, 22.5 (17–28.5) relative units in combination with NAEH with EP and 19.5 (11-31) relative units in case of EP and was significantly higher than the levels of similar immunoglobulin concentrations to CMV in the serum of women whose CMV antigens in the endometrium were not detected, which may serve as an indicator of the presence of the virus locally in hyperproliferative changes and suggest a significant contribution to viral persistence in the development of CE.

According to the morphological study, the signs of CE (detection of CD-138) were found: in the presence of EP from $80.00 \pm 17.89\%$ in those examined with endometrial micropolyposis to $25.0 \pm 15.31\%$ in women with fibrous EP, with glandular-cystic EP – in $45.45 \pm 10.62\%$ of cases, with glandular-fibrous EP – in $37.04 \pm 9.29\%$ of women; in the case of a combination of EP with NAEH from $80.00 \pm 17.89\%$, in patients with endometrial micropolyposis up to $37.5 \pm 17.12\%$ in the case of verification of fibrous EP on the background of NAEH, with glandular-cystic EP on the background of NAEH – in $63,64 \pm 10.26\%$ of cases and glandular-fibrous PE on the background of NAEH – in $44.44 \pm 9.56\%$ of women; in the case of NAEH signs of CE were verified in $20.59 \pm 6.93\%$ of patients with glandular form, in

45.83±10.17% of women with glandular-cystic. The features of CE influence on endometrial receptivity were established: appearance of mosaicism and heterogeneity of expression.

Immunohistochemical studies of the expression of endometrial receptors for steroid hormones in EP tissues in women of reproductive age found that it was positive for estrogen receptors (ER) in most cases with EP glandular-cystic structure (75%), both in the glands and in the stroma, gradually decreasing to single areas of weakly positive expression in cases of fibrous EP. For progesterone receptors (PR), reduced expression values were found in subjects with EP of any histological structure – from 38% in women with glandular-cystic structure to almost no fibrous EP.

Positive degrees of androgen receptor (AR) expression were found in women with glandular structure of EP: in half of patients with glandular-cystic EP and in 13.3% of those examined with glandular-fibrous EP. Endometrial micropolyposis without signs of NAEH was quite rare, characterized by the preservation of indistinct tissue receptivity to major steroid hormones, which may explain this pathology due to local endometrial hyperproliferation without jeopardizing its hormonal sensitivity.

The study of steroid hormone receptor expression in EP tissues on the background of NAEH demonstrated certain features: positive expression of ER in both the stromal epithelium and glandular epithelium with a tendency to increase the frequency of expression in the glands of hyperplastically altered endometrium around EP. The expression of PR and AR in EP tissues on the background of NAEH revealed characteristic features that showed the same frequency of expression (both stromal and glandular), in EP tissue and in hyperplastically altered endometrium.

When determining the characteristics of the receptor status of the endometrium in the genesis and identification of NAEH in women of reproductive age, hyperexpression of the ER was found against the background of reduced levels of PR expression. These unidirectional changes were found in the vast majority of women with NAEH, but in cases when hyperproliferative changes were combined with signs of CE, characterized by mosaicism and heterogeneity of expression of sex steroid

hormone receptors, this may be due to prolonged persistence of the inflammatory agent in the uterus and the action of its endotoxins.

Studies have established the role of receptivity of AR in women of reproductive age with NAEH (AR expression has higher levels in the absence of signs of chronic endometritis) (43.9% vs. 10.5%), which proves the pathogenetic role of systemic endocrine disorders in the formation of NAEH in women of reproductive age. These women are reported to have unidirectional expression of AR in both glandular epithelium and endometrial stromal hyperplasia. Elevated rates in women with NAEH and without CE, with positive expression in all cell components, may indicate the pathogenetic role of systemic disorders of steroid homeostasis in such women and be a marker of their possible recurrence.

For the first time, the main features of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in women with NAEH in the presence of CE were established: in the stroma – in 79.0% of patients, in the glands – in 68.4% of cases. In the absence of morphological signs of CE COX-2 was expressed: in the stroma – in 7.3% of cases, in the glands – in 53.7% of subjects. Negative expression of COX-2 in fibrous components was verified in EP – in 93.0% of women.

The studies of the receptivity of hyperplastically altered endometrium and EP have shown different states of receptor sensitivity, which is necessary for personalized approaches to the treatment of such women. Prescribing hormone therapy will not always be appropriate, because half of them have no sensitivity of EP tissue to hormonal effects, so without morphological examination, the tactics of prescribing hormone therapy for their treatment may have only a partial effect and in some cases is impractical. Therefore, the treatment of first choice EP, regardless of their morphological structure, is and remains surgical treatment followed by mandatory antibacterial therapy.

In case of morphological verification of EP with a glandular structure while maintaining the sensitivity of receptors to steroid hormones in order to prevent recurrence, the hormone therapy in the postoperative period is prescribed. In cases of fibrous EP on the background of NAEH, such women also require the prescription of

hormone therapy after removal of EP for the treatment of NAEH.

The results of immunohistochemical study of AR expression in EP tissues revealed insignificant receptivity, which is in up to 25.0% of cases, indicating a low sensitivity of EP to androgenic effects, for this reason, the use of androgens is not and cannot be acceptable for EP hormonal treatment in women of reproductive age. If necessary, the drug of choice with the least androgenic effect may be progestins.

It has been established that the pathogenesis of non-atypical endometrial hyperproliferative pathology in women of reproductive age is an extremely complex and multifactorial process and requires further study of the problem and some clarifications. Being a pathological vicious circle, it is not always characteristic of all women and it can have individual differences disrupting both reproductive and menstrual function on the background of bacterial and viral contamination of the genital tract and uterine cavity, disrupting the normal function of endometrial receptors.

The above-mentioned features justify the implementation of an etiopathogenetic individualized algorithm to solve clinical problems in each specific case, using a wide range of diagnostic and therapeutic measures aimed at eradication of pathogens and signs of chronic inflammation and correction of the hormonal profile as well as the preservation and restoration of reproductive health in women.

The implementation of the developed algorithm of diagnostic and therapeutic measures has shown its high efficiency in women of reproductive age with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology, which allowed to reduce the recurrence rate 2.5 times ($13.04 \pm 2.48\%$ vs. $33.33 \pm 5.80\%$, $p < 0.01$): in women with NAEH it was $15.57 \pm 3.28\%$ vs. $41.03 \pm 7.88\%$ ($p < 0.01$), in those examined with EP – $8.06 \pm 3.46\%$ vs. $22.22 \pm 8.00\%$ ($p < 0.01$). It showed its effectiveness in $84.24 \pm 2.69\%$ of women in the main groups (as opposed to $42.42 \pm 6.08\%$ ($p < 0.001$)): in women with NAEH it was $82.79 \pm 3.42\%$ vs. $41.03 \pm 7.88\%$ ($p < 0.001$), in those examined with EP – $87.10 \pm 4.26\%$ vs. $44.44 \pm 9.56\%$ ($p < 0.001$).

The use of an innovative diagnostic and treatment algorithm reduces the risk of recurrence of both NAEH (OR=0.27 at 95% CI 0.11-0.64) and in combination with

EP (OR=0.30 at 95% CI 0, 15-0.62).

Keywords: non-atypical endometrial hyperplasia, endometrial polyp, risk factors, bacterial and viral infections, receptors, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горбань НЄ. Безплідність в шлюбі в областях України. Генофонд і здоров'я: природний і штучний добір серед населення України [монографія] (за ред. Тимченко О.І., Линчак О.В., Поканевич Т.М.). Київ: Медінформ; 2015. С. 58-64. (Особистий внесок: написаний підрозділ, підготовка матеріалу до друку).
2. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів при лейоміомі матки на тлі запальних захворювань статевих органів. Здоровье женщины. 2015;100(4):122-5.
3. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ. Влагалищная гормональная релизинг-система – современное решение насущных проблем. Здоровье женщины. 2015;104(8):42-5. (Особистий внесок: огляд літератури, підготовка матеріалів до друку).
4. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. Здоровье женщины. 2016;108(2):102-7. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних).
5. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). Здоровье женщины. 2016;111(5):10-8. (Особистий внесок: огляд літератури, підготовка матеріалів до друку).
6. Лисяна ТО, Пономарьова ІГ, Ковальчук ОА, Кацалап ОМ, Горбань НЄ. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія. Світ медицини та біології. 2017;62(4):54-8. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).

7. Горбань НЕ. Полип и гиперплазия эндометрия – этиопатогенетические аспекты рационального подхода к проблеме. Вісник наукових досліджень. 2017;89(4):67-72.

8. Vovk IB, Gorban NE, Kondratiuk VK. Clinicopathologic Aspects of Endometrial Proliferous Processes in Women of Reproductive Age. Галицький лікарський вісник. 2017;4(24):7-11. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

9. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;90(1):39-44.

10. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;22(2):52-7. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних).

11. Горбань НЕ, Задорожная ТД, Вовк ИБ, Кондратюк ВК, Килихевич СН. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии. Запорожский мед. журн. 2019;115(4):491-8. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).

12. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетреба НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;23(1):73-80. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, узагальнення результатів).

13. Антипкін ЮГ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ, Линчак ОВ. Репродуктивне здоров'я жінок-мешканок радіоактивно забруднених територій України (2007-2017 рр.). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019;(24):284-295. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

14. Горбань НЄ, Задорожна ТД, Вовк ИБ, Жулкевич ІВ. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. Вісник наук.

досліджень. 2019;95(2):47-52. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

15. Horban NE, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*. 2019;3(12):266-70. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

16. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порухення менструальної функції: ситуація в світі – і в Україні - у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019;81(3):77-83. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).

17. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Безплідність як основний аспект порушення генеративної функції жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;39(3):62-72. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

18. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;24(2):32-8. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

19. Horban NE., Dzys NP., Lynchak OV., Pokanevych TM. Features of gynecological pathology in women of reproductive age from Kiev region. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2019;(34):62-7. (Особистий внесок: ідея роботи, підготовка матеріалу до друку).

20. Вовк ІБ., Задорожна ТД., Горбань НЄ, Кондратюк ВК. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку. *Медичні перспективи*. 2020;25(1):134-41. (Особистий внесок: огляд літератури, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

21. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(8):1600-5. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

22. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку з проліферативною патологією статевих органів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;(25):23-32.

23. Kondratiuk VK, Nikitina IM, Gorban NE. Optimization tactics of diagnosis and treatment of women of reproductive age with dysplastic lesions of squamous cervical epithelium and hyperproliferative diseases of the uterus. Збірник наукових праць 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology; 2017 May 17; Antalya. p.602-11. (Особистий внесок: узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).

24. Горбань НЄ. Оптимізація лікування поєднаної доброякісної гіперпроліферативної патології матки. Журнал Національної академії медичних наук України. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25 річчю НАМН України. Матеріали конференції. Спеціальний випуск. 2018. С. 26-7.

25. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Нетреба НІ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики цитомегаловірусної інфекції у жінок. Патент України UA 105990 U. 2016 квіт. 11. 6 с. (Особистий внесок: патентний пошук, підготовка патентної документації).

26. Нетреба НІ, Вовк ІБ, Горбань НЄ, Басюк СМ, Доброчинська ЛІ, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб визначення антигену вірусу цитомегалії у жінок репродуктивного віку. Патент

України UA 106004 U. 2016 квіт. 11, 4 с. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка патентної документації).

27. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Чубей ГВ, Ракша П, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики особливостей диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки. Патент України UA 135178 U. 2019 черв. 25. 5 с. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка патентної документації).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ГІПЕРПЛАЗІЯ ТА ПОЛІПИ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Актуальність та етіопатогенетичні аспекти гіперпроліферативної патології ендометрія	35
1.2. Провідні аспекти діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія	58
1.3. Особливості лікувальної тактики при гіперпроліферативній патології ендометрія	71
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	89
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА МЕШКАНОК КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	109
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ	
4.1. Ретроспективний аналіз гінекологічної патології та визначення факторів ризику розвитку неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія за даними відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок (2010-2018 роки)	138
4.2. Клінічна характеристика жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія	149
4.3. Інструментально-діагностичні методи обстеження жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія	164
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ,	

ПОРОЖНИНИ МАТКИ ТА ВМІСТУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

- 5.1. Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія 182
- 5.2. Особливості мікробіоценозу порожнини матки у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія 191
- 5.3. Характеристика мікробіоценозу вмісту товстого кишечника у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія 199

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ РІЗНИХ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

- 6.1. Особливості експресії антигенів цитомегаловірусу та вірусів звичайного герпесу 1 та 2 типів в епітелії статевих шляхів та порожнини матки у жінок репродуктивного віку за наявності неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія 207
- 6.2. Аналіз рівнів концентрацій основних класів імуноглобулінів до вірусів цитомегалії та генітального герпесу в сироватці крові жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія 217

РОЗДІЛ 7. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

- 7.1. Гістологічна характеристика стану ендометрія за його неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія 230
- 7.2. Аналіз рецептивності ендометрія до статевих стероїдних гормонів у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія 241
- 7.3. Імуногістохімічні характеристики циклооксигенази-2 при неатипової гіперплазії та поліпах ендометрія 265

РОЗДІЛ 8. ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ

275

КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	298
ВИСНОВКИ	318
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	321
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	323
ДОДАТКИ	379

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АгРГ	-	агоністи гонадотропін рилізінг гормону
АМК	-	аномальна маткова кровотеча
АР	-	андрогенові рецептори
АТ	-	антитіло
БІ	-	бактеріальна інфекція
Б-1	-	безплідність первинна
Б-2	-	безплідність вторинна
БВІ	-	бактеріально-вірусне інфікування
ВМС з ЛНГ	-	внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
ВООЗ	-	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ-1	-	вірус простого герпесу 1 типу
ВПГ-2	-	вірус простого герпесу 2 типу
ВР	-	відносний ризик
ВШ	-	відношення шансів
ГГ	-	генітальний герпес
ГЕ	-	гіперплазія ендометрія
ГПЕ	-	гіперпроліферативна патологія ендометрія
ГС	-	гістероскопія
ДІ	-	довірчий інтервал
ДРТ	-	допоміжні репродуктивні технології
ДУ	-	Державна установа
ЕІН	-	ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія
ЕР	-	естрогенові рецептори
ЗГТ	-	замісна гормональна терапія
ІГХД	-	імуногістохімічне дослідження
ІР	-	індекс резистентності
ІФА	-	імунофлуоресцентний аналіз
ІПСШ	-	інфекції, що передаються статевим шляхом

КЗ	КОР	-	Комунальний заклад Київської обласної ради «КОЦОЗМіД» «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини»
КОК		-	комбіновані оральні контрацептиви
КТ		-	комп'ютерна томографія
М-ехо		-	ендометрій
МОЗ		-	Міністерство охорони здоров'я
МРТ		-	магнітно-резонансна томографія
МЦ		-	менструальний цикл
НГЕ		-	неатипова гіперплазія ендометрія
ОМТ		-	органи малого таза
ПГД		-	патогістологічне дослідження
ПЕ		-	поліп ендометрія
ПІ		-	пульсовий індекс
ПМ		-	порожнина матки
ПМЦ		-	порушення менструального циклу
ПР		-	прогестеронові рецептори
РТМ		-	рак тіла матки
СПКЯ		-	синдром полікістозних яєчників
ТМ		-	тіло матки
УЗД		-	ультразвукове дослідження
ХЕ		-	хронічний ендометрит
ЦК		-	цервікальний канал
ЦМВ		-	цитомегаловірус
ЦОГ-2		-	циклооксигеназа 2 типу
ШМ		-	шийка матки
Ig		-	імуноглобулін
n		-	кількість пацієнток
Nu		-	умовна одиниця поглинання

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасною світовою тенденцією охорони здоров'я є покращання якості життя та продовження активного довголіття жінки (Т.Ф. Татарчук и др., 2015; Ю.Г. Антипкін та ін., 2017; Б.М. Венцківський та ін., 2018). Проблема гіперпроліферативної патології ендометрія (ГПЕ), яка включає гіперплазію і поліпи ендометрія (ПЕ), становить значну частку (15-40 %) в структурі гінекологічних захворювань. Важливим її аспектом залишається недостатня ефективність діагностики, лікування, ризик малігнізації, що призводить до інвалідності жінок і нерідко є причинами погіршення здоров'я (В.О. Бенюк та ін., 2016; А.Ф. Завалко и др., 2016; А.Г. Корнацкая и др., 2018; А.В. Бойчук та ін., 2019; E. Moore et al., 2013; H. Arem et al., 2013; ACOG, 2015; RCOG/BSGE, 2016; K. Sobczuk, 2017; P. Njume et al., 2019; A. Travaglino et al., 2019; A. Raffone et al., 2019).

У молодих жінок ГПЕ є потенційною причиною порушень репродуктивного здоров'я. Ряд авторів стверджує, що ГПЕ виявляється у 17,5 % пацієток зі зниженою фертильністю, зростаючи до 50 % у жінок пізнього репродуктивного віку, а ПЕ є причиною, внаслідок якої від 10 до 47 % пацієток з безплідністю роками безуспішно намагаються реалізувати своє бажання материнства (В.В. Подольський та ін., 2015; А.Я. Сенчук, 2016; І.Б. Вовк та ін., 2016; S. Furness et al. 2012; M. Lenci et al., 2014; N. Pereira et al., 2015; А.Н. Чехоева, 2019; L. Foster et al., 2019).

Сучасні наукові дослідження висвітлюють, що високі ризики малігнізації ГПЕ пов'язані з порушеннями менструального циклу (ПМЦ), зокрема, як основного клінічного симптому (П.Н. Веропотвелян и др., 2017; В.С. Свінцицький та ін., 2018; J. Kanthi et al., 2016; WHO, 2016; P. Wilson et al., 2016; P. Sanderson et al., 2017; А.С. Подгорная и др., 2018; J. Chandran, 2018; M. Munro et al., 2018; Р.И. Габидуллина и др., 2019; ACOG, 2019).

Актуальним є питання лікування ГПЕ, оскільки близько половини жінок, які отримували гормональну терапію, стикаються з рецидивами захворювання, з незадовільними результатами хірургічного лікування, відсутністю

повноцінної ремісії після органозберігаючих операцій (В.Г. Дубініна та ін., 2016; Ю.Ю. Табакман и др., 2016; M. Ciccone et al., 2014; V. Chandra et al. 2016).

Отже, зважаючи на поширеність цієї патології у жінок, вивчення патогенетичних аспектів розвитку ГПЕ є безсумнівно актуальним та своєчасним з огляду на необхідність структурування діагностично-лікувальних алгоритмів та оптимізації ведення таких пацієток у медичній практиці. В сучасних умовах є надзвичайно важливим пошук факторів ризику розвитку ГПЕ у жінок репродуктивного віку із проведенням подальшого прогнозування виникнення такої патології, що ґрунтуються як на загальнодоступних, так і на високотехнологічних методах діагностики.

Таким чином, існує нагальна потреба пошуку нових діагностичних та лікувальних заходів для жінок із неатиповою гіперплазією ендометрія (НГЕ) та ПЕ, що має важливе значення для підвищення репродуктивного потенціалу, а відтак збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14 U 003086), «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17 U 004535).

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування неатипової гіперплазії і поліпів ендометрія, збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок шляхом обґрунтування, розробки й впровадження комплексного персоналізованого діагностично-лікувального алгоритму на підставі аналізу

бактеріально-вірусного інфікування, стану рецепторного профілю та імуногістохімічних характеристик ендометрія.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз показників гінекологічної патології (порушення менструального циклу та рак тіла матки) серед жіночого населення України, зокрема, Київської області.

2. Визначити структуру гінекологічної патології та фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

3. Дати клінічну та анатомо-функціональну характеристику стану органів малого таза у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія.

4. Встановити особливості мікробіоценозу статевих шляхів, порожнини матки й кишечника у жінок репродуктивного віку за наявності неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія.

5. Вивчити характер вірусологічного навантаження в різних біологічних середовищах організму у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія на системному і локальному рівнях та дослідити експресію антигенів родини герпесвірусів в ендометрії.

6. Визначити роль CD-138 та циклооксигенази-2 в генезі морфо-функціональних порушень у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія.

7. Дослідити рецепторний профіль (естрогенові, прогестеронові, андрогенові рецептори) тканини ендометрія за наявності неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія.

8. Обґрунтувати та визначити клінічну ефективність розробленого алгоритму діагностично-лікувальних заходів за наявності неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Об'єкт дослідження - неатипова гіперплазія ендометрія, поліпи ендометрія.

Предмет дослідження - ретроспективні дані, показники гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку, клінічний перебіг, анатомо-функціональний стан органів малого таза, бактеріально-вірусне інфікування, характеристика та експресія стероїдних гормонів, фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія.

Методи дослідження: клінічні, ультрасонографічні, ендоскопічні, мікробіологічні, вірусологічні, гістологічні, імуногістохімічні, статистично-математичні.

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами статистичного аналізу встановлено високі рівні частоти порушень ПМЦ і РТМ серед жіночого населення України в динаміці 2010-2017 рр. та визначено частоту ПМЦ серед жінок фертильного віку – мешканок Київської обл. на рівні $396,33 \pm 18,37$ %.

Уперше математично стратифіковані фактори ризику розвитку неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку: хронічний запальний процес ендометрія збільшував шанси розвитку ПЕ у 1,8 рази (в поєднанні з фіброзом строми показник збільшувався до 3,6 разів).

Уточнені особливості мікробіоценозу статевих шляхів, порожнини матки, вмісту кишечника у жінок із неатиповою ГПЕ та вивчені їх кореляційні залежності (доведено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками обсіменіння статевих шляхів та порожнини матки коковою флорою: стафілокок епідермальний, стафілокок золотистий, пептокок, кишкова паличка, $r \geq 0,7$).

Набули подальшого наукового вивчення результати комплексних вірусологічних досліджень гіперпроліферативно зміненої тканини ендометрія та сироватки крові щодо обсіменіння вірусами родини герпесвірусів: антигени ЦМВ експресуються в тканині ПЕ у 54,8 % випадків, водночас як при НГЕ – у 38,3 % жінок; антигени генітального герпесу експресуються в тканині ПЕ у 22,6 % випадків, при НГЕ – у 8,3 % випадків.

Доведено, що рівні концентрацій як IgG-антитіл, так і IgM-антитіл до герпесвірусної інфекції в сироватці крові мають залежність від ступеня експресії антигенів в ендометрії, локально.

Встановлені особливості впливу ХЕ на рецептивність ендометрія до стероїдних гормонів: поява мозаїцизму та гетерогенної рецепторної експресії.

Уперше встановлені особливості експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у жінок із НГЕ за наявності ХЕ: в стромі – у 79,0 %, у залозах – у 68,4 % випадків. За відсутності морфологічних ознак ХЕ ЦОГ-2 експресувалася: в стромі – у 7,3 % випадків, у залозах – у 53,7 % обстежених. При ПЕ імуногістохімічно верифіковано негативну експресію ЦОГ-2 у фіброзних компонентах – у 93,0 % жінок.

Встановлено, що у жінок з морфологічно підтвердженою НГЕ траплялися порушення циклічності тканинних змін, що характеризувалося гіперекспресією ER на фоні зниження рівня експресії прогестеронових рецепторів ПР. При ПЕ відмічалось зниження експресії ER та ПР за будь-якої морфологічної будови (до 28-33 %), що свідчить про незначну чутливість ПЕ до впливу гормональної терапії.

Уперше визначені особливості експресії AR у жінок репродуктивного віку з НГЕ: імуногістохімічно верифіковано односпрямовану експресію AR як у залозистому, так і стромальному компонентах гіперплазованого ендометрія.

Доведено, що застосування патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ дозволило отримати у 2,5 разів меншу частоту рецидивів та знизити шанси їх виникнення як для НГЕ (ВШ=0,27 при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з ПЕ (ВШ=0,30 при 95 % ДІ 0,15-0,62); крім того алгоритм дозволив підвищити ефективність лікування у 84,2 % випадків.

Практичне значення одержаних результатів. Патогенетично обґрунтований та розроблений діагностично-лікувальний алгоритм дав змогу оптимізувати тактику ведення жінок репродуктивного віку з НГЕ та ПЕ.

Для кожного патогенетичного варіанта запропонований диференційований підхід щодо вибору тактики лікування – від хірургічного до консервативного із застосуванням антибактеріальної, противірусної та гормональної терапії.

Встановлені патогномонічні клінічні інструментальні ознаки у жінок з НГЕ та ПЕ: ПМЦ та поліморфізм ультразвукових критеріїв (підвищена ехогенність ендометрія, неоднорідна структура з множинними дрібними гіпо- або анехогенними включеннями розміром до 1,5 мм, іноді з ефектом акустичного підсилення, деформація місця дотику переднього та заднього листків ендометрія).

Математично розраховані, пов'язані із ризиками розвитку неатипової ГПЕ, прогностичні морфологічні критерії: ХЕ, фіброз строми.

Доведена важливість визначення рівнів концентрацій імуноглобулінів М і G у сироватці крові та експресії антигенів родини герпесвірусів (ЦМВ, вірус генітального герпесу) в біоптатах ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ.

Встановлені особливості експресії рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів у жінок з неатиповою ГПЕ з урахуванням наявності або відсутності ознак запального чинника (зниження експресії за наявності ХЕ із частковим порушенням морфології рецепторів), що допомагає обрати ефективний персоналізований шлях ведення таких жінок.

Доведено, що за наявності ПЕ на першому етапі необхідно проводити хірургічне лікування. Доцільність призначення гормональної терапії в подальшому ґрунтується на гістологічній та імуногістохімічній оцінці експресії рецепторів ендометрія.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу установ: м. Вінниці (Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова, КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 1», КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок № 2»), м. Києва (Центр інтегративної медицини I-MED), м. Рівне (КНП «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради), м. Суми (КНП Сумської

обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр»), м. Чернігів (КНП «Пологовий будинок» Чернігівської міської ради). За матеріалами роботи видано 3 інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я (№ 227 – у 2014 р.; № 80 – у 2016 р.; № 363 – у 2017 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Внесок здобувачки є основним і полягає у виборі теми, плануванні та організації наукової роботи. Авторка самостійно сформулювала основну ідею та мету наукової роботи, здійснила аналітичний огляд сучасних наукових праць, патентний пошук із проблеми гіперпроліферативної патології ОМТ у жінок, стану проблеми деяких гінекологічних патологій в Україні. Особисто здобувачка сформувала клінічні групи жінок для проведення досліджень, визначила та опанувала основні методи обстежень, вона самостійно проводила клінічне обстеження жінок, яке включало: загальне гінекологічне та ультразвукове обстеження, проведення гістероскопії та набір матеріалу для лабораторних досліджень. Дисертанткою проведено як первинний аналіз отриманих результатів, так і статистичну їх обробку із подальшою розробкою діагностично-лікувального алгоритму для жінок репродуктивного віку із НГЕ та ПЕ. Особисто проводився збір даних для подальшого проведення багатофакторного логістичного прогнозування. Авторка узагальнила отримані результати, сформулювала основні положення, написала усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації, які впроваджено в медичну практику, підготувала до друку наукові публікації. Виступи на всіх наукових та науково-практичних конференціях здійснені дисертанткою самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи висвітлено та обговорено на: міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в державі» (Київ, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); II міжнародному мультидисциплінарному конгресі «Тиждень доказової

медицини в Україні», секція «Акушерство і гінекологія» (Київ, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016, 2017); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2017); The 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Туреччина, Анталія, 2017); засіданні Президії Національної академії медичних наук України (Київ, 2017); міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, 2018); VII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», круглому столі «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2018, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019); 28 міжнародній медичній виставці «Public Health 2019» (Київ, 2019); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019).

Публікації результатів дослідження. За результатами досліджень по дисертації опубліковано 24 наукові роботи: 21 стаття у фахових виданнях (з них 2 – в зарубіжних виданнях); у матеріалах та тезах конференцій – 2; розділ монографії – 1; отримано 3 деклараційні патенти України на корисну модель (№ 105990 та № 106004 від 11.04.2016, № 135178 від 25.06.2019).

Обсяг та структура дисертації. Текст дисертаційної роботи викладений на 386 сторінках тексту. Робота містить вступ, огляд літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (загальна кількість – 486 джерел, які займають 56 сторінок), ілюстрована 63 рисунками та 36 таблицями, що займають 20 сторінок, додатки займають 8 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ГІПЕРПЛАЗІЯ ТА ПОЛІПИ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Актуальність та етіопатогенетичні аспекти гіперпроліферативної патології ендометрія

Пріоритетною проблемою у медицині завжди залишається збереження здоров'я жінок та лікування захворювань, що пов'язані з гендерною проблематикою. Патологічні процеси ендометрія складають значну частку у структурі гінекологічних хвороб та є однією з найчастіших причин захворюваності і смертності жінок в усьому світі [201; 241; 454; 482]. Актуальність дослідження гіперпроліферативної патології ендометрія (ГПЕ) на сучасному етапі обумовлена насамперед високим ризиком її малігнізації та проблемами, пов'язаними з порушеннями менструального циклу (ПМЦ), аномальними матковими кровотечами (АМК), анемізацією жінок, а особливо питаннями настання вагітності та її виношуванням у пацієнток репродуктивного віку [29; 31; 33; 43; 91; 122; 123; 131; 166; 185; 430]. Це пояснюється значною частотою даної патології у жінок різних вікових періодів (в т.ч. репродуктивному), а також недостатньою ефективністю діагностики, лікування, що призводить до інвалідності жінок і нерідко є причинами погіршення здоров'я (від 10 до 18 %) [50; 84; 355]. ГПЕ більше ніж у 40 % випадків є причиною розвитку раку тіла матки (РТМ) [91; 197].

За даними літератури, ГПЕ становить значну частку в структурі гінекологічних захворювань (від 25 до 50 %) [166; 167; 197; 241; 454; 482].

До 75 % всіх випадків ГПЕ припадає на перименопаузальний період, оскільки у жінок в цьому віці збільшується кількість ановуляторних циклів, що призводить до розвитку стану «хронічної» гіперестрогенії. Вважається, що первинною етіологічною причиною виникнення гіперпроліферативних змін є

безперервна стимуляція ендометрія естрогенами без опозиційного впливу адекватних рівнів прогестерону. Незважаючи на те, що пік захворюваності на ГПЕ припадає на шосте десятиліття життя, ця патологія нерідко виникає і у жінок репродуктивного віку [24; 69; 76; 111; 113; 179; 200; 328; 396; 423].

На основі ряду наукових публікації слід зазначити, що розвитку патології ендометрія сприяють раннє менархе та пізня менопауза, пізні шлюби та відсутність вагітності, вік жінок старше 35 років, обмінно-ендокринні захворювання, особливо хвороби печінки та жовчного міхура, ожиріння, інсуліннезалежний діабет, аутоімунні захворювання, наявність у родині злоякісних захворювань товстого кишечника, раку ендометрія, яєчників [35; 74; 212; 213; 235; 351; 377; 475]. Відповідно, проблема гіперпроліферативної патології є міждисциплінарною, оскільки знаходиться у сфері інтересів багатьох фахівців – морфологів, гінекологів, онкологів та ендокринологів.

Отже, виходячи з даних ряду наукових публікацій, на сьогодні ГПЕ є актуальною проблемою, оскільки, з одного боку, з цією патологією лікар акушер-гінеколог щодня зустрічається у клінічній практиці, а з іншого – ця патологія може бути фоном для розвитку раку ендометрія при тривалому перебігу і за відсутності своєчасної діагностики та лікування.

Незважаючи на численні дослідження, до теперішнього часу чітко не з'ясовано а ні етіологію, а ні патогенез ГПЕ, тому алгоритм лікування остаточно також не визначений. ПМЦ, гіперплазія ендометрія (ГЕ) та поліпи ендометрія (ПЕ) можуть ставати передумовою виникнення РТМ, а самі вищезазначені патологічні стани можуть бути викликані, в т.ч. і порушенням гормонального гомеостазу жінки [7; 447].

Гіперплазія ендометрія є клінічно значимою патологією, оскільки часто є попередником аденокарциноми ендометрія [75; 84; 156; 347]. Рак ендометрія залишається одним з найпоширеніших онкологічних захворювань серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи, а гіперпластична трансформація розглядається науковцями як його попередник [220; 434]. Частота аденокарциноми ендометрія, яка посідає перше місце серед злоякісних

пухлин статевих органів, залишається високою, і має тенденцію до значного зростання в більшості країн світу, у тому числі і в Україні. У Великобританії в 2012 році було зареєстровано 8617 нових випадків раку ендометрія [242]. Слід зазначити, що у більшості випадків розвиток раку ендометрія є кінцевим етапом послідовних проліферативних змін у ендометрії. Доведено, що найбільш ефективний спосіб попередження раку ендометрія – це рання діагностика і лікування ГПЕ [27; 46; 118; 235; 475]. Заходи з профілактики такого раку націлені як на лікування передракових захворювань, так і на виявлення доклінічних ознак онкологічного процесу.

Особливе місце серед факторів ризику виникнення раку ендометрія займає саме ГПЕ [152; 322; 474]. Згідно даних керівництва по клінічному веденню ГПЕ, опублікованих Гонконгським коледжем акушерів і гінекологів та Фондом коледжу Гонконгської академії медицини, така патологія являє собою спектр передракових станів ендометрія з різним ступенем злякисного потенціалу [311]. Вона є визнаним попередником для аденокарциноми ендометрія I типу (ендометріоїдної аденокарциноми).

За даними Європейського товариства медичної онкології, щорічно в Європі реєструється понад 81500 нових випадків раку ендометрія та ця прогресуюча тенденція захворюваності продовжує зростати [434]. У США рак ендометрія в 2014 році діагностовано у 52 630 жінок, а 8 590 пацієнток загинули від цього захворювання протягом року, у 2017 році він зумовив 61380 нових випадків захворювання та 10 920 смертей жінок. [79; 217; 218; 293]. За даними наукових досліджень, частота злякисного переродження ГПЕ складає 20–30 % і напряму залежить від їх морфологічних та імуногістохімічних особливостей, тривалості, характеру перебігу, віку та супутньої соматичної патології.

На сьогодні РТМ є найчастішою інвазивною злякисною пухлиною жіночого генітального тракту у світі. У європейських країнах найвищі показники захворюваності на РТМ на 100 000 населення зареєстровано в Італії (16,5), Швеції (15,2), Фінляндії (14,2). У Китаї рак ендометрія за поширеністю

посідає друге місце у структурі онкопатології жіночих статевих органів [469; 479]. У 2013 році в країні було зафіксовано 17,9 тис. випадків смерті від раку ендометрія, що відповідає смертності 2,70 на 100 000. У даний час спостерігаються несприятливі тенденції зростання захворюваності серед пацієнок репродуктивного віку (понад 25 % від загальної кількості хворих), що відповідно знижує репродуктивний потенціал та показники народжуваності [63; 79; 434].

В той же час онкоепідеміологічна ситуація в Україні характеризується високим рівнем захворюваності та смертністю від злоякісних новоутворень та, на жаль, значною кількістю хворих, виявлених у занедбаних випадках. Згідно даних медичної статистики, упродовж останніх років в Україні виявляється серед вперше захворілих біля 58–60 % хворих із занедбаними станами раку яєчників, понад 20,0 % – молочної залози, біля 20,0 % – раку шийки матки та близько 12 % – РТМ. Для порівняння: у країнах Євросоюзу та США частка занедбаних стадій не перевищує 5–7 %. Прослідковується також тенденція до зростання показників безплідності серед населення у нашій країні [54]. Зазначені показники суттєво перевищують аналогічні дані провідних країн світу [78].

За даними ВООЗ орієнтовний ризик прогресування атипової гіперплазії до раку ендометрія становить 8–29 %. Частота малігнізації ендометріальних поліпів згідно даних літератури може сягати 12,9 %. Більшість авторів сходяться на думці, що ризик малігнізації поліпів тіла матки збільшується з віком [457].

Важливу роль в оцінці ризику розвитку ГПЕ має визначення факторів ризику, котрі включають: хронічну нормогонадотропну ановуляцію (наприклад, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)), що призводить до тривалого впливу ендогенного естрогену, застосування екзогенних естрогенів, ожиріння, гіпертензії, цукрового діабету [4; 161; 186; 187; 205; 409]. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу передракової патології та РТМ, у більшості країн світу число хворих на рак даної локалізації

продовжує неухильно зростати. Протягом останніх 10 років значно знизився середній вік пацієток з уперше виявленим РТМ, що свідчить про «омолодження» цієї патології [396; 454; 482].

Найбільш частим проявом ГПЕ є АМК, які включають в себе важкі менструальні кровотечі, міжменструальні кровотечі, нерегулярні кровотечі, кровотечі прориву під час прийому замісної гормональної терапії та маткові кровотечі в менопаузі. Порушення менструальної функції є однією із провідних патологій жіночої статевої сфери [201; 204; 380].

Так, нещодавнє американське дослідження шляхом опитування встановило, що серед 20 мільйонів відвідувань медичних закладів з приводу гінекологічних захворювань майже у 20 % випадків мали місце ПМЦ [270].

До теперішнього часу неоднозначними є кількісні статистичні дані щодо зв'язків між віковими періодами життя жінки й наявністю у неї ГПЕ та їх ролі у порушенні репродуктивного здоров'я [333].

Гіперплазія ендометрія – це патологічна неінвазивна проліферація ендометрія, яка характеризується утворенням залоз з вираженою неоднорідністю їх форми і розмірів і нерівномірним (нефізіологічним) розподілом стромі між ними. Крім того, вона визначається як нерівномірна проліферація ендометріальних залоз зі збільшенням співвідношення залоз до стромі у порівнянні з ендометрієм проліферативного типу [472].

Результати досліджень R. Kurman et al., які в 1985 році визначили кореляцію між морфологічними особливостями ГЕ та клінічним результатом захворювання [347], лягли в основу класифікації ВООЗ (1994 р.). Дослідження цих вчених показало, що ризик розвитку аденокарциноми ендометрія склав 23 % при атиповій ГЕ і тільки 2 % при неатиповій її формі, що визначило важливість розмежування цих станів [472].

У 1994 р. ВООЗ була прийнята класифікація ГЕ, яка тривалий час була міжнародним стандартом і ґрунтувалася на структурних змінах залоз, порушеннях архітекtonіки ендометрія і наявності ядерної атипії. ВООЗ використовувала два критерії: наповненість ендометрія залозами (залозиста

комплексність) і наявність ядерної атипії. Вона включала чотири категорії: проста гіперплазія, комплексна гіперплазія, проста атипова гіперплазія і комплексна атипова гіперплазія, котрі мають різний ступінь ризику розвитку раку ендометрія – < 1 %, 3 %, 8 % і 29 % відповідно; що значно спрощує термінологію і розуміння проблеми для клініциста [347].

Одним з недоліків системи класифікації ВООЗ (1994 р.) є її недосконалість щодо діагностики передракових уражень [79]. Саме цей факт сприяв розвитку інших схем, однією з яких стала система класифікації «Endometrial intraepithelial neoplasia» – ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія (ЕІН).

Класифікація ЕІН є альтернативною системою номенклатури, запропонованою в 2003 [382], мета створення якої полягала у покращенні прогнозування клінічних наслідків, поліпшенні відтворюваності між дослідниками і зменшенні суб'єктивізму, притаманного класифікації ВООЗ 1994 року [417; 455]. Основа системи ЕІН ґрунтується на результатах ряду досліджень, в яких була вивчена експресія фосфатази та гомолога тензіна залозами ендометрія. Показано, що експресія гомолога тензіна статистично значимо корелює з розвитком аденокарциноми ендометрія. На практиці критерії діагностики ЕІН не повністю відрізняються від тих, які використовуються в системі ВООЗ, і, в основному зосереджені на аналізі співвідношення залозистих елементів та стромальної тканини [201]. В системі ЕІН це позначається як «відсотковий об'єм стромы» і використовується для діагностики гіперплазії і передракових уражень ендометрія. Експресія гомолога тензіна також була запропонована в якості корисного маркера для системи ЕІН, проте виявлення експресії не є специфічним для передракових процесів ендометрія і може виявлятися в гістологічно нормальних тканинах, а також в неурегульованому проліферативному ендометрії [456].

Крім того, система ЕІН менш достовірна відносно виявлення та вираженості ядерної атипії, що призводить до невеликих розбіжностей в постановці остаточного діагнозу. Таким чином, незважаючи на те, що

виявлення експресії гомолога тензіна в значній мірі дозволило вивчити молекулярні механізми розвитку аденокарциноми ендометрія, в даний час використання системи ЕІН не дозволяє достовірно оцінити ризики прогресування ГЕ в кожному конкретному випадку [79; 235]. Діагностична схема ЕІН включає в себе три категорії – доброякісні (ГЕ), передракові (діагноз ЕІН, заснований на п'яти суб'єктивних гістологічних критеріях) і злоякісні (рак ендометрія) – однак ця класифікація у Великобританії не використовується широко. Діагноз ЕІН в новій класифікації ВООЗ вважається аналогічним атиповій гіперплазії. В цьому керівництві запропоновано нову класифікацію ВООЗ 2014 року для ГЕ, хоча велика частина використаних доказів базувалась на класифікації ВООЗ 1994 року з морфологічною категоризацією гіперплазії на просту або комплексну.

За класифікацією ВООЗ 2004 року, для оцінки ГЕ досліджується щільність залоз, їх архітектоніка, цитологія клітин базального шару. Співвідношення залоз до стромы при гіперплазії майже завжди перевищує 3:1, хоча імітуючу патологію слід брати до уваги. В будові залоз може спостерігатись кістозна дилатація, брунькування, розгалуження, папілярні проекції, злиття залоз або утворення великих залоз з множинними отворами (решітчатість залоз), або їх комбінації.

У літературі запропоновано багато класифікацій. Класифікація ВООЗ використовується найбільш широко. Інші класифікації, такі як ЕІН і Європейська система, також іноді використовуються. За останньою класифікацією ВООЗ (перегляд 2014 року), будова залоз більше не враховується [430; 440; 481]. Остання класифікація ГЕ ґрунтується на підставі тільки двох категорій [472]:

- ГЕ без цитологічної атипії (гіперплазія без атипії);
- ГЕ з цитологічною атипією (гіперплазія з атипією).

У класифікації ВООЗ 2014 року терміни «атипова гіперплазія» і «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» об'єднані в одну групу як синоніми. Поняття «атипія» не поділяється за ступенем вираженості змін і

включає в себе весь спектр диспластичних змін від малого ступеня до cancer in situ. З клінічної точки зору доцільно вказувати, чи атипія носить вогнищевий або розповсюджений (дифузний) характер [7].

Чітка класифікація ГЕ і можливість простої ідентифікації конкретного випадку відповідно до прийнятої класифікації визначають вибір тактики лікування, що може мати відчутні відмінності в залежності від типу гіперплазії. У коментарях до даної класифікації вказується, що термін «аденоматозна» слід виключити, так як у ранніх публікаціях ним позначали більш широке і не визначене коло змін. Ті зміни, які раніше позначалися як «карцинома in situ», у цій класифікації віднесені до атипової ГЕ, тому названий термін також слід виключити з ужитку [59].

З морфологічних ознак для всіх форм ГЕ характерні збільшення співвідношення між площею залоз і стромі на користь залоз, що позначається коефіцієнтом «залози/строма», виражена неоднорідність форми залоз і варіабельність їх розмірів. Зміни архітекtonіки ендометрія полягають у різного ступеня скупченості залоз і кількості стромальних елементів, що їх розділяють, що дозволяє розрізнити просту і складну ГЕ незалежно від наявності або відсутності атипії епітелію залоз.

Проста ГЕ без атипії гістологічно характеризується наявністю щільно упакованих залоз різних розмірів і форми, кістозно розширених або скручених, при цьому відзначаються випинання як до середини, так і поза просвітом залоз, розподілених нормальною стромою. Строма, що розділяє залози, рясна, клітинна. Незважаючи на це, розподіл залоз при простій гіперплазії аналогічний картині, що спостерігається при неурегульованому проліферативному ендометрії, відмінною рисою в даній ситуації є відношення залоз до стромі, що дорівнює 3:1. Епітелій залоз схожий з епітелієм у проліферативну фазу менструального циклу (МЦ). Проста ГЕ унікальна тим, що охоплює дифузно обидва компонента ендометрія з мітозами у стромі і залозах [96; 128; 178; 439]. Відмінною особливістю простої гіперплазії від кістозної атрофії ендометрія є наявність стовпчастих клітин та мітотичних фігур, в той час як при кістозній

атрофії спостерігаються плоскі або кубічні мітотично неактивні клітини [79; 84].

Комплексна гіперплазія без атипії виявляється на підставі наявності залоз з неправильною архітектонікою і мізерною кількістю стромы. Можливий також розвиток базальної гіперплазії з потовщенням базального шару слизової оболонки за рахунок проліферації залоз, розташованих в компактному прошарку ендометрія, та стромальної гіперплазії з появою великих, поліморфних ядер клітин стромы. Як і при простій ГЕ, виявляються вільчасті клітини і плоскоклітинна метаплазія. Цитологічно епітеліальні клітини характеризується псевдостратифікацією (від одного до чотирьох шарів клітин), наявністю рівних овальних ядер з рівномірно розташованим хроматином, непомітними ядерцями і змінним числом мітозів [6; 131].

На відміну від простої, складна ГЕ раніше позначалася терміном «аденоматозна гіперплазія», що характеризується щільним розташуванням, скупченістю залоз, які мають більш складну конфігурацію, з численними випинаннями в просвіт і назовні. Часто відзначається картина «спина до спини», хоча при цьому простежується тонкий прошарок стромы, що розділяє залози. У багатьох полях зору співвідношення площі залоз і стромы перевищує коефіцієнт 2:1. Епітелій залоз подібний до такого при простій ГЕ. Складну ГЕ від простої відрізняє не тільки ступінь скупченості залоз, але і вогнищеві зміни. Так само як і при простій ГЕ, при складній можуть зустрічатися окремі кістозно розширені залози [178].

Атипова ГЕ передбачає наявність цитологічної атипії, яка полягає у відсутності полярності, збільшенні ядер і зміні їх форми, підвищенні ядерно-цитоплазматичного співвідношення, виявленні нерегулярних комплексів хроматину. Виразність змін залозистого компонента лежить в основі поділу атипової гіперплазії на просту і комплексну. Проста атипова ГЕ зустрічається досить рідко. Її відмінною ознакою є наявність атипії клітин залоз, хоча виражені структурні зміни самих залоз при цьому відсутні. Клітинний атипізм часто супроводжується тканинним атипізмом. Тому в практиці зазвичай

зустрічається складна атипова гіперплазія (аденоматоз з атипією), при якій кількість залоз неправильної форми збільшена, розташовуються вони щільно. Епітеліальний прошарок залоз має нерівний внутрішній контур, стратифікований з втратою полярності, формує внутрішньозалозисті відростки у вигляді подушок або ділянок типу «залоза в залозі». На відміну від аденокарциноми комплексна атипова GE характеризується відсутністю стромальної інвазії [84; 121; 262]. Атипова GE може виникнути як на тлі складної гіперплазії, так і на тлі атрофічних змін ендометрія.

Проста GE, являє собою дифузні проліферативні зміни в залозах і стромі ендометрія, тісно пов'язана з естрогенною стимуляцією, не збалансованою прогестероном. В той час як складна та атипова GE виникає у вигляді мікрофокусів на фоні простої GE, також на фоні поліпа або просто атрофічного ендометрія. Злоякісний потенціал в основному визначається цитологічною атипією.

Приблизно у 30% жінок із комплексною GE з атипією в подальшому спостерігається прогресування раку ендометрія, в той час як ризик при GE без атипії становить менше 5% [347; 350].

Діагноз атипової GE ґрунтується, в основному, на специфічних змінах ядер клітин епітелію. Більшість ядер збільшені, форма їх стає округлою на відміну від початково овальної. Відзначаються порушення структури ядерної мембрани, справжнє багат шарове розташування клітин (у 2-4 шари) з порушенням їх полярності по відношенню до базальної мембрани. Хроматин розподілений нерівномірно, утворює глибоки під ядерною мембраною. Можуть бути чітко видні ядерця. Відмінною ознакою атипової GE є утворення везикул в ядрах. Цитоплазма атипових клітин залозистого епітелію часто буває рясною і еозинофільною на відміну від ущільненої базофільної цитоплазми, зазвичай спостерігається при GE без атипії. Еозинофілія служить допоміжною ознакою атипової GE, але не специфічною.

Оцінка цитологічної атипії може істотно змінюватись при проведенні перехресного дослідження різними дослідниками. Як правило атипія

характеризується поєднанням втрати полярності ядра, змінами розмірів і форми ядра, злипанням, наявністю везикулярного хроматину і великих ядерць. Оцінку цитологічної атипії найкраще проводити в порівнянні з фоновим проліферативним ендометрієм при його наявності.

ГПЕ серед пацієнток репродуктивного віку, котрі страждають на безплідність, виявляється з частотою до 50 % випадків [102]. При цьому настання вагітності після лікування реалізується лише у 27 % випадків. За даними американських гінекологів, причина поразки у реалізації репродуктивних намірів – від 10 до 47 % - криється у факті наявності поліпів тіла матки. За результатами наукових досліджень встановлено, що у пацієнток репродуктивного віку зазвичай спостерігається залозиста будова поліпів, у той час, як фіброзні поліпи більш патогномонічні для хворих похилого віку.

Поліп ендометрія (ПЕ) - це локальний патологічний утвір, оточений нормальним ендометрієм. Щільна строма, товстостінні кровоносні судини допомагають у встановленні правильного діагнозу. Помилки виникають найчастіше через недостатню кількість тканини, отриманої при виконанні біопсії. У всіх сумнівних випадках слід провести повторну біопсію, вишкрібання під контролем гістероскопії (ГС) і встановити точний діагноз [178; 389; 447; 484].

Незважаючи на складнощі виявлення поліпів тіла матки за їх асимптомного перебігу, було проведено дослідження, де визначено наявність цього захворювання у 24–25 % серед генеральної жіночої популяції, із піковим виявленням у віковому періоді 40–50 років. З позицій сучасних дослідників гіперпластичні процеси та обумовлена ними гіперплазія гормонозалежних тканин морфологічно найбільш виражені в репродуктивному віці.

Згідно сучасних поглядів, що базуються на даних доказової медицини, ПЕ розцінюється як доброякісне вузлове екзофітне утворення слизової оболонки тіла матки, що складається із залоз та строми, переважно фіброзної, що містить «клубок» товстостінних кровоносних судин [95; 424].

Загальноновизнаними є постулати щодо етіопатогенетичних аспектів ендометріальних поліпів: 1) поліпи формуються з локальних гіперпластичних наростів на поверхні ендометрія та утворюються з ендометріальних залоз і стромы; 2) поліпозна маса, що містить ніжку, складається з кістозно розширених залоз з фіброзною стромою, крізь яку проходять товстостінні кровоносні судини; 3) поліпи можуть бути пов'язані з гіперестрогенією, яка, можливо, виникає за механізмом локалізованої гіперплазії базального шару ендометрія та є вторинно чутливою до гормональних впливів [95; 165; 321; 389;].

Проте, на сьогодні залишаються остаточно невирішеними питання щодо раціональних підходів у веденні пацієнок з ПЕ. Незважаючи на низьку ймовірність їх злоякісної трансформації, ПЕ слід видаляти, оскільки це дозволяє проводити як гістологічну діагностику з метою вивчення їх неопластичного потенціалу, так і призначати патогенетично обгрунтоване лікування АМК [219; 445]. Застосування тамоксифену також збільшує ризик розвитку атипової гіперплазії та малігнізації ПЕ. У дослідженні J. P. Vaak et al. (2005) показано, що найвищий ризик малігнізації спостерігався у жінок зі складною ГЕ з атипією [226; 457].

Науковці схиляються до думки, що у ряді випадків ПЕ можуть бути віддаленими метастазами екстрагенітальних захворювань, зокрема, у разі метастазування лобулярної карциноми молочної залози, туберкульозу ендометрія, метастазування легеневої карциноми [378; 422; 433]. Альтернативною є думка про те, що у 30 % випадків ПЕ можуть спонтанно регресувати [256].

Дослідження останніх років вказують на цікаві та неоднозначні дані різних авторів щодо поєднання ГПЕ та міометрія [62]. Так, у поєднанні з аденоміозом, частота ГЕ сягає 80 % випадків, з лейоміомою – цей показник визначається на рівні 76 %. Високий рівень поєднання ГПЕ із іншою гінекологічною патологією, у тому числі з кістами яєчників – у 27 %, із патологією шийки матки – у 36 % [307]. Деякі автори вказують на високий

рівень поєднаної внутрішньоматкової патології, при цьому, у половини (49 %) хворих мають місце наступні поєднання: ГЕ та ПЕ, наявність поліпів різної гістологічної будови, поліп та локальний аденоматоз, поліп та субмукозна міома матки, поліп та аденокарцинома [62; 156; 173].

Важливим аспектом в проблемі ГЕ є дані про спонтанну регресію у 20-70 % хворих. За даними наукових досліджень, ГЕ без атипії (як проста, так і складна) найчастіше являє собою обмежений за часом процес відхилення від нормального стану і може самостійно піддатися зворотному розвитку, тобто відновитися в нормальну структуру. Атипова ГЕ відрізняється вираженою тенденцією перетворення в карциному ендометрія. Тривале спостереження за пацієнтками з ГЕ дозволило встановити, що у 80 % хворих ГЕ без атипії піддається зворотному розвитку, а у 1 % пацієнок з простою ГЕ і 3 % - зі складною ГЕ відзначено прогресування процесу аж до розвитку карциноми ендометрія.

За даними останніх гайдлайнів, що ґрунтуються на результатах сучасних мета-аналізів, при атиповій ГЕ також можливий зворотний розвиток у 60 % хворих, однак при цьому завжди залишається незрозумілим, чи має місце справжня регресія атипової ГЕ, чи то при попередньому вишкрібанні (або аспіраційній біопсії) вогнище атипової ГЕ було повністю видаленим, а нове вогнище ще не встигло сформуватися. Тим не менш, необхідно усвідомлювати, що ті причини, котрі призвели до виникнення атипової ГЕ, у результаті вишкрібання не були усунені і процес може відновитися. Ризик прогресування атипової ГЕ в карциному ендометрія значно вищий, ніж при ГЕ без атипії. За даними R. Kurman et al. (1985) зі 170 спостережень без лікування (але з регулярними контрольними вишкрібаннями) прогресування в рак зареєстровано у 2 % хворих при ГЕ без атипії і у 23 % - з атипією [347].

Одним з основних завдань сучасної гінекології є вивчення різних аспектів патогенезу ГПЕ [2], яка являє собою патологічну дифузну або вогнищеву проліферацію слизової оболонки матки з переважним ураженням залозистих структур та в незначному ступені її стромального компонента. Незважаючи на

активний науковий пошук причин, які можуть бути підставою для подальшого розвитку ГПЕ, до теперішнього часу немає повного розуміння про етіологічні принципи у виникненні даного стану.

Згідно даних літератури, провідне значення у патогенезі ГЕ у пацієнок репродуктивного віку відводиться надлишковій естрогенній стимуляції, що виникає на тлі відсутності або недостатнього антиестрогенного впливу прогестерону, розвитку гормон-залежної проліферації, ініціації процесів запалення, зниженого апоптозу, патологічного неоангіогенезу та порушення імунного статусу в ендометрії. Основними ланками реалізації каскаду даних механізмів є процеси взаємодії широкого спектра цитокінів: фактора некрозу пухлини, хемокінів, інтерферонів, ростових факторів та ін. [8; 387]. Не виключено, що завдяки наявним медико-біологічним ефектам (регуляція імунної відповіді, контроль апоптозу, проліферація і ангіогенез, участь у запальних реакціях) ці цитокіни можуть бути залучені в етіопатогенез розвитку ГПЕ [30; 50; 16; 17].

У залежності від змін гормональних взаємовідносин процеси гіперплазії та атрофії ендометрія можуть змінювати один одного. Естрогени активні у проліферативному відношенні і є основним фактором, що викликає гіперпроліферацію ендометрія, що при відсутності супресивного впливу прогестерону прогресує в просту чи комплексну ГЕ [100; 183]. Підвищені рівні ФСГ та ЛГ стимулюючи функцію яєчників, сприяють підвищенню рівня естрогенів, що не компенсується дією прогестерону. Вірогідно, що ризик розвитку гіперпроліферативної патології ендо- і міометрія значно підвищується на фоні змін рецепторного і проліферативного стану ендометрія, роль котрих у стимуляції клітинної проліферації до кінця не вивчена. ГПЕ є наслідком гормонального дисбалансу естрогенів та прогестерону і, відповідно, потребує циклічної гормонотерапії прогестинами, метою якої є профілактика АМК [20].

Так, найчастіше незбалансована естрогенна стимуляція вважається основним етіологічним фактором ризику розвитку ГЕ, але, можуть бути залучені інші елементи, такі як імуносупресія та інфекції. Проте, твердження

про роль гіперестрогенії у патогенезі ГЕ можна вважати обґрунтованим лише відносно такої патології без атипії, при атиповій ГЕ надмірна проліферація епітелію відбувається лише в залозах ендометрія, не має дифузного характеру і розвивається лише вогнищево. Поза цими вогнищами часто в ендометрії спостерігаються ознаки атрофії, що відображає стан гіпоестрогенії [162].

Щодо етіологічних основ ендометріальних поліпів, сучасна наукова спільнота також визначає відсутність чіткої позиції та пропонує наступні постулати: ПЕ – це локальні розростання базального шару ендометрія, які формуються як відповідь на дисбаланс естрогенних та прогестеронових рецепторів; ПЕ є продуктом генетичних мутацій, які підвищують мітотичну активність клітин, пригнічуючи процеси апоптозу. Також, існує думка, що тривала стимуляція біологічними факторами запалення може бути однією з причин надмірного росту ендометріальної тканини.

Серед головних патогенетичних ланок розвитку ГЕ більшість дослідників вказують на: порушення процесів проліферації, регенерації та апоптозу; запальні реакції в ендометрії, матці, придатках та черевній порожнині; порушення функції рецепторного апарата ендометрія та генетичні ушкодження (мутації). З урахуванням вищенаведених статистичних даних динаміки гінекологічної захворюваності українок, на жаль, більшість з цих патогенетичних чинників мають місце у жінок репродуктивного віку.

У той час як естрогенна стимуляція ендометрія вважається основним етіологічним фактором ризику розвитку ГЕ, можуть бути залучені інші елементи, такі як імуносупресія та інфекції. Ретроспективний аналіз 45 реципієнтів ниркових трансплантатів з АМК засвідчив дворазове збільшення числа випадків ГЕ (69 % проти 33 %) у порівнянні з контрольною групою без трансплантатів [236].

Протягом останнього часу все більшого значення набувають дослідження процесу апоптозу, що відіграє важливу роль у функціонуванні жіночої репродуктивної сфери [154; 233]. Провідним геном, що прогнозує механізм клітинної загибелі та пригнічення апоптозу, є *bc1-2* [177]. Програмована

загибель клітин ендометрія шляхом апоптозу, а також їх регенерація відбуваються циклічно та послідовно протягом всього МЦ. Важливим моментом діагностичного пошуку при ГПЕ є виявлення маркерів порушення процесу запрограмованої загибелі клітин. Це може надати можливість своєчасного прогнозування несприятливого перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування, що буде спрямована на збереження фертильності у пацієнок репродуктивного віку та попередження злоякісної трансформації.

Також у розвитку ГПЕ важливу роль відіграє не лише активізація процесів клітинної проліферації, але і порушення процесів запрограмованої клітинної загибелі, що сприяє накопиченню клітин із надмірною проліферацією та порушенням експресії рецепторів стероїдних гормонів – естрогенів та прогестерону, збільшення частоти клітинних аномалій в ендометрії, розвитку міоми матки, що має відповідну кореляцію процесів апоптозу у лімфоцитах периферичної крові [84; 147; 233]. Цілком імовірно, що наслідком цього є поєднання ГПЕ з лейоміомою матки, ендометріозом, доброякісними гормонально-залежними захворюваннями молочних залоз. Проте, існують інші дані, котрі свідчать про те, що ці самі патологічні процеси можуть розвиватися і без гіперестрогенемії.

Фізіологічний процес росту клітин потребує тонкого балансу між гормонами, факторами росту та молекулами адгезії, у тому числі інтегринами, а також апоптоз-зв'язаними генами. Порушення синтезу або експресії цих факторів може стимулювати розвиток доброякісних та злоякісних гіперпроліферативних захворювань. Інтегрини, які належать до великого суперсімейства рецепторів клітинної адгезії, можуть координувати розпізнавання клітинного та позаклітинного матриксу і протягом МЦ піддаються динамічним змінам, крім того, вони являються молекулами адгезії під час імплантації ембріона [142; 240; 319; 356; 402]. Описаний процес порушення тканинного ремоделювання і гістологічної диференціації клітин ендометрія з розвитком злоякісних процесів неоплазми під впливом

матриксних металопротеїназ при їх дисметаболізації [111; 147]. У той же час інтегрини відіграють важливу роль у репродукції та у рецептивності ендометрія. Комплексна продукція $\beta 3$ -, $\beta 4$ - і $\alpha 1$ -інтегринів спостерігається у залозистому епітелії тільки в період вікна імплантації. Порушення секреції $\alpha v \beta 3$ -інтегринів виявляється у жінок з різними видами неплідності.

Оцінці експресії в ендометрії факторів росту і їх рецепторів у нормі та при патології присвячені численні дослідження, крім того, досліджуються фактори проліферації, що є необхідними для процесів реплікації геномної ДНК. У одних наукових дослідженнях виявлено збільшення експресії маркерів проліферації в гіперплазованому ендометрії [92; 111], в інших виявлена низька експресія Ki-67 та PCNA, а також встановлена відсутність істотних відмінностей в їх експресії при різних формах ГПЕ [147].

У регуляції процесів клітинної проліферації ендометрія беруть участь не лише естрогени, а й біологічні аміни (норадреналін, мелатонін, серотонін, гістамін, інсулін, простагландини), хоріогонін та інші пептиди, які продукуються клітинами дифузної ендокринної системи – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation [111]. У нормі апудоцити наявні в багатьох органах, багаторазове підвищення їх концентрації часто виявляється у злоякісних нейроендокринних пухлинах різної локалізації, у тому числі і в ендометрії [147; 233].

У процесі аналізу молекулярних основ розвитку ГПЕ значна увага приділяється стану екстрацелюлярного матриксу, а також ферментам, що беруть участь у його модифікації. Автори І. Макаров та ін. (2010) у своєму дослідженні провели визначення ролі лізілоксидази у розвитку ГПЕ, основною функцією якої є ініціювання обертання міжмолекулярних крос-зшивок у колагені і еластані, що сприяє підвищенню міцності і пружності волокон та формуванню цілісної його структури [114]. У ході проведеного дослідження виявлено, що лізілоксидаза бере участь у контролі за внутрішньоклітинною активністю, а її експресія суттєво підвищується в умовах гіпоксії, при цьому

встановлено зв'язок між експресією лізілоксидази і фактора, котрий індукує гіпоксію.

Одним із ключових факторів успішного настання вагітності є стан ендометрія в період вікна імплантації [216; 223; 234; 245; 281; 483]. Саме у цей час відбувається активація процесів апоптозу в ендометрії і їх наявність виступає в ролі біологічного маркера, адекватно підготовленого до імплантації ендометрія. Оскільки ендокринна та імунна системи жіночого організму тісно взаємопов'язані, а у нормальному ендометрії змінюється субпопуляційний склад лейкоцитів у залежності від фази МЦ [359; 428]. У середній стадії секреторної фази в ендометрії переважають натуральні кілери, що експресують CD56+ і CD16-, які розглядаються як ланка місцевих імунних механізмів, що беруть участь в імплантації і розвитку вагітності [111; 199; 294].

Незважаючи на велику кількість наукових робіт, присвячених проблемам гіперпроліферації ендометрія, гістогенетичні механізми розвитку різноманітних патологічних станів ендометрія (гіперплазія, поліпи тіла матки) до теперішнього часу остаточно не вивчені. Сучасні постулати радять визнавати розвиток ГПЕ, як результат порушення рівноваги між процесами проліферації та апоптозу, які регулюються клітинними та позаклітинними компонентами на молекулярному рівні [251; 446]. Також, висловлюється думка, що більшість випадків атипової гіперплазії та доволі високий відсоток гіперплазії без атипового компонента беруть початок з єдиної клітини – попередника, що відбувається, можливо, за рахунок генетичних альтерацій. Згідно з останніми міжнародними протоколами, на сьогоднішній день ГЕ характеризується, як мультифакторіальна проблема: з позицій онконастороженості (як попередник аденокарциноми ендометрія), з чітким морфологічним визначенням її, як нерівномірної неінвазивної проліферації ендометріальних залоз зі збільшенням співвідношення залоз до стромы у порівнянні з ендометрієм проліферативного типу і з встановленою етіологічною причиною у вигляді безперервної стимуляції ендометрія естрогенами без опозиційного впливу адекватних рівнів прогестерону, що

реалізується складним шляхом активації зв'язків на рецепторному рівні в клітинах ендометрія.

Таким чином, аналізуючи дані наукової літератури щодо етіопатогенетичних чинників, які знаходяться в основі розвитку проліферативних процесів ендометрія, можна зробити висновок, що це є складні, багатоетапні, гормональні, проліферативно-апоптотичні та запальні механізми, реалізація яких відбувається не без участі генетичних факторів.

Важливу роль у етіопатогенезі ГПЕ у жінок репродуктивного віку відіграють запальні захворювання сечостатевих органів [15; 42; 82]. Частота цієї патології у структурі гінекологічної захворюваності становить від 60 % до 80 % [365]. Запальні захворювання органів малого таза є однією з причин порушення багатьох функцій органів та систем [21]. Основними збудниками запальних негонококових захворювань уrogenітального тракту є *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, а також *Mycoplasma genitalium*. Прихована загроза серйозних епідеміологічних ускладнень, пов'язаних зі зростанням антибіотикорезистентності збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСС), визначає актуальність проблеми запальних захворювань органів сечостатевої системи у всьому світі [41; 98; 406].

Хронічні запальні захворювання статевих органів є підґрунтям для розвитку інших патологічних станів, таких, як безплідність, порушення менструальної функції, гіперпластичних процесів та онкопатології [286; 353]. Онкогінекологічна патологія є однією з основних причин смертності жінок, зокрема, молодих жінок, які не реалізували своєї репродуктивної функції.

Результати наукових досліджень останніх років свідчать на користь інфекційно-запальної концепції розвитку гіперпроліферативної патології геніталій [57; 64; 247; 468]. Хронічні запальні захворювання статевих органів є підґрунтям для виникнення безплідності, розладів менструальної функції, гіперпроліферативної патології матки та ендометрія. На сьогодні набуває актуальності теорія про хронічне запалення матки, при якому відбувається спотворення реалізації дії естрогенів на ендометрій і пригнічення

функціональної активності нейтрофілів, що призводить до імунного дисбалансу.

Слід зазначити, що бактеріально-вірусна інфекція має імунодепресивний вплив на організм, що є основою для формування патологічного процесу. Хронічний запальний процес ініціює дистрофічні зміни епітелію, а також порушення міжклітинних контактів і інфільтрацію стромы лейкоцитами і лімфоцитами. Знижується герметизація покривного епітелію, зменшується кількість глікогену і порушується диференціювання клітин в процесі метоплазії. Одночасно виникає вторинний місцевий імунодефіцит клітинних і гуморальних імунних реакцій [133].

Є наукові роботи, у яких проводилося дослідження мікрофлори у жінок з простою ГЕ, у яких доведено, що в 62,3 % пацієток репродуктивного віку у порожнині матки виявляються інфекційні агенти неспецифічної етіології при відсутності достовірних клініко-лабораторних, ультразвукових, гістероскопічних і патоморфологічних маркерів запального процесу в ендометрії [105]. Окремі автори відзначають, що відсутність росту мікрофлори з порожнини матки не виключає наявність інфекційних агентів у тканині ендометрія [18; 65; 71; 283; 330].

У дослідженні, проведеному В.Є. Радзинським та ін. (2017), питома вага аутоімунного ендометриту склала 28,4 % (n=98) від загального числа пацієток з порушеннями в репродуктивній системі (n=345) [142]. При цьому, питання про роль вірусного інфікування вивчені недостатньо, не встановлено їх видовий спектр, а також вплив на можливість виникнення гіперпластичних процесів ендометрія до сих пір не отримали однозначної відповіді.

Також, з огляду на стратегію онконастороженості у сучасному медичному світі, слід відзначити наукові дослідження про можливу роль мікробіому в етіології і прогресуванні раку ендометрія, попередником якого, за даними сучасних протоколів, у ряді випадків є ГЕ [364]. Слід урахувати, що захворюваність на ГЕ оцінюється щонайменше в три рази вище, ніж на рак ендометрія, і при відсутності лікування може прогресувати до раку ендометрія

[347; 423].

Підставами для поглибленого вивчення ролі хронічного запалення є відомості про трансформацію рецепторної системи матки, активацію прозапальних цитокінів, здатних, стимулювати Т- і В-лімфоцити, посилювати клітинну проліферацію, індукувати або пригнічувати експресію певних генів. Вважають, що активація мітотичної активності в матці, індукована запаленням, є причиною оксидативного стресу і активації вільнорадикальних процесів, що сприяють посиленню росту і адгезії ендометріальних клітин [10; 197; 227; 385; 405; 432].

Зі значною частотою формування гіперпластичних процесів ендометрія та утворення ПЕ асоціюється з хронічними запальними захворюваннями статеві системи [115]. Важливим пусковим механізмом розвитку запальних захворювань та патології порожнини матки є вертикальна інвазія мікроорганізмів висхідним шляхом по репродуктивному тракту [443]. Щодо системних гіперпроліферативних захворювань матки, згідно даних деяких авторів, виявляється майже 100% інфікованість цервікального каналу (ЦК). У жінок з ПЕ реєструється широкий спектр патогенних агентів на слизовій оболонці статевих шляхів, які найчастіше знаходяться у 2-х та 3-х компонентних асоціаціях. Бактеріальні інфекції реалізують свій патогенний потенціал шляхом формування запальних вогнищ в органах репродуктивної системи з порушенням їх функції, впливу ендо- та екзотоксинів. Причому нерідко в інфекційний процес втягуються не тільки збудники екзогенних статевих інфекцій, але й представники ендогенної мікрофлори, які формують дисбіоз піхви та інших органів.

Дослідження, присвячені вивченню ролі мікробного фактора, свідчать, що представники бактерій визначаються у порожнині матки як за наявності хронічного ендометриту (ХЕ) та ПЕ, так і у здорових жінок, але відмічається різниця у мікробному пейзажі нижніх статевих шляхів та порожнини матки у цього контингенту обстежених [228]. Найбільші відмінності у ступені обсіменіння порожнини матки виявлено у пацієток з ПЕ (підвищення

Gardnerella, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), при цьому встановлено, що в колоніях з матки за наявності ПЕ без запального компонента визначаються більш низькі показники щодо *Enterobacter* та *Sphingomonas*. Наявність бактерій роду *Enterococcus* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів у невласивому для них біотопі - порожнині матки - може свідчити про процес транслокації їх з кишкового біотопу на тлі зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок у жінок з гіперпластичними захворюваннями ендометрія. Широкий спектр виділених представників сімейства *Enterobacteriaceae* у пацієток вказує на неблагополуччя в досліджуваному біотопі, а виявлення золотистого стафілокока, який є патогеном, свідчить про наявність хронічного вогнища запалення (хронічного перебігу захворювання) в організмі жінки.

Під час пошуку можливих взаємозв'язків між ГЕ та запальним процесом, було встановлено, що тригерна роль у виникненні простої ГЕ належить системній та подальшій локальній гіперестрогенемії, в той час, як роль запальних процесів ендометрія є більш вагомою у виникненні складної та атипової ГЕ, що може розглядатися як фактор прогресування та розвитку, можливо, навіть збільшуючи ризик розвитку злякисних перетвілень [345]. Також підтверджена роль експресії CD-45 (+), неспецифічних протеаз та запальних цитокінів при ГЕ, що асоційована із запальним компонентом. Сучасним індикатором наявності хронічного ендометриту є маркер запалення CD-138, котрий часто виявляється імуногістохімічним методом у гіперплазованому ендометрії [203; 249].

Досліджується можлива роль вірусного ураження у розвитку гіперпроліферативних процесів жіночої репродуктивної сфери [239; 259; 301; 369]. Також показано, що цитомегаловірус (ЦМВ) діагностується у пухлинних тканинах при багатьох онкологічних захворюваннях (рак молочної залози, простати, слинної залози, головного мозку).

Відомо, що ЦМВ в організмі людини може знаходитися в латентному стані, у стадії активної реплікації без розвитку значних органних уражень, або

бути причиною важкої, клінічно вираженої патології. У зв'язку з цим проблема лабораторної діагностики ЦМВ-інфекції полягає не лише у встановленні факту присутності самого вірусу в організмі людини, але і у визначенні того високого ступеня вірулентності, який обумовлює його патологічну активність та здатність викликати розвиток патологічних змін в органах з відповідними клінічними проявами. Також, важливим фактом щодо ЦМВ є висока його тропність до плацентарної тканини та фібробластів матки, де він був виділений вперше в 1956 році.

Що стосується вірусу генітального герпесу, існує термін «герпес-індуковані захворювання», де генітальний герпес не виступає у якості основного етіологічного фактору, а є лише тригерною ланкою у розвитку патологічного процесу.

Так, в попередніх дослідженнях, українські науковці вказали на можливу роль генітального герпесу у виникненні порушень репродуктивної функції у жінок (кісти жовтого тіла, фолікулярні кісти яєчників), який виявлявся у мазках-відбитках тканини капсули кісти яєчника та корелював з рівнем антитіл до генітального герпесу в крові обстежених жінок [35; 37; 39].

З метою виявлення можливої ролі вірусного навантаження в гіперплазованому ендометрії при наявності хронічного запального процесу, нами паралельно було проведено аналіз вірусологічного спектра в мазках-відбитках обстежених пацієнок. Так, було встановлено, що у 38,3 % обстежених в органі-мішені – ендометрії – виявлялася позитивна експресія антигенів ЦМВ у діагностично значимих концентраціях, у той час, як антигени вірусу генітального герпесу експресувалися в гіперплазованому ендометрії достовірно рідше – всього у 8,3% пацієнок. Отримані дані дозволяють припустити мультифакторіальний генез розвитку неатипової ГЕ, де бактеріально-вірусному фактору відводиться не остання роль. Це дає підстави вважати, що ГЕ у частини хворих може формуватися за локальної персистенції вірусних частинок з відповідним їх негативним впливом на життєвий цикл

клітин і в умовах хронічного запального процесу потенціює виникнення порушень у репродуктивній системі жінки [34].

Цікавою особливістю в аспекті ГПЕ є модель взаємовідносин між ЦМВ-інфекцією та стероїдними статевими гормонами, яка представляє (*in vitro*) вплив естрогену та прогестерону на реплікацію і реактивацію ЦМВ в культурі ендометріальних клітин. Так, доведено, що у присутності високої концентрації естрадіолу епітеліальні клітини ендометрія, уражені ЦМВ, виявляють деяке збільшення активації вірусу (його розмноження та вихід), в той час, коли великі рівні прогестерону не викликають жодних змін у клітинах ендометрія, уражених ЦМВ.

Всі вищенаведені дані щодо розповсюдженості серед жіночого населення різних вікових груп великої кількості частоти поєднання доброякісної гіперпроліферативної патології матки вказують на необхідність проведення подальших наукових пошуків, тому, одним з пріоритетних напрямків є робота з вивчення патогенетичних механізмів, які передують клінічним проявам розвитку патологічних процесів ендометрія.

1.2. Провідні аспекти діагностики гіперпроліферативної патології ендометрія

Основними завданнями діагностики є виявлення гіперпроліферативного процесу та клінічна інтерпретація результатів гістологічного дослідження ендометрія, а також встановлення гормонозалежності патологічного процесу і оцінка особливостей гормонального дисбалансу у пацієнтки [32; 33; 84; 164; 166; 221]. На жаль, на сьогодні відсутній достовірний неінвазивний скринінговий метод діагностики пухлинної патології ендометрія. Завдання, пов'язані з розробкою нових технологій ранньої діагностики і профілактики раку органів жіночої репродуктивної системи, набувають першочергового значення в усьому світі.

Для діагностики патологічних процесів в ендометрії, вибору методу

лікування і визначення подальшого прогнозу використовуються, в основному, ультразвуковий, ендоскопічний та гістологічний методи дослідження [53; 60; 66; 72; 81; 149; 171; 244; 327]. ПЕ як діагностична знахідка може бути виявлений при рентгенологічному дослідженні прохідності маткових труб пацієток з безплідністю. Проте, єдиним переконливим доказом наявності ГЕ служить гістологічне дослідження. Для точної діагностики ГЕ і диференційної діагностики між ГЕ та раком ендометрія важливою умовою є отримання достатньої кількості тканини, що можна здійснити за допомогою діагностичного вишкрібання або аспіраційної біопсії ендометрія. Однак і неінвазивні методи (ультразвукове та цитологічне дослідження), і малоінвазивні (амбулаторна ГС) широко обговорюються науковою спільнотою для оцінки їх ролі в практичній роботі [3; 266; 280; 374].

Одним з основних методів ранньої діагностики ГПЕ є ультразвукове дослідження (УЗД), діагностична цінність якого особливо зростає при безсимптомному перебігу патології [3]. Для діагностики ГПЕ перевагу надають використанню трансвагінальної ехографії, під час якої, крім визначення товщини ендометрія та ендометріально-маткового коефіцієнта – відношення товщини ендометрія до величини передньо-заднього розміру матки – слід обов'язково оцінювати однорідність структури, особливості ехогенності та контурів М-ехо. На приладах з сірою шкалою вдається чітко визначити розміри М-ехо, що відображає ендометрій. Трансвагінальне УЗД може грати певну роль у діагностиці ГЕ в пре- і постменопаузі, при цьому ні збільшення М-ехо, ні ознаки неоднорідності його структури не дозволяють достовірно визначити характер патологічних змін ендометрія в пременопаузальному періоді, так як його фізіологічні зміни протягом МЦ досить значні [296].

За даними М. Emoto et al. (2002), середня товщина М-ехо в нормі складає 16,2 мм, а при ГЕ - 18,7 мм [275]. Як видно, ця різниця несуттєва, тоді як в постменопаузі ендометрій в нормі тонкий, і будь-яке його потовщення у поєднанні з кров'яними виділеннями або без таких повинно бути мотивом для проведення морфологічного дослідження. Останнє твердження було піддано

сумнівам у результаті метааналізу, виконаного W. Wolfman et al. (2009) [476].

Проведений аналіз матеріалів публікацій, що вийшли в період з 1970 по 2009 рр., про результати обстеження жінок в постменопаузі за відсутності аномальних маткових кровотеч, у яких при УЗД було виявлено потовщення ендометрія (М-ехо) [297]. Були оцінені корисність (виявлення патології), шкідливість (занепокоєння, хворобливість, можливість розвитку ускладнень) і вартість для системи охорони здоров'я діагностичного вишкрібання (біопсії). Автори дійшли висновку про те, що застосування інвазивних методів дослідження тільки на підставі збільшення М-ехо є невиправданою процедурою.

Більшість авторитетних літературних джерел стверджують, що негативні дані УЗД, котрі стосуються гіперплазії та раку ендометрія, тобто у тому випадку, коли М-ехо має лінійну форму, однорідну структуру і товщину не більше 4-5 мм, дозволяють з високою достовірністю виключити ГЕ і рак ендометрія і не виконувати біопсію ендометрія при відсутності факторів ризику [347; 485].

Трансвагінальне ультразвукове сканування, яке виявляє нерегулярність ендометріального профілю або товщину ненормального двошарового ендометрія, дасть додаткові підстави для виконання біопсії ендометрія у жінок в постменопаузі з кровотечею. Систематичні огляди запропонували значення від 3 мм і 4 мм для виключення раку ендометрія і показали, що ймовірність раку знижується менш ніж до 1%, якщо товщина ендометрія менше зазначеної. Проте для пацієнок, які приймають замісну гормонотерапію (ЗГТ) або тамоксифен, з наявністю або відсутністю аномальних маткових кровотеч, були запропоновані більші значення.

У ранній доклінічній діагностиці ГПЕ для визначення показань до гістологічного дослідження не втратила своєї актуальності УЗД, переважно трансвагінальна ехографія з проведенням доплерографічних та доплерометричних досліджень ендометрія, кількісної оцінки кровотоку [73]. Застосування кольорового і спектрального доплерівського дослідження дає

адекватні результати в аспекті диференційної діагностики між гіперплазією і раком ендометрія [1; 5; 175; 282; 473].

У разі виявлення ознак злоякісного новоутворення ендометрія при виконанні УЗД динамічний контроль не виправданий. Висновка УЗД досить для негайного виконання ГС з біопсією ендометрія з мінімальним інтервалом між дослідженнями.

Роль УЗД у жінок у пременопаузі обмежується виявленням структурних аномалій, оскільки, неможливо провести чітке розмежування між нормальною і патологічною товщиною ендометрія. Проте, у жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) при відсутності виділень, або АМК, трансвагінальне УЗД слід обов'язково розглядати, так як це рекомендовано керівництвом RCOG [449]. Проспективне дослідження 56 пацієток з СПКЯ показало, що у жодної жінки з товщиною ендометрія менше 7 мм не було ГЕ. В результаті, керівництво RCOG підтверджує висновок про те, що нижче цього значення ГЕ мало ймовірна.

Сучасні діагностичні методи, такі як комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ), не завжди дозволяють диференціювати варіанти патології ендометрія [149; 325]. Існує недостатньо доказів для оцінок ефективності КТ, МРТ або біомаркерів у якості допоміжних засобів у діагностиці ГЕ, тому як правило, не рекомендується їх використання. Повідомляється, що передопераційна КТ у жінок, які мають атипичну ГЕ або 1-шу стадію раку ендометрія, може змінити підхід до лікування у 4,3% випадків. Проте, немає ніяких досліджень, які оцінюють використання КТ у жінок з ГЕ при консервативному лікуванні. Це дороге дослідження і через опромінення, пов'язане з його застосуванням, не може рекомендуватись як рутинне. МРТ може допомогти у виявленні жінок з інвазивним раком і має майбутній потенціал для діагностики ГЕ та інших уражень ендометрія.

При цитологічному дослідженні матеріалу, отриманого безпосередньо з порожнини матки, точність виявлення раку ендометрія і доброякісних гіперпластичних змін значно підвищується у порівнянні з такою порівняно з матеріалом, взятим з вагінальних мазків [163]. Більш ніж 30-річний досвід

застосування аспіраційного цитологічного дослідження як першого методу діагностики при АМК (> 20 тис. хворих) свідчить про те, що у 65 % хворих на рак ендометрія результати такого дослідження є абсолютно специфічними для даного виду раку, а у 20 % – підозрілими на нього. Пацієнтки, у яких рак ендометрія був встановлений цитологічно, підлягають госпіталізації в онкологічний стаціонар для лікування.

Незважаючи на те, що отримання аспірату з порожнини матки є інвазивним методом, травматизація тканин при цьому мінімальна, що відповідає принципам абластики. Для стандартизації висновків по цитологічним препаратам рекомендована класифікація ВООЗ щодо патологічних змін ендометрія, яка включає 4 категорії: атрофічний ендометрій, гіперплазія без атипії, гіперплазія з атипією, аденокарцинома. Однак точний діагноз ГЕ може бути поставлений тільки на підставі гістологічного дослідження. Діагностичне вишкрібання, або біопсія ендометрія повинні бути проведені до призначення гормонотерапії, так як після гормонотерапії, або ж на тлі її проведення в ендометрії можуть виникнути зміни, що ускладнюють правильну діагностику.

Забір тканини ендометрія для дослідження можливий також шляхом аспіраційної (Pipelle) біопсії ендометрія [112; 303; 320]. За точністю діагностики патологічних змін ендометрія аспіраційна біопсія не поступається діагностичному вишкрібанню. Чутливість методу складає 62,5–91,5 %, специфічність – 94 %, хибнопозитивні результати зустрічаються у 31 % випадків, помилково негативні – у 7,9 %. Необхідно відзначити, що цей метод має такі суттєві переваги: може проводитися амбулаторно; є майже безболісною процедурою; тривалість проведення маніпуляції менше однієї хвилини; викликає мінімальну травматизацію, оскільки не вимагає розширення ЦК; дозволяє отримати тканину з будь-яких відділів порожнини матки; знижує ризик запальних ускладнень [121; 243; 262].

З позиції урахування матеріальних витрат, амбулаторна біопсія ендометрія має переваги перед традиційним діагностичним вишкрібанням.

Однак слід також враховувати, що найбільш поширений метод біопсії за допомогою Pipelle характеризується неоднаковою надійністю при різних патологічних змінах ендометрія. Так, при раку ендометрія переконливий діагноз встановлюється у 97–99 % випадків, у той час як при ГЕ – у 67–82 %. У тих випадках, коли при аспіраційній біопсії за допомогою Pipelle отримано недостатню кількість матеріалу, або інтерпретація даних гістологічного дослідження викликає сумніви, слід виконувати діагностичне вишкрібання під контролем ГС [222; 277].

Для візуальної оцінки стану порожнини матки активно впроваджується в практику амбулаторна ГС [97; 229; 260; 261; 334; 335]. При цьому дослідженні ГЕ характеризується безліччю ознак: нерівномірна регенерація, надлишкова васкуляризація, що кровоточить, некротичні ділянки, нерівномірне потовщення слизової, поліповидні структури.

Незважаючи на важливість додаткових даних про стан ендометрія, отриманих за допомогою амбулаторної ГС, поки ще рано впевнено рекомендувати використання цього методу в схемі обстеження пацієток. Можна лише стверджувати, що користь ГС незаперечна у випадку ПЕ, але для диференційної діагностики раку та ГЕ цей метод малоефективний. Навіть при виконанні біопсії ендометрія під контролем ГС не можна повністю виключити рак ендометрія.

ГЕ часто підозрюють у жінок з АМК [162; 343]. Проте підтвердження діагнозу вимагає гістологічного дослідження зразків тканини ендометрія, отриманих або за допомогою вакуум-аспірації амбулаторно, без прямої візуалізації і/або методом вишкрібання порожнини матки, що проводиться під наркозом. Спостереження за станом ендометрія має основне значення для моніторингу регресії, персистенції або прогресування. Діагностика ГПЕ не складає труднощів і має чіткий алгоритм заходів: візуалізація патологічних змін, евакуація з подальшим патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу для оптимізації тактики ведення пацієнтки [364]. У більшості пацієток після діагностичного вишкрібання не залишається морфологічного

субстрату GE, це залежить від того, наскільки ретельно проведено вишкрібання ендометрія.

Якщо GE діагностується за результатами біопсії, логічним наступним кроком є діагностична ГС з прицільною біопсією або кюретажем для виключення раку або атипової GE до початку лікування (клас рекомендації D) [364]. Верифікація остаточного діагнозу заснована на заключенні морфологічного дослідження зіскрібків стінок порожнини матки і цервікального каналу. Основним методом отримання зразків ендометрія для гістологічного дослідження є фракційне діагностичне вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки, можливості якого значно підвищуються при використанні ГС за 3-7 днів до чергової менструації. Кюретаж стінок порожнини матки, «сліпа» біопсія не є методами вибору в діагностиці ПЕ, незважаючи на рівень специфічності і позитивної прогностичної цінності близько 100 %. Це пов'язано з низькою чутливістю (8-46 %) цих методів та негативною прогностичною цінністю (від 7 до 58 %), у порівнянні з ГС та прицільною біопсією. Також, при застосуванні даного методу є ризик фрагментації тканини поліпа, що може ускладнити роботу гістолога [195].

На початковому етапі діагностичного алгоритму ГПЕ здійснюється: комплексна оцінка даних анамнезу; визначення гормонального статусу пацієнтки; аналіз даних дослідження загального статусу і результатів загального, а також бімануального гінекологічного обстеження; оцінка симптоматики у жінок з ГПЕ, що вказує на наявність того чи іншого преморбідного стану.

На наступному етапі діагностичного пошуку проводяться загально-клінічні лабораторні дослідження, тест на толерантність до глюкози, дослідження гормонального статусу, бактеріологічне і бактеріоскопічне обстеження на ПСШ [84; 131; 416].

Заключний етап діагностичного алгоритму включає: забір тканини ендометрія або взяття аспірату з порожнини матки; роздільне вишкрібання

слизової каналу шийки та порожнини тіла матки; ГС за показаннями; цитологічне або патогістологічне дослідження ендометрія.

Гістероскопія визнана «золотим стандартом» у діагностиці патології порожнини матки, а з 2009 р. використовується режим вузькоспектральної візуалізації – narrow-band imaging (NBI), що дозволяє поліпшити спостереження за станом мікроструктур слизової оболонки і підслизових капілярів [79; 121; 131]. Доведено, що використання NBI значно підвищило чутливість ГС навіть при атиповій ГЕ (60 % проти 20 %; $p < 0,005$) та прогностичні можливості позитивного результату (67 % проти 25 %; $p < 0,001$) у порівнянні з використанням ГС тільки з білим світлом [399; 450].

«Золотим стандартом» у діагностиці та лікуванні ПЕ вважають гістероскопічну поліпектомію [225; 408], заслужено називаючи цей метод у наш час «See-and-Treat» [478]. На сьогодні метод ГС широко поширений у багатьох країнах світу, включений до стандартів обстеження та лікування пацієнток з гінекологічною патологією.

З огляду на технічну конструкцію гістероскопа, можна виділити ряд базових моментів, розуміння яких має бути у кожного оператора, що використовує у своїй практиці цей метод діагностики. Так, одним з важливих моментів є аспекти застосування рідинних середовищ, які розтягують порожнину матки. Це питання детально висвітлено європейськими вченими у 2016 році [458].

Мета-аналітичне дослідження гістероскопічних результатів основних патологічних змін ендометрія у жінок з кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів (на підставі даних Медлайн і Кокранівської бібліотеки), виявило високий рівень діагностичної точності (чутливість і специфічність) ГС для діагностики ПЕ (95,4 % ДІ (87,4-98,4%) та 96,4 % ДІ (93,7-98,0%) відповідно), підслизової лейоміоми матки (97,0 % ДІ (89,8-99,2 %) та 98,9 % ДІ (93,3-99,8 %) відповідно) та раку ендометрія (82,6 % ДІ (66,9-91,8 %) та 99,7 % (98,1 – 99,9 %) відповідно). Тоді як для діагностики ГЕ чутливість і специфічність ГС склали 75,2 % ДІ (55,4-88,1 %) та 91,5 % ДІ (85,7-95,0%) відповідно [300].

Гістероскопія може виявити вогнищеві ураження, такі як поліпи, які можуть бути пропущені при заборі зразків ендометрія без прямої візуалізації. Прямую візуалізацію з наступною біопсією ендометрія з використанням ГС слід проводити, коли ГЕ була діагностована в межах поліпа або інших дискретних вогнищевих уражень. При перехресному популяційному дослідженні вогнищева патологія ендометрія була діагностована приблизно у 10 % (64/684) жінок, які добровільно пройшли соногістерографію у рамках дослідження; дві з них мали ГЕ без атипії.

Крім того, ГС може бути використана для полегшення або доповнення біопсії ендометрія, особливо тоді, коли при попередньому заборі матеріал не мав діагностичної цінності. Прицільні біопсії можуть проводитись через робочий канал гістероскопа безпосередньо під час операції або всліпу після видалення камери.

Британські науковці відзначають високий рівень як клінічних, так і економічних переваг від використання гістероскопічного методу під час надання допомоги жінкам з наявністю кров'янистих маткових виділень (рівень доказовості А) [317]. Точність ГС в діагностиці раку і ГЕ у жінок з АМК була оцінена в систематичному огляді кількісного аналізу обстеження 26 346 жінок.

Позитивний результат ГС (позитивне відношення достовірності 60,9) збільшує ймовірність виникнення раку до 71,8 % у порівнянні з ймовірністю до дослідження 3,9 %, у той час як негативний результат ГС (негативне відношення достовірності 0,15) знижує ймовірність раку до 0,6 %.

Гістероскопія може наводити на думку про захворювання ендометрія (тобто рак або ГЕ будь-якого типу), уточнює ймовірність ризику захворювання з 10,6 % до 55,2 % (позитивне відношення достовірності 10,4). Негативний результат або нормальна гістероскопічна картина знижує ймовірність ризику захворювання ендометрія з 10,6% до 2,8% (негативне відношення достовірності 0,24). Отже, ГС є більш точним методом для виявлення, ніж для виключення патології ендометрія і має більш високу точність для раку ендометрія, ніж для ГЕ.

Гістероскопія з додатковою оцінкою стану ендометрія може знадобитися, якщо АМК продовжується, або якщо внутрішньоматкові структурні аномалії, такі як поліпи, підозрюються при трансвагінальному УЗД або біопсії ендометрія. При проведенні ГС повинна бути виконана прицільна біопсія, оскільки діагностична цінність ГС без біопсії є незначною для раку або гіперплазії (клас рекомендацій А). Якщо ГЕ діагностується за результатами біопсії, логічним наступним кроком є діагностична ГС з прицільною біопсією або подальшою дилатацією та кюретажем порожнини матки для виключення раку або атипової ГЕ до початку лікування.

Амбулаторна біопсія ендометрія зручна і має високу загальну значимість для діагностики раку ендометрія. Точність для гіперплазії є більш скромною, дані систематичного огляду показують (LR) 12,0 (95% ДІ 7.8-18.6) для позитивного результату та 0.2 (95% ДІ 0,1-0,3) для негативного результату. Однак, незважаючи на негативний результат біопсії, 2 % жінок будуть мати ГЕ. В огляді F. Paul et al. (2000) частота виявлення карциноми ендометрія при біопсії ендометрія склала 91% для жінок в пременопаузі [265]. Деякі автори вважають, що ГС з прицільною біопсією є кращим методом ніж кюретаж, однак немає ніяких остаточних доказів, які б підтверджували це твердження для даної групи пацієнок. Якщо ГС виконувалась з метою біопсії, повинна бути проведена прицільна біопсія, оскільки діагностична цінність лише ГС виявилась скромною тільки для раку або гіперплазії [254; 257].

Перспективним, однак маловивченим напрямком у дослідженні патології ендометрія на молекулярному рівні, є визначення наявності метилування гена ESR та мікросателітної нестабільності різних локусів геному [326; 346; 372], що дозволить визначати чинники ризику розвитку у жінок з певним фенотипом різної патології ендометрія (гіперплазія, поліпи та ін.). Наявність або відсутність таких прогностичних факторів, як метилування гена ESR і мікросателітна нестабільність дозволить індивідуалізувати підходи до методів лікування (гормонотерапія, абляція ендометрія, гістеректомія та ін.), виробити нові алгоритми лікування жінок з патологією ендометрія, оцінити ефективність

і доцільність різних методів терапії, а також визначити ймовірність малігнізації процесу [79; 84; 131].

Аналіз наукових оглядів свідчить, що близько 52–74 % жінок з ГПЕ, які отримували гормональну терапію, стикаються з персистенцією захворювання, з незадовільними результатами хірургічного лікування, відсутністю повноцінної ремісії після органозберігаючих операцій [109].

Незважаючи на використання прогресивних технологій в діагностиці ГПЕ, відомих «золотих стандартів» у верифікації цього діагнозу [201], важливим аспектом залишаються пошуки клінічних факторів і біологічних маркерів, які дозволили б проводити діагностику та моніторинг стану ендометрія, що є першочерговим завданням сучасного наукового пошуку [17; 19; 25; 83; 155; 364].

Слід зауважити, що визначення гормонального профілю у сироватці крові пацієнок з ГПЕ не має доведеної кореляції з функціональним станом рецепторів в ендометрії та не відображає локальних морфологічних змін при різних видах ГЕ.

Уперше вчені виявили наявність рецепторів в ендометрії наприкінці 50-х років минулого століття, а згодом, у 1984 році експериментальним шляхом були відкриті естрогенові рецептори [232; 305]. Дослідження естрогенного впливу на тканини-мішені у жіночому організмі є важливим не тільки у ракурсі проблеми ГЕ. Нещодавні дослідження довели наявність рецепторів естрогенів у клітинах жіночого репродуктивного тракту та молочних залоз, а також і в тканинах кісток, мозку, печінки, товстої кишки, шкіри та слинних залоз [278], що може пояснювати більшість випадків патології мозку, частоту інсультів і втрату кісткової маси у жінок в постменопаузальному періоді, порівняно з чоловіками [410].

Сучасні наукові дані мотивують дослідників на поглиблене вивчення механізмів функціонування зв'язків «гормон-рецептор» в окремих органах для попередження розвитку у них патологічних змін [137; 150; 264; 344; 471]. Так, вивчені основні механізми впливу естрогенів (як геномної, так і негеномної дії)

на кінцеві клітинні ефекти: проліферацію, диференціацію і подальшу персистенцію [354].

На даний час виявлено зв'язок між формою гіперплазії і рецепторним фенотипом ендометрія. Виділяють два типи естрогенових рецепторів (ЕР) – α і β , і 2 ізоформи рецепторів прогестерону (ПР) – -А і -В. ЕР і ПР виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. ЕР і ПР відносяться до суперсімейства ядерних рецепторів стероїдних гормонів, вони є ліганд-активованими транскрипційними факторами, які беруть участь у гормон-опосередкованій сигналізації і інгібуванні експресії генів, а також клітинній проліферації та диференціації у різних органах і тканинах [79].

Збільшення проліферації клітин у відповідь на введення естрогенів було виявлено в дослідженнях на мишачих моделях з нокаутом гена ЕР, що дозволило припустити їх роль в модуляції функції естрогенів і, отже, їх антипроліферативний вплив. Крім того, в літературі описані варіанти зміни структури рецепторів, що виникають внаслідок порушення транскрипції і сплайсингу. Наприклад, один з варіантів сплайсингу 5-го екзону гена ЕР- α не виявляється в нормальному ендометрії, проте значне його підвищення було виявлено при ГЕ. Згодом було показано, що даний варіант гена ЕР- α призводить до активації транскрипції ЕР- α -залежних генів під час відсутності гормону і, як наслідок, може призводити до трансформації клітин та подальшої пухлинної прогресії [243].

Дія прогестерону здійснюється через ПР і це є фізіологічним негативним регулятором дії естрогенів в ендометрії. ПР-А діє як супресор транскрипції, а ПР-В в якості активатора [358]. Передбачається, що основним значенням ПР-А в ендометрії є даун-регуляція дії естрогенів шляхом запобігання активації рецепторів. На противагу цьому ПР-В в ендометрії діють як агоністи естрогену. У зв'язку з цим вважається, що ПР-А виграють важливу роль в запобіганні естроген-індукованого раку ендометрія, частково внаслідок зменшення ефектів ПР-В.

На сьогоднішній день доведено, що проста і складна неатипова ГЕ є

результатом абсолютної або відносної гіперестрогенії, в той час як атипова гіперплазія є прогресуючим моноклональним мутаційним пошкодженням з незалежним від гормонального впливу локальним розростанням. Ступінь ризику ракової трансформації при простій ГЕ досягає 3 %, при атиповій ГЕ - до 60 %. Найчастіше розвиток ГЕ пов'язаний з наявністю плоскоклітинної метаплазії. Важливо відзначити, що наявність і ступінь вираженості метаплазії має велике значення щодо прогнозу розвитку раку ендометрія [79; 434; 466; 475].

Естроген являє собою невелику жиророзчинну молекулу, яка пасивно проникає у клітину через плазматичну мембрану. Дія його в основному опосередкована зв'язуванням з двома рецепторами естрогену, які локалізовані як в цитоплазмі, так і в ядрі, є членами суперсімейства ядерних рецепторів (які включають також рецептори прогестерону та андрогенів) [295]. Естрадіол опосередковує множинні фенотипічні зміни в клітинах, зв'язуючись зі своїм рецептором. Він проникає в клітину через ліпідні мембрани і зв'язує естрогенові рецептори в цитоплазмі або ядрі.

Естрогеновий рецептор реалізує ефекти естрогену через різні механізми транскрипції. В ядрі активований естрогеновий рецептор формує димер для щільної фіксації ДНК безпосередньо в ділянках естрогенчутливих елементів або опосередковано в ділянках стимулюючого білка 1 або білка-активатора 1. Потім активований естрогеновий рецептор здатний активувати кофактори та РНК-полімеразу, що дозволяє реалізувати транскрипцію генів-мішеней (геномна дія естрогенового рецептора). Це являє собою класичний шлях, але багато генів-мішеней естрогенів не містять естрогенчутливих елементів. У таких випадках естрогеновий рецептор модулює транскрипцію через ДНК-зв'язуючі ділянки для деяких факторів транскрипції [427]. Негеномна дія естрогенових рецепторів може реалізуватися як за допомогою активації внутрішньоклітинних кіназ, так і передачею сигналів фактора росту [316].

На відміну від геномної дії, негеномна дія естрогенів включає цитоплазматичні сигнальні шляхи і відбувається швидко, близько секунд або

хвилин. Це призводить до активації декількох внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких як мітоген-активована протеїнкіназа або фосфатидилінозитід-3-кіназа [391].

Периферичний тканинний стероїдний метаболізм (інтракринологія) на сьогодні розглядається як ключовий механізм, за допомогою якого тканини, такі як ендометрій, можуть використовувати неактивні стероїди, присутні в крові для реагування на локальні фізіологічні вимоги і адекватну регуляцію процесів стероїдогенезу, залежних від гормональних рецепторів [299].

Таким чином, запорукою успіху лікування ГПЕ є правильна інтерпретація результатів гістологічного дослідження і розуміння етіології та патогенезу виявлених змін. Важливими етапами діагностичного процесу є трансвагінальне УЗД, доплерометрія, ГС, а також застосування уніфікованих сучасних класифікацій ГПЕ. Перспективним є застосування генетичних діагностичних методик, що дозволяють прогнозувати перебіг процесу, а також вибір тактики лікування.

1.3. Особливості лікувальної тактики при гіперпроліферативній патології ендометрія

Лікувальна тактика при ГПЕ у жінок репродуктивного віку полягає перш за все у профілактиці ациклічних кровотеч. Методика лікування ретельно описана у відповідних посібниках. Мета терапії - лікування не ГПЕ як такої, а тих клінічних проявів, які її супроводжують [12; 13; 45; 70; 80; 101; 106; 119; 184; 202; 246]. Сам по собі морфологічний субстрат ГПЕ, особливо її вогнищевих форм, найчастіше являє собою транзиторний процес. Вишкрібання порожнини матки, особливо під контролем ГС є ефективним лікувальним заходом.

Вогнища складної ГЕ у більшості пацієток можуть редукуватися, або виникати знову, в разі якщо вони були вилучені в процесі вишкрібання матки.

Виявлення вогнищ складної ГЕ при контрольному вишкрібанні через 4-6 міс, як це рекомендується, означає або ріст вогнищ, що залишилися після вишкрібання, або їх повторне виникнення. Це ж твердження цілком доречне і по відношенню до тих хворих, яким було проведено гормональне лікування, а саме: відсутність складної ГЕ при контрольному вишкрібанні, що доводить ефективність проведеної гормонотерапії. Однак у частини пацієток існує ризик рецидиву і прогресування вогнищ складної ГЕ в плані малігнізації. У зв'язку з цим, незалежно від клінічної симптоматики, хворим при цих змінах варто проводити планові контрольні дослідження ендометрія.

При атипівій ГЕ показане хірургічне лікування в обсязі екстирпації матки з придатками, так як є ризик нерозпізнання раку ендометрія.

За даними E. Suh-Burgmann et al. (2009), рак ендометрія після операції було виявлено у 30% хворих з доопераційним діагнозом атипівій ГЕ, встановленим при діагностичному вишкрібанні чи біопсії ендометрія, і у 45% – при виконанні амбулаторної біопсії ендометрія [444]. Мабуть, є сенс обговорити питання про доцільність повторного дослідження ендометрія (діагностичне вишкрібання під контролем ГС) до операції, у крайньому разі, у частини хворих при підтвердженому діагнозі атипівій ГЕ або її відсутності питання про застосування гістероскопії може бути переглянутим у залежності від віку і загальносоматичного стану жінки.

Лікування пацієток з ГПЕ згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 31.12.2004 р № 676, включає видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням [139]. Деталізація подальшої тактики лікування проводиться в залежності від виду патології ендометрія.

Традиційна тактика лікування жінок з ГЕ передбачає проведення гормональної терапії протягом 3 міс. з наступним гістологічним дослідженням повного зіскрібка слизової. При відсутності клінічного і/або морфологічного ефекту від проведеного консервативного лікування показане хірургічне втручання. Незважаючи на успіхи сучасної гормональної терапії, оперативне втручання, як і раніше, залишається провідним методом лікування жінок з ГЕ

[271; 300]. Основним його методом є гістеректомія. Останнім часом відзначається тенденція до підвищення хірургічної активності при даній патології. У деяких країнах Європи і Північної Америки значно частіше, ніж це прийнято, вдаються до радикального оперативного втручання, особливо у жінок старше 40 років.

Серед ендохірургічних методів лікування пацієток з ГПЕ найбільшого поширення набула електрохірургічна гістерорезектоскопія [130]. Електрохірургічний вплив на слизову тіла матки, більш відомий як «абляція ендометрія», об'єднує різні методи електрохірургічного впливу на ендометрій – безпосередньо деструкцію слизової за допомогою електродів з широкою основою або її резекцію з застосуванням електрода-петлі. Електрохірургічна ГС і гістерорезектоскопія є найбільш сучасними методами хірургічного лікування жінок з ГПЕ, субмукозною лейоміомою матки, внутрішньоматковими зрощеннями та перетинками. З впровадженням у клінічну практику гістерорезектоскопії частота радикальних операцій з приводу маткових кровотеч знизилася на 30-40 %. Резекція слизової оболонки забезпечує глибоке висічення ендометрія, включаючи навколишні шари м'язової тканини, і передбачає можливість отримання матеріалу для гістологічного дослідження.

Останніми роками ведеться пошук і розробка способів безпечної доставки лазерної енергії до патологічних ділянок ендометрія. Застосовується діодний лазер для деструкції ендометрія у жінок з менорагіями, так звана ендометріальна лазерна внутрішньоматкова термальна терапія [267; 268; 301; 323; 392; 414]. Лазерне випромінювання досягає всіх ділянок порожнини матки, включаючи важкодоступні зони, такі як устя маткових труб (що не завжди вдається за допомогою електрохірургічної гістерорезектоскопії). Під час гістологічного дослідження макропрепарату виявляється повне руйнування ендометрія і прилеглих до нього ділянок м'язової тканини глибиною 1-3,5 мм під впливом розсіяного діод-лазерного випромінювання. Віддалені результати ендометріальна лазерна внутрішньоматкова термальна терапія показують, що у

62 % жінок з рецидивуючими матковими кровотечами настає аменорея, у 38 % - менструації стають мізерними.

Гормональна терапія спрямована на супресію ендометрія із застосуванням гестагенів і/або агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (АГнРГ) [9; 209; 306; 451]. Тривалість терапії – 6 місяців з повторним гістологічним дослідженням кожні 3 місяці (при простій гіперплазії можлива гістологія через 6 місяців при відсутності ультразвукових критеріїв гіперплазії). При наявності гіперплазії через 3 міс. лікування – корекція терапії, а при атиповій гіперплазії – консультація гінеколога-онколога.

За даними Кокранівської спільноти доказової медицини при медикаментозному лікуванні гіперплазії без атипії ефективно призначення прогестагенів у безперервному режимі перорально або локально (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом – ВМС з ЛНГ). Однак ВМС з ЛНГ повинна бути першою лінією медикаментозного лікування, оскільки у порівнянні з пероральним призначенням прогестагенів забезпечує більш високу швидкість регресії захворювання з більш сприятливим профілем кровотеч і меншою кількістю побічних ефектів (рівень доказовості - А).

Згідно класичних постулатів ендокринної гінекології, домінує «дисгормональна» теорія виникнення гіперпроліферативних захворювань органів-мішеней, яка визначає провідним патогенетичним фактором відносну або абсолютну гіперестрогенію [166; 189; 190]. Хронічна гіперестрогенія – основний фактор, що викликає проліферацію ендометрія, яка при відсутності антиестрогенного впливу прогестерону може служити фоном для послідовного розвитку залозистої гіперплазії, атипової гіперплазії і раку ендометрія. Тому обґрунтованим у лікуванні такого контингенту жінок є призначення препаратів агоністів гонадоліберину [9; 87; 172; 209; 451]. Ці ліки впливають на гіпофізарну ланку гормональної регуляції та зумовлюють зменшення розмірів патологічних осередків, а також можуть бути використані на етапі підготовки до хірургічного лікування гіперпроліферативної ендометріально-міометріальної патології.

Подальше лікування полягає в оптимізації гормонального статусу з метою попередження подальшого розвитку гіперестрогенемії. У жінок репродуктивного віку з метою відновлення двофазного МЦ при необхідності збереження репродуктивної функції застосовуються комбіновані оральні контрацептиви з гестагеном, що спричиняють антипроліферативну дію на ендометрій, локальна гестагенна гормонотерапія.

Виходячи з існуючих уявлень про роль гіперестрогенії в патогенезі ГЕ, призначене після постановки діагнозу гормональне лікування має конкретну спрямованість – це зменшення естрогенної стимуляції ендометрія [287]. Для досягнення цієї мети застосовують, як правило, прогестагени, що призначаються або ж у вигляді системного лікування (перорально чи парентерально), або у вигляді місцевого впливу на ендометрій (внутрішньоматкова система з левоноргестрелом [ЛНГ-ВМС]), що є ефективними у досягненні регресії ГЕ без атипії. Лікування прогестагенами призначається жінкам, у яких не відбувся регрес патології за період спостереження і пацієнткам з АМК. У сучасних наукових публікаціях є значна кількість повідомлень про використання ЛНГ-ВМС з доведеними довгостроковими результатами лікування [181; 431]. Ряд рандомізованих контрольованих досліджень показали, що застосування ЛНГ-ВМС є більш ефективним, ніж циклічний прийом пероральних прогестагенів [291; 309; 393]. Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом повинна бути терапією першою лінії для лікування ГЕ без атипії, особливо у пацієток, які потребують контрацепції (клас рекомендацій D), оскільки, у порівнянні з пероральним призначенням прогестагенів, забезпечує більш високу швидкість регресії захворювання з меншою кількістю побічних ефектів та усуненням маткових кровотеч [36].

Пероральні прогестагени, у свою чергу, є прийнятною альтернативою. Для лікування ГЕ використовуються різні режими прийому пероральних прогестагенів, однак не існує консенсусу щодо найбільш сприятливого режиму їх застосування. Повідомляється про використання різних типів пероральних

прогестагенів, включаючи норетистерон (зазвичай по 10-15 мг/добу), медроксипрогестерону ацетату (зазвичай по 10-20 мг/добу) і мегестрелу (160-320 мг/добу). Застосовувалися різні режими призначення прогестагенів: у безперервному режимі, або циклічно (протягом 10-14 днів, у другій половині циклу). Призначення прогестагенів у безперервному режимі (медроксипрогестерон в дозі 10-20 мг/добу або норетистерон 10-15 мг/добу), на думку більшості авторитетних фахівців, доцільно застосовувати у пацієнок, які відмовляються від внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом, або мають протипоказання до її використання.

Абсолютно слушним є твердження про те, що циклічне призначення прогестагенів не слід застосовувати, так як вони менш ефективні відносно індукції регресії ГЕ без атипії у порівнянні з безперервними призначенням пероральних гестагенів, або внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (рівень доказовості А). Лікувальний ефект прогестагенів при ГЕ обґрунтовується їх модифікуючим впливом на проліферативні ефекти естрогенів в ендометрії. Лікування пероральними прогестагенами має тривати як мінімум 6 місяців для того, щоб викликати регресію ГЕ. Вісімдесят відсотків персистуючої/рецидивуючої ГЕ спостерігались у ранні терміни після видалення ЛНГ-ВМС.

Тип прогестагенів не є важливим, оптимальна доза прогестагенів ще не досліджена, а режим прийому, по суті, є емпіричним [370; 398]. Пероральні прогестагени можуть спричинити значний побічний ефект, у тому числі гепатотоксичний вплив, тромботичні ускладнення, а норетистерон у високих дозах взагалі має протипоказання, аналогічні до протипоказань комбінованих оральних контрацептивів [367]. Досить ефективним, на думку більшості науковців, є метод внутрішньоматкової доставки прогестагенів, оскільки внутрішньоматкове вивільнення левоноргестрелу мінімізує системну абсорбцію гормону і допомагає зниженню зазначених побічних ефектів [292; 390]. У той же час внутрішньоматкова система з левоноргестрелом забезпечує більш високу концентрацію гормону безпосередньо на рівні ендометрія у порівнянні

з пероральним прийомом прогестагенів.

Корисним для жінок репродуктивного віку, котрі використовують ЛНГ-ВМС є те, що цей метод може також забезпечити ефективну контрацепцію, окрім того, рекомендується у якості терапії першої лінії для важких менструальних кровотеч [357].

Для порівняння ефективності застосування пероральних прогестагенів та ЛНГ-ВМС було проведено сім рандомізованих контрольованих досліджень за участю 766 жінок, що були узагальнені в мета-аналіз, який показав, що при використанні ЛНГ-ВМС досягається більш високий коефіцієнт регресії ГЕ у порівнянні з пероральними прогестагенами після 3-х місячного прийому – (ВШ 2,30, 95%, ДІ 1.39-3.82), 6 місяців (ВШ 3.16, 95 %, ДІ 1.84-5.45), 12 місяців (ВШ 5,73, 95%, ДІ 2.67-12.33) і 24 місяців лікування (ВШ 7,46, 95%, ДІ 2.55-21.78). Потреба у гістеректомії у жінок, що використовують ЛНГ-ВМС у порівнянні з пероральними прогестагенами, була менш імовірною протягом періоду спостереження (ВШ 0,26, 95%, ДІ 0.15-0.45) [196; 198; 292].

Згідно проведеного мета-аналізу наукових досліджень слід зазначити, що найбільш часто використовуються прогестагени медроксіпрогестерон (діапазон доз 10-20 мг/добу) і норетістерон (діапазон доз 10-15 мг/добу) [196; 292]. Якщо побічні ефекти не виражені або відсутні, а репродуктивних планів жінка не має, використання ЛНГ-ВМС рекомендоване на термін до 5 років, так як це знижує ризик рецидиву, особливо за умови зменшення маткових кровотеч. Після встановлення діагнозу НГЕ рекомендується спостереження за станом ендометрія з амбулаторною біопсією. Спостереження за станом ендометрія повинно бути організовано з як мінімум 6-місячними інтервалами, варто отримати хоча б дві послідовні негативні біопсії з 6-місячним інтервалом перед закінченням спостереження. При виявленні атипової ГЕ показана консультація онкогінеколога.

Кратність прийому прогестагенів та тривалість їх застосування вивчалася у ряді досліджень. Так проведений мета-аналіз одинадцяти обсерваційних неконтрольованих досліджень виявив доцільність вживання пероральних

прогестагенів протягом 3–6 місяців, в той час як ЛНГ-ВМС забезпечує значно триваліший термін лікування – до 5 років, а отже відповідно і тривалу ремісію захворювання [292].

Проведено два довгострокових проспективних когортних дослідження, у яких вивчалася тривалість ремісії під час спостереження та частота рецидивів після успішної регресії ГЕ [289; 431]. Мета-аналіз цих досліджень довів, що у найбільшій когорті рецидив комплексної ГЕ після початкової регресії мав місце у 12,7 % (18/142) пацієток, які мали ЛНГ-ВМС у порівнянні з 28,3 % (17/60) жінок, які отримували пероральні прогестагени (ВШ 0,37, 95%, ДІ 0.18-0.73). Авторами рекомендоване періодичне дослідження проб ендометрія протягом не менше 2-х років після припинення лікування.

Проведено два когортних дослідження і дослідження випадок-контроль з описом природної історії гіперплазії без атипії і ризиком розвитку раку в подальшому [347; 349; 486]. В результаті, 20-річне спостереження показало, що серед жінок з НГЕ, раніше відомою як проста або комплексна ГЕ, сукупний довгостроковий ризик прогресування раку становить менше 5 % [486]. Попереднє дослідження з середньою тривалістю спостереження 13,4 років показало, що прогресування раку відбулося у однієї з 93 жінок (1 %) з простою гіперплазією в порівнянні з однією з 29 пацієток (3 %) з комплексною гіперплазією [347]. Дослідженням випадок-контроль виявлено значне підвищення ризику раку ендометрія у жінок з комплексною гіперплазією в порівнянні з контрольною групою з порушеннями проліферації ендометрія (ВШ 2,8, 95 % ДІ 1-7,9), хоча і не для простої гіперплазії (ВШ 2,0, 95 % ДІ 0,9-4,5) [349].

Спонтанна регресія часто виникає у жінок з НГЕ. Два когортних дослідження вивчали пацієток з діагнозом ГЕ, які не отримували ніякого лікування. У першому багатоцентровому проспективному дослідженні спостерігались 35 жінок з простою гіперплазією і чотири жінки з комплексною ГЕ протягом 24 тижнів без будь-якого лікування. Зразки ендометрія відбирались на 4, 8, 12 і 24 тижнях спостереження. Після 24 тижнів

спостереження серед жінок з простою ГЕ регресія до нормального стану ендометрія відбулась у 74% (26 із 35 жінок), у той час як 17 % (6 із 35 пацієнток) мали персистуючу ГЕ, а у 9% (3 із 35) відбулась прогресія до атипової ГЕ. Після 24 тижнів серед жінок з комплексною ГЕ регресія до нормального ендометрія спостерігалася у 75% жінок (3 із 4 жінок), у однієї розвинулась комплексна гіперплазія [448].

Наступне дослідження було ретроспективним, аналізувались 93 випадки простої гіперплазії і 24 випадки комплексної ГЕ при відсутності лікування протягом 12 років [347]. Регрес до нормального ендометрія відбувся у 81% пацієнток (74/93) з простою гіперплазією, в той час як 18% (17/93) мали персистенцію гіперплазії і у 1% (1/93) гіперплазія прогресувала до раку ендометрія. Серед жінок з комплексною гіперплазією у 79% (19/24) мав місце регрес до нормального ендометрія, а решта 21% (5/24) мали персистуючу комплексну гіперплазію.

Моніторинг та подальший менеджмент жінок з ГПЕ рекомендовано проводити наступним чином: перший гістологічний моніторинг може здійснюватися через 6 місяців після початку лікування (клас рекомендації С). Після завершення лікування, доцільно спостерігати за цими жінками протягом 2-х років з гістологічним моніторингом стану ендометрія, навіть при регресі патології [431]. Аналогічний протокол повідомлявся для пероральної терапії прогестагенами [420]. R. Varma et al. (2008) повідомили, що середній час для регресу простої і комплексної ГЕ складав 6,2 (ВШ 95%, ДІ 4.4-8.0) і 9,4 (ВШ 95%, ДІ 7.0-11.7) місяців відповідно [461].

Ефективність застосування різних видів гормонотерапії не виключає достатньо високої частоти рецидивів ГЕ після відміни лікування, котра зростає по мірі збільшення тривалості спостереження. Протягом перших кількох років після закінчення лікування частота рецидивів ГЕ складала приблизно 20 %, через 5 років вона досягала 40 %, причому цей процес не залежав від виду раніше застосованого препарату та його дозування [208; 256; 394]. За даними M. Ciccone et al. (2014) через два роки після системного лікування

прогестинами НГЕ рідко прогресує в рак, проте в 11,8 % випадків прогресує в атипову гіперплазію, а ця в свою чергу в 8,9 % прогресує у рак ендометрія, незалежно від проведеного лікування [253].

У деяких літературних джерелах відмічене суттєве число випадків рецидиву простої ГЕ (0,25–64,7 %) (особливо це стосується жінок з порушенням функції яєчників, а також наявністю запальних захворювань статевих органів), що зважаючи на онконастороженість, зазвичай стає вирішальним у виборі гістеректомії у осіб репродуктивного віку [111; 486]. Поряд з тим, результатами досліджень І. О. Макарова та ін. (2010) доведено, що у половині клінічних випадків за умови низького рівня рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії чи навіть при їх відсутності можливе повне клінічне одужання та морфологічна регресія ГПЕ [114]. З'являються повідомлення стосовно того, що зміна концентрації статевих гормонів не обов'язкова для виникнення ГПЕ. Вміст вільних естрогенів визначається не тільки по рівню загального естріолу в плазмі крові, а крім того, ще і рівнем глобулінзв'язувальних статевих гормонів, що регулюється багатьма факторами. Тому більшістю авторів підтверджується роль біодоступного E2 при простій та складній ГЕ як провідного чинника у формуванні вираженої гіперплазії [182; 381].

У випадку персистенції ГЕ протягом 12 місяців, незважаючи на лікування, ризик раку ендометрія є високим, шанси регресії захворювання є низькими, тому пацієнтам слід рекомендувати проведення гістеректомії.

В систематичному огляді був зроблений висновок, що ризик подальшого прогресування злякисних новоутворень у жінок з НГЕ становить менше 5 % [350]. Для ГЕ без цитологічної атипії рекомендується консервативне лікування. Гістеректомія не повинна розглядатись як перша лінія лікування жінок з встановленим діагнозом НГЕ, якщо немає інших показань для гістеректомії. Винятком можуть бути пацієнтки в постменопаузі, коли джерело естрогенів не може бути ідентифіковане. Гістеректомія показана у першу чергу жінкам, які не бажають зберегти фертильність, або у випадку якщо відбувається

прогресування до атипової гіперплазії протягом періоду спостереження, чи немає гістологічної регресії гіперплазії, незважаючи на лікування протягом 12 місяців, або ж виникає рецидив ГЕ після завершення лікування прогестагенами чи зберігаються АМК.

Жінкам у постменопаузі, які потребують хірургічного лікування НГЕ, слід проводити операцію в об'ємі тотальної гістеректомії з двобічним видаленням придатків матки. Для пацієнок у пременопаузі, рішення про видалення яєчників повинно бути індивідуалізованим; проте, двобічну сальпінговарієктомію слід розглядати, оскільки це може знизити ризик злоякісних новоутворень яєчників у майбутньому [364].

Лапароскопічна техніка тотальної гістеректомії є кращою від трансабдомінальної, оскільки асоціюється з менш тривалою госпіталізацією, менш вираженим післяопераційним болем і швидким відновленням [404]. В той же час британськими колегами для лікування ГЕ абляція ендометрія не рекомендується, так як повне руйнування ендометрія не може бути забезпечене, а формування внутрішньоматкових ділянок адгезії може перешкоджати подальшому гістологічному спостереженню за станом ендометрія.

Останнім часом все більше дослідників схиляються до думки, що реалізація онкологічного процесу значною мірою залежить від потенціалу так званих передракових станів, серед яких значна увага приділяється гіперпластичним процесам. З огляду на це нами проведено дослідження частоти захворюваності та поширеності ГЕ та ПЕ.

З урахуванням вищезазначеного є необхідність викладення нової концепції лікування ГПЕ, що полягає у тому, що терапія повинна бути направлена на зупинку АМК шляхом застосування мінімально необхідного по дозуванню та тривалості застосування і схемі введення препарату. Останнє передбачає не постійний режим прогестинотерапії з метою пригнічення надмірного естрогенного впливу, а перервний, котрий по своїй суті є не антиестрогенним, а формою замісної прогестинотерапії у зв'язку з

недостатністю ендogenous прогестерону. При цьому невід'ємною умовою є регулярний контроль за станом ендометрія для того, щоб своєчасно виявити рецидив чи прогресування гіперпластичного процесу. Найбільш раціональним методом такого контролю є УЗД та амбулаторна біопсія ендометрія [315; 347].

Згідно рекомендацій Британського протоколу слід переглянути показання і режими комбінованої ЗГТ, особливо моменти, що стосуються відносних доз естрогену і прогестагену, а також способи введення цих гормонів [364]. Зміна режиму і типу комбінованої ЗГТ часто є достатніми для індукції регресії ГЕ без атипії. Це особливо важливо для жінок у постменопаузі, оскільки вони мають більш високий ризик розвитку гіперплазії та раку ендометрія через безальтернативну екстрагонадну естрогенну стимуляцію.

У жінок з СПКЯ або в перименопаузі ановуляторні цикли часто стають причиною ГЕ, причому вона ймовірно, регресує до нормального стану, як тільки у жінок з СПКЯ відновлюється овуляція або ці жінки досягають віку менопаузи [459].

Більшість жінок з НГЕ мають постменопаузальні кровотечі і в цьому разі їм необхідно рекомендувати пройти УЗД органів малого таза (ОМТ), щоб виключити можливість гранульозних естрогенпродукуючих пухлин яєчника. Обов'язковою умовою при виявленні кісти яєчника, є проведення вивчення оваріальних пухлинних маркерів відповідно до рекомендацій RCOG [366; 397].

Виходячи з тверджень британських учених, на сьогоднішній день не проводилися наукові дослідження, які б порівнювали медикаментозне лікування зі спостереженням у жінок з НГЕ. З огляду на високу частоту спонтанної регресії і нечасту прогресію до більш важких захворювань, питання універсального лікування, яке підходить для всіх жінок, залишається дискусійним.

Репродуктивні проблеми у жінок з гіперплазією ендометрія. Для жінок, які бажають зберегти фертильність, може бути розглянута можливість консервативного лікування після належного консультування (клас рекомендації D), вони мають бути поінформовані про великий ризик формування і

подальшого прогресування раку ендометрія. Обстеження перед початком терапії повинно бути спрямоване на виключення інвазивного раку ендометрія або співіснуючий рак яєчників. Гістологія, візуалізація і значення пухлинних маркерів повинні бути переглянуті в міждисциплінарному консиліумі з формуванням плану лікування і подальшого спостереження за станом ендометрія. З урахуванням ризиків одночасного або прогресуючого раку ендометрія, методом вибору повинно бути хірургічне лікування, тобто тотальна гістеректомія. Після реалізації репродуктивних планів пацієнткам повинна бути запропонована гістеректомія у зв'язку з високим ризиком рецидиву захворювання.

Проте, з'являється все більше доказів того, що медикаментозна терапія може бути безпечним і ефективним методом в якості первинного лікування у молодих жінок, які не народжували і відмовляються від хірургічного підходу з метою збереження їх репродуктивного потенціалу. Для жінок, які мають репродуктивні плани, гістологічний моніторинг ендометрія може проводитись кожні 3 місяці, поки не будуть отримані два послідовних нормальних результати. В подальшому пацієнтки, що мають репродуктивні плани та обстежуються і лікуються з приводу тривалої безплідності, можуть бути направлені до відповідного фахівця з репродуктивної медицини для обговорення варіантів досягнення вагітності, подальшого спостереження і відповідного лікування (клас рекомендації D).

Лікування безплідності може бути розпочато через 6 місяців з моменту гістологічної регресії ГПЕ, що підтверджена щонайменше, в одній біопсії ендометрія перед спробою зачаття. До використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) повинен бути досягнутий регрес ГЕ, оскільки це сприяє більш високій частоті імплантації та вищому рівню клінічних вагітностей.

У огляді А. Gadducci et al. (2009) прокоментовано, що переважна більшість жінок, які намагались завагітніти після завершення гормонального лікування, завагітніли за допомогою ДРТ [288]. Реалізація методів ДРТ не

тільки збільшила шанси успішного зачаття, а також дала можливість зменшити інтервал до зачаття. Допоміжні репродуктивні технології можуть розглядатись, оскільки рівень живонароджень у цих пацієнок перевищує такий при природному зачатті, крім того це може запобігти рецидивам захворювання та тривалій ремісії.

Застосовуючи різні схеми та методи лікування безплідності у жінок з ГПЕ, необхідно враховувати особливості впливу препаратів для стимуляції овуляції на ГЕ та спиратися на результати попередніх досліджень світової наукової спільноти у цьому напрямку. У цьому аспекті варто відмітити, що ГЕ не слід розглядати як протипоказання до застосування препаратів, що сприяють зачаттю. Немає достовірних доказів зв'язку між застосуванням препаратів для репродукції та раку ендометрія (клас рекомендації D).

На жаль, проведена надзвичайно мізерна кількість досліджень, які стосуються будь-яких несприятливих наслідків, що характерні для дії препаратів, які сприяють зачаттю або стимулюють овуляцію, на перебіг ГПЕ. Взаємозв'язок між препаратами, що сприяють зачаттю і раком ендометрія, був досліджений у загальній популяції пацієнтів [338; 415; 463]. Ряд когортних досліджень не засвідчив будь-якої асоціації. Проте, у проведеному Ізраїльському дослідженні відмічено дворазове підвищення ризику раку ендометрія після застосування препаратів, що сприяють зачаттю (кломіфен) для пацієнок, які отримували лікування протягом 10 років [376]. Багатоцентрове дослідження, проведене в США, виявило, що використання кломіфену пов'язано з незначним збільшенням ризику (ВШ 1,8 95%, ДІ 0.9-3.3) [215]. Ризик розвитку раку матки збільшується з дозою кломіфена у пацієнок, які не народжували та у жінок з ожирінням. З іншого боку, не було виявлено підвищеного ризику для раку ендометрія серед жінок, які використовували ЕКЗ [260].

Висока частота рецидивів ГПЕ, схильність до малігнізації вимагають подальшого удосконалення та розробки нових підходів до діагностики та лікування цієї патології. Складність патогенезу ГЕ та різні погляди науковців

щодо його окремих механізмів створюють труднощі у визначенні патогенетично обґрунтованої терапії. На сьогодні остаточно не з'ясовано причини неефективності гормонального лікування окремих жінок з ГЕ, а також причини рецидиву захворювання. Тому застосування лише традиційного гормонального лікування, яке діє на системному рівні, у деяких випадках не забезпечує належного ефекту.

Отримані результати ряду наукових досліджень дозволяють розглядати наявність інфекційних патогенів в ендометрії, як одного з можливих тригерів розвитку гіперпластичних процесів, що призводять до морфо-функціональних його порушень зі зміною експресії ER та PR. На тлі тривало персистуючого запального процесу, що призводить до явищ фіброзування стромы, які сприяють асинхронності роботи рецепторного апарату і призводять до неповноцінної секреторної трансформації ендометрія, викликаючи його патологічні зміни.

Враховуючи те, що чутливість до гормональних препаратів та прогноз перебігу ГПЕ у жінок у більшості випадків визначається станом рецепторного апарату ендометрія, котрий залежить від клінічної стадії та гістологічного диференціювання ендометрія, дослідження особливостей стану рецепторного апарату ендометрія при ГПЕ має велике практичне значення. Дослідження маркерів проліферації, рецепторного статусу і оксидативного стресу для визначення інтенсивності проліферативних процесів ендометрія дозволить удосконалити тактику ведення жінок, а розробка на цій основі нових методів прогнозування, корекції і профілактики ГЕ сприятиме запобіганню рецидивів патології і збереженню репродуктивного здоров'я жінок.

Ендометрій є динамічною гормоночутливою тканиною, яка має здатність до циклічного відновлення майже всього клітинного складу та до тонкого реагування на зміну гормонального впливу на рівні організму, тому обґрунтованим є підхід у лікуванні ГПЕ, який спрямований не лише на нормалізацію стану ендометрія, але й на усунення ендокринно-метаболічних порушень. Гіперекспресія рецепторів стероїдних гормонів при наявності

неатипової GE у жінок репродуктивного віку поєднується з ознаками явної гетерогенності їх вираженості, що, можливо, пов'язано зі ступенем ураження клітинних елементів персистуючим впливом бактеріально-вірусного чинника. Отже, жінки з неатиповою GE на сучасному етапі повинні піддаватися не тільки бактеріологічному та вірусологічному обстеженню, а й імуногістохімічним дослідженням з визначенням маркера CD-138, що є «золотим стандартом» підтвердження хронічного ендометриту.

Таким чином, ХЕ є однією з важливих патогенетичних ланок розвитку GE, що вимагає не тільки своєчасної та точної діагностики, але і нової тактики у підходах до лікування даної патології, а саме, на першому етапі призначення антибактеріальної і противірусної терапії відповідно до результатів бактеріально-вірусного обстеження [94; 148; 188]. Отже, ми можемо говорити не тільки про гормонально-метаболічний шлях розвитку ГПЕ, а й про роль запального фактора у виникненні даної патології. Виявлення морфологічних ознак запального процесу в гіперплазованому ендометрії з аналізом спектра його можливих збудників обґрунтовує необхідність проведення протизапальної та противірусної терапії до призначення протокольного гормонального лікування.

Актуальність обраного нами напряму дослідження обумовлена широким розповсюдженням проблеми ГПЕ серед жіночого населення в аспекті порушень як репродуктивного здоров'я, так і онконастороженості та складністю у визначенні тактики ведення таких хворих. Відомий той факт, що своєчасна діагностика і лікування поліпів і GE є ефективним способом профілактики онкопатології матки. Необґрунтоване застосування малоінвазивної внутрішньоматкової хірургії, широкий вибір препаратів гормональної терапії у лікуванні патологічних станів ендометрія визначає актуальність доопераційної діагностики стану ендометрія.

Складність і неоднорідність етіопатогенезу, неоднозначність трактування окремих ланок, різноманітність тактичних підходів до діагностики та лікування створюють неабиякі труднощі у виборі патогенетично обґрунтованого підходу

до лікування ГПЕ, особливо це стосується гормональної терапії. Саме ці обставини і пояснюють підвищений науковий і практичний інтерес до даної проблеми.

На сучасному етапі, незважаючи на удосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування ГПЕ залишається надзвичайно актуальною. Важливим є аналіз проблеми ГПЕ в Україні як з позицій клінічних проявів таких захворювань, так і можливої їх малігнізації, що стало першим етапом даного наукового дослідження.

Низька ефективність лікувально-профілактичних заходів на сучасному етапі пояснюється відсутністю етіологічної спрямованості внаслідок недостатнього уявлення про основні механізми гіперпроліферативних процесів в матці. Доцільність деталізації патогенетичних аспектів ГПЕ обумовлена поліпшенням діагностики і включенням в терапію заходів, пов'язаних зі змінами функцій різних компонентів імунної системи і участю інфекційного фактора. Тільки комплексний підхід до вирішення проблеми ГПЕ дозволить розробити ефективний алгоритм ведення цієї категорії пацієнток.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами даного розділу:

1. Горбань НЄ. Безплідність в шлюбі в областях України. Генофонд і здоров'я: природний і штучний добір серед населення України [монографія] (за ред. Тимченко О.І., Линчак О.В., Поканевич Т.М.). Київ: Медінформ; 2015. С. 58-64.

2. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ. Влагалищная гормональная релизинг-система – современное решение насущных проблем. Здоровье женщины. 2015;104(8):42-5.

3. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ПГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. Здоровье

женщины. 2016;108(2):102-7.

4. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). Здоровье женщины. 2016;111(5):10-8.

5. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;90(1):39-44.

6. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетребя НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;23(1):73-80.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконувалась протягом 2014-2019 років і є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»: «Вивчити молекулярно-генетичні та етіопатогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки при запальних захворюваннях геніталій, розробити систему заходів по збереженню репродуктивного здоров'я жінок» (№ держреєстрації 01.14 U 003086), «Дослідити механізми впливу консервативного і хірургічного лікування лейоміоми матки на морфофункціональний стан органів-мішеней репродуктивної системи у жінок фертильного віку» (№ держреєстрації 01.17 U 004535).

Для вирішення поставленої мети та завдань було реалізовано покроковий комплекс досліджень, який включав 4 етапи.

На першому етапі дослідження проведено ретроспективний аналіз показників гінекологічної патології серед жіночого населення України (в тому числі, ПМЦ – як основний клінічний прояв ГПЕ та найбільш вагому її негативну реалізацію – РТМ).

З цією метою вивчені показники захворюваності, поширеності та ризиків виникнення таких хвороб серед жіночого населення України (2010–2017 рр.) [67; 146; 158; 159; 168; 169; 191-193].

Проведено описове епідеміологічне дослідження суцільного типу з використанням статистичних даних за 2010–2017 рр. з поділом на чотирирічні періоди – 2010–2013 рр. та 2014–2017 рр. В останні чотири роки зазнав деяких змін територіальний розподіл України, зокрема, за рахунок проведення операції об'єднаних сил на сході України (Донецька та Луганська області) та тимчасово окупованої території Криму. Цей факт було враховано як систематичну помилку при аналізі та оцінці отриманих результатів на цих територіях.

Кількість жінок з ПМЦ (N92, 291 565), РТМ (С54, 619 380) взято з відомчої статистичної звітності МОЗ України що видавалася у збірниках «Стан здоров'я жіночого населення в Україні» за 2010–2017 рр. [67; 158; 191-193].

Кількість жінок відповідного віку визначалась за даними Державної служби статистики України. Працездатний вік визначається системою законодавчих актів і нині в Україні він вважається для жінок 16–54 роки. Фертильний вік в даному дослідженні обмежувався періодом 18–49 років. Дорослі жінки вважалися віком 18 років і старше.

Другим етапом дослідження була оцінка стану репродуктивного здоров'я жінок Київської області серед тих, хто звернувся за медичною допомогою до Комунального некомерційного підприємства Київської обласної ради «Київський обласний перинатальний центр» (КНП КОР «КОПЦ») (до 2019 р. – Комунальний заклад Київської обласної ради «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» (КЗ КОР «КОЦОЗМіД»)). упродовж 2014-2017 рр.

Проаналізовано дані медичної документації 707 жінок репродуктивного віку-мешканок Київської області. Середній вік жінок у досліджуваній групі був $(31,66 \pm 0,37)$ років, серед них зокрема 425 (60,11 %) було у віці до 34 років, а 282 (39,89 %) – 35 і старше років. Окремо аналізували дані щодо жінок віком 19–34 та 35–49 років.

Гінекологічний анамнез оцінювали за часткою жінок, які мали: неатипову гіперпроліферативну патологію органів статеві системи (НГЕ, ПЕ, лейоміома матки, аденоміоз, кісти яєчників, ендометріоз шийки матки), ПМЦ, безплідність, запальні процеси ОМТ (хронічний сальпінгіт/оофорит, хронічний ендометрит та цервіцит), патологію шийки матки, пологи, артифіціальний аборт, самовільний викидень, позаматкову вагітність, інші оперативні втручання.

Для пошуку факторів впливу на виникнення гіперпроліферативної патології органів статеві системи жінок за фактом наявності ПМЦ розділили на групи: ті, хто мав нормальний МЦ та ті, хто мав ПМЦ.

За фактом наявності чи відсутності запального процесу ОМТ жінок розділили на групи, серед яких окремо визначали частоту: гінекологічних операцій, СПКЯ, дисплазій шийки матки, хронічних хвороб сечостатевої системи. Оцінювали також соматичне здоров'я цих жінок, а саме: розповсюдженість у них хронічних хвороб органів травлення, хвороб щитоподібної залози, мультифакторної патології (варикозна хвороба нижніх кінцівок, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця тощо). Розраховували частку у відсотках з визначенням стандартної помилки. Наявність факту різниці між показниками визначалась при $p < 0,05$.

Був проведений аналіз поширеності ПМЦ, НГЕ та ПЕ серед жінок- мешканок радіоактивно забруднених та чистих територій України. В якості радіоактивно забруднених розглядались Київська, а також Рівненська та Житомирська області.

Кількість жінок відповідного віку визначалась за даними Державної служби статистики України. Частота ПМЦ розраховувалась на 1000 жінок фертильного віку, частота РТМ – на 1000 жінок працездатного віку. В якості радіоактивно забруднених розглядались Київська, Рівненська та Житомирська області. Дані порівнювались з показниками по Україні. Різниця визначалась при $p < 0,05$.

Окремо для Київської області визначалась частота та структура ПМЦ, частота НГЕ та ПЕ серед жінок фертильного віку (693 жінки), які звернулися до КЗ КОР «КОЦОЗМіД» 2014–2017 рр.

Як вплив радіоактивного фактору розглядався факт проживання жінки в радіоактивно забрудненому чи чистому населеному пункті Київської області, які визначалися за даними Міністерство України з питань надзвичайних ситуацій та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи [80; 144].

Середній вік жінок склав $(31,91 \pm 0,54)$ років та не відрізнявся у жінок, які проживали на радіоактивно забрудненій $(31,91 \pm 0,54)$ років) та радіоактивно чистій територіях $(31,48 \pm 0,50)$ років).

За соціальним статусом групи також не відрізнялися між собою. Так серед жінок, які проживали на радіоактивно забрудненій та чистій територіях, була однаковою частка домогосподарок ($36,50 \pm 2,67$ проти $32,43 \pm 2,44$ %, відповідно), студенток ($14,72 \pm 1,96$ проти $17,44 \pm 1,98$ %, відповідно), педагогічних ($5,52 \pm 1,26$ проти $4,90 \pm 1,13$ %, відповідно) та медичних працівників ($5,21 \pm 1,23$ проти $3,27 \pm 0,93$ %, відповідно), продавців ($4,91 \pm 1,20$ проти $4,90 \pm 1,13$ %, відповідно) та бухгалтерів ($5,21 \pm 1,23$ проти $4,36 \pm 1,07$ %, відповідно).

На третьому етапі дослідження ретроспективно визначено вікову структуру, частоту гінекологічної патології у 2904 жінок, які перебували на стаціонарному хірургічному лікуванні у гінекологічних відділеннях ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»: відділення планування сім'ї (керівник – професор Вовк І.Б.) та реабілітації репродуктивної функції жінок (керівник – професор Корнацька А.Г.) за 2010–2018 рр., серед яких гістологічно була верифікована неатипова ГПЕ в середньому у $73,9 \pm 1,4$ %.

Для обробки та систематизації архівних матеріалів проаналізовано форми державної (галузевої) статистичної звітності відділення: «Медична карта стаціонарного хворого» (003/О); «Медична карта амбулаторного хворого» (025/О); «Статистичний талон уточнених (заключних) діагнозів» (025–2/О); «Журнал запису оперативних втручань у стаціонарі» (008/о), «Протокол патолого-анатомічного дослідження» (013/о).

Для визначення структури неатипової ГПЕ та показників репродуктивного здоров'я обстежено 910 жінок, серед яких у $9,78$ % встановлено НГЕ, у $77,47$ % – ПЕ, та у $12,75$ % - поєднання НГЕ з ПЕ. Середній вік жінок з НГЕ становив $35,28 \pm 0,80$ років, з ПЕ – $35,01 \pm 0,25$ років, за поєднання НГЕ з ПЕ – $35,43 \pm 0,62$ років, статистично значущої відмінності у групах дослідження не виявлено ($p=0,81$ за критерієм Крускала-Уолліса).

Для отримання адекватного аналізу, на даному етапі критеріями виключення стала наявність: верифікованої лейоміоми матки великих розмірів

(вузли більше 5 см), багатовузлові форми лейоміоми, ендометріоз матки (аденоміоз), що було підтверджено сучасними діагностичними методами (УЗД ОМТ та/або інтраопераційно – гістероскопічно, лапароскопічно), гіперпроліферативної патології шийки матки.

Ультразвукове дослідження (УЗД) ОМТ виконували на апараті Esaote MyLab 20 plus. Застосовували трансабдомінальний конвексний датчик з частотою акустичних коливань 3,5 МГц і трансвагінальний датчик з частотою 6,5 і 7 МГц. Сонографію проводили в динаміці – на 5–7-й день та 22–24 день МЦ.

Під час дослідження визначали положення і розміри матки (довжину, передньо-задній розмір, ширину), структуру міометрія, наявність і характер його змін. Особливу увагу приділяли вивченню ендометрія: вимірювали величину передньо-заднього розміру, оцінювали структуру, контури, наявність деформації порожнини матки. Досліджували ехоструктуру шийки матки та ендocerвіксу. Оцінювали розміри та об'єм яєчників, число фолікулів. Звертали увагу на ознаки функціональної активності яєчників (стан фолікулярного апарату, наявність жовтого тіла), а також наявність патологічних структур, ознак злукових процесів.

Проводилось визначення ехографічних особливостей ендометрія: ехогенність, структура, величина передньо-заднього його розміру; аналіз доплерометричних аспектів (вуголонезалежних параметрів супротиву: систолодіастолічне співвідношення, індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ІІ) в маткових, аркуатних та радіальних артеріях) гемодинаміки ОМТ у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ. Враховуючи коливання розмірів ТМ в залежності від фази МЦ, аналізували результати, отримані на 2-3, 5–7 та 22-24 день МЦ.

З метою уточнення стану порожнини матки, її розмірів і форми, візуальної оцінки ендометрія (колір, складчастість, товщина, однорідність), контролю якості проведеної резекції (діагностичного вишкрібання) виконували рідинну ГС у поєднанні з обов'язковим наступним патогістологічним

дослідженням отриманого матеріалу.

Гістероскопія з біопсією ендометрія проводилась за допомогою обладнання фірм «Aescular» та «Karl Storz» (Німеччина) за стандартною методикою під короткотривалим внутрішньовенним наркозом (диприван, пропофол) з використанням стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду, із зовнішнім діаметром гістероскопа 5 мм.

На четвертому етапі дослідження для встановлення окремих патогенетичних механізмів розвитку та перебігу неатипової ГПЕ проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок за допомогою інструментальних, мікробіологічних, вірусологічних, гістологічних та імуногістохімічних методів.

Обстежено 280 жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ віком від 18 до 49 років, яких зараховано до основної групи, групи порівняння та групи контролю. Основну групу становили жінки з неатиповою ГПЕ, які були розподілені на групи: I група – жінки з НГЕ ($n = 60$); II група – жінки з ПЕ ($n = 62$); III група – жінки з поєднанням НГЕ та ПЕ ($n = 62$). Жінки основної групи обстежені до та після лікування. Групу порівняння склали 66 жінок репродуктивного віку, які отримували лікування неатипової ГПЕ без урахування результатів імуногістохімічного дослідження (аналіз експресії естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів, CD-138, циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)) й аналізу вірусно-бактеріального навантаження ендометрія, які, залежно від наявності або відсутності ознак НГЕ, були розподілені на підгрупи: НГЕ в поєднанні з ПЕ ($n = 39$) та лише з ПЕ ($n = 27$). Контрольну групу становили 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Так, середній вік жінок основної групи становив: I – $(34,90 \pm 0,90)$ років, II – $(33,00 \pm 0,72)$ років, III групи – $(33,98 \pm 0,78)$ років, обстежених групи контролю – $(33,84 \pm 1,48)$ років, що не виявило статистично значущої відмінності у групах дослідження ($p=0,52$) та дозволило проводити співставлення даних та наступний аналіз.

Критеріями включення в дослідження були: репродуктивний вік жінки,

гістологічно доведена неатипова ГПЕ (НГЕ або ПЕ); досліджені зразки верифіковано згідно з останнім переглядом класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2014 р.) як такі, що не мали ознак цитологічної атипії.

Критеріями виключення на цьому етапі були: лейоміома матки, ендометріоз тіла матки, кісти яєчників, полікістоз яєчників.

Було здійснено комплексне мікробіологічне обстеження статевих шляхів, порожнини матки та мікробіоти товстого кишечника у жінок із неатиповою ГПЕ. Бактеріологічний аналіз містив дослідження аеробної та анаеробної флори з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ.

Стан мікробіоценозу статевих шляхів вивчали на підставі оцінки результатів бактеріологічного дослідження матеріалу з ЦК обстежених. Забір зразків здійснювали загальноприйнятими методами. Матеріал з порожнини матки отримували під час проведення ГС (резектоскопії) із дотриманням правил асептики із наступним переносом отриманого матеріалу на поживне середовище.

Бактеріологічний аналіз вмісту статевих шляхів включав дослідження аеробної та анаеробної мікрофлори з використанням набору селективних диференційно-діагностичних поживних середовищ – Ендо, жовточно-сольовий агар, кров'яний агар, Сабуро, Мюллера Хітона, MRS, тіогліколеве середовище.

У всіх висіяних культурах вивчали морфологічні, культуральні та біохімічні властивості. Для ідентифікації виділених дріжджоподібних грибів використовували набори MIKRO-LA-TEST «КАНДИДАтест 22» (Erba Lachema; Чехія).

Анаеробну мікрофлору вивчали шляхом інкубації посівів в анаеробних умовах в анаеростаті «Анаеросульт» (Merck, Німеччина) та ідентифікували за допомогою наборів MIKRO-LA-TEST «АНАЭРОтест 23» фірми Erba Lachema (Чехія). Дослідження проводили з суворим дотриманням техніки анаеробного культивування. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі»

Кількість усіх штамів бактерій в 1 мл виділень визначали за числом колоній, що вирости, з урахуванням ступеня розведення посівного матеріалу відповідно до наказу № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в лечебно-профилактических учреждениях». Кількість мікробних клітин розраховувалась після підрахунку колоній та перерахування даних в десятинні логарифми. Кількість мікрофлори 10^4 КУО/мл (4,0 lg КУО/мл) вважали за діагностичну концентрацію та розцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння досліджуваного матеріалу, 10^6 КУО/мл (6,0 lg КУО/мл) і більше – як високий ступінь.

Гарднерельоз діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахунком «ключових» клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН.

Вивчення мікробіоценозу кишечника включало в себе визначення видового та кількісного складу мікрофлори. Ступінь порушень біоценозу кишечника оцінювали згідно методичним рекомендаціям [21].

Для кількісного аналізу мікрофлори кишечника з 1 г фекалій, доставлених без консервантів, готували робоче розведення (1:10), з якого робили ряд серійних розведень (10^3 - 10^{11}). Кількісні показники мікрофлори кишечника вивчали шляхом висіву 1 мл з кожного розведення на диференційно-діагностичні середовища: Ендо, Плоскірева, вісмут-сульфід агар для виявлення патогенних ентеробактерій, жовточно-сольовий агар для визначення стафілококів та середовище Сабуро для ідентифікації грибів, Ендо та цитрат Сімонса для визначення кишкової палички та умовно-патогенних ентеробактерій, ентерококове диференційно-діагностичне середовище – для визначення ентерококів.

Для вивчення гемолітичної активності бактерій використовували агар з 5 % вмістом еритроцитів барана. Наявність в досліджуваному матеріалі біфідобактерій вивчали на середовищі Блаурока, а лактобактерій – на середовищі MRS. Кількість біфідо- та лактобактерій визначали за розведенням матеріалу при якому виявлено ріст вказаних мікроорганізмів.

Вміст умовно-патогенної мікрофлори в досліджуваному матеріалі виражали кількістю колонієутворюючих одиниць в 1г (КУО/г) біологічного матеріалу з перерахуванням даних в десятинні логарифми. При проведенні ідентифікації виділених мікроорганізмів дотримувались класифікації Бергі.

Кількісний склад усіх видів мікроорганізмів в 1 г фекалій визначали за допомогою формули:

$$S=n * a * b \text{ (2.1)}$$

де: S – кількість мікроорганізмів в 1 г фекалій;

n – кількість колоній, що вирости на чашці;

a – коефіцієнт посівної дози (при посіві 0,1 мл – 10; 1,0 мл – 1; 0,05 мл – 20);

b – ступінь розведення матеріалу.

Для забезпечення вірусологічного блока досліджень проводили забір біотопів (епітелій з бічної стінки піхви, з поверхні шийки матки, ендометрій, сироватка крові), а вже під час хірургічної ГС був отриманий матеріал з порожнини матки – тканина ендометрія, а також сироватка крові.

Для оцінки активності вірусного інфікування в клітинах епітелію статевих шляхів використовували реакцію імунофлюоресценції (люмінесцентний мікроскоп МЛ-2А, ЛЮМАМ-І), для аналізу показників рівнів концентрацій специфічних антитіл (імуноглобуліни основних класів: IgM та IgG, клінічно значимі рівні яких – понад 11 ум. од.) в сироватці крові проводили твердофазний імуноферментний аналіз, який дав змогу оцінити характер та напруженість гуморального імунітету щодо вірусних агентів – цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусу простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) (стриповий імуноферментний аналізатор «Stat Fax 300»).

Реакція непрямой імунофлюоресценції використовувалась для оцінки активності вірусного процесу в клітинах епітелію. В роботі використовували діагностичні набори «ЦМВМоноСкан», що містять антитіла діагностичні моноклональні, які є специфічними до надраннього та раннього білка ЦМВ

pp65 та «ГерпесМоноСкан» (НПФ «ЛАБДиагностика», РФ) із антитілами діагностичними специфічними до антигену ВПГ-2, ФІТЦ-мічені, відповідно у кожному з наборів (виявлення комплексу антиген-антитіло за допомогою антивірусної сироватки, міченої флюорохромом).

Результати дослідження по кількісному обсіменінню клітин епітелію оцінювались за загальноприйнятою умовною шкалою хрестів, що відповідають активності накопичення антигенів ЦМВ та ВПГ-2 від «0» до «4» («++++» – виключно яскрава, інтенсивна флюоресценція, «+++» – виражена флюоресценція меншої інтенсивності, «++» – чітка флюоресценція помірної інтенсивності, «+» – слабка, нечітка флюоресценція, «-» – відсутність специфічного світіння) за допомогою люмінесцентного мікроскопу (МЛ-2А, ЛЮМАМ-І 1).

Результат вважали позитивним у разі присутності не менш ніж п'яти морфологічно незмінених клітин з інтенсивно яскраво-зеленим специфічним світінням типової локалізації у полі зору. Негативним – за відсутності специфічного світіння при обов'язковій присутності не менш ніж 10 клітинних елементів.

Проводився непрямий метод Кунса в модифікації із застосуванням мічених флюоресціюючим барвником моноклональних антитіл до ЦМВ або ВПГ-2 для визначення активності вірусного процесу в епітелії ендометрія. Взяття матеріалу з вогнища ураження проводилось за допомогою одноразового зонду із ватним тампоном. Власне проведення реакції непрямой імунофлюоресценції здійснювали згідно з інструкцією до діагностичних наборів.

Серологічний метод – твердофазний імуноферментний аналіз - дозволяв оцінити характер та напруженість гуморального імунітету проти вірусних агентів – ЦМВ та ВПГ-2 (рівні концентрацій специфічних антитіл в сироватці крові – IgM, IgG). Використані імуноферментні тест-системи фірми “Novum diagnostic” (Німеччина). Принцип методу полягав в специфічній взаємодії

антигену і антитіла – створенні комплексу антиген+антитіло+кон'югат. Після чого за ступенем забарвлення визначали комплекс, що утворився за допомогою субстратної суміші. Оптична щільність розчину вимірювалася при довжині хвилі 450 нм за допомогою стрипового імуноферментного аналізатора «Stat Fax 300» (США).

Відповідно до референтних значень відбувалася інтерпретація даних: 10 ум. од. – мітка відсічки; 9-11 ум. од. – «сіра зона»; < 9 ум. од. – негативний результат; > 11 ум. од. – позитивний результат. Підвищений рівень IgM антитіл вважався маркером первинного інфікування або реінфекцією. Високий рівень IgG був пояснений реактивацією латентної інфекції або пізньою стадією хвороби.

Для проведення поглибленого пошуку можливих етіологічних чинників та патогенетичних факторів, які впливають на виникнення неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку, рандомно були відібрані 60 зразків ендометрія.

Морфологічні дослідження включали паралельну гістологічну оцінку ендометрія (забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном та гематоксилін-еозином) та імуногістохімічні дослідження експресії естрогенових (ER), прогестеронових (PR), андрогенових рецепторів (AR) з морфометричним аналізом ядерних маркерів; маркерів запального процесу (виявлення плазмоцитарних клітин з моноклональними антитілами до CD-138) та гемвмісного ферменту ЦОГ-2.

Гістологічне дослідження проведено відповідно до загальновідомого протоколу показників нормального ендометрія з урахуванням фази та дня МЦ, згідно класичних критеріїв Noyes R.W. зі співавт. та Протоколу дослідження ендометрія, розробленого в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (затверджено Проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ України і НАМН України від 22.01.2010 р., Вченою радою Інституту від 15.02.2018 р.).

Імуногістохімічні дослідження активності експресії рецепторів проводили шляхом непрямого стрептавідин-пероксидазного методу виявлення експресії

антитіл до EP (Clone SP1) – моноклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:100–1:400; PP (Clone YR85), моноклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:25–1:50; AP – поліклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:200; ЦОГ-2 (Napsin A (EPR6252)) – моноклональні кролячі антитіла, робоче розведення 1:50–1:100; антитіл CD-138 (Ab-2) (Syndecan-1) – мишачі антитіла, робоче розведення 1:10–1:20; система детекції UltraVision LP («Thermo scientific»).

Оцінювали мітотичну активність залоз, строми, наявність вакуолей у клітинах епітелію, стан просвіту залоз, наявність секреції, діаметр, наявність псевдостратифікації епітелію залоз, пропорцію залоз і строми, стан судин строми, мітотичну активність, наявність предецидуальної реакції, набряку строми, апоптозні тільця, форми епітеліальних клітин, наявність чи відсутність лімфоцитів, плазмочитів чи нейтрофілів в стромі ендометрія. Розрізняли десинхронізацію розвитку залоз та строми.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції в цитоплазмі оцінювали напівкількісним методом (від 0 до 3 балів), де розповсюдженість трактувалась наступним чином: 0 – немає забарвлення; 1 – менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 – більше 10 % та менше 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 – однорідне забарвлення більше 50 % клітин, а інтенсивність, відповідно: «-» – немає видимого забарвлення; «+» – слабке забарвлення; «++» – помірне забарвлення; «+++» – виразне забарвлення.

Результати оцінювали з використанням світлового мікроскопа Olympus VX 51 (Японія).

Групу контролю при імуногістохімічному дослідженні склали 10 здорових жінок репродуктивного віку. Дослідження проводились в лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», керівник – член-кор. НАМН України, професор Задорожна Т.Д.

Обстеженим жінкам за допомогою гістерорезектоскопічної методики було проведене видалення ПЕ, біопсія оточуючих тканин ендометрія для

проведення комплексного дослідження. Видалені тканини ПЕ занурювали у окрему від навколишньої тканини ендометрія ємкість із достатньою кількістю рідини: 10 % розчину формаліну – 1:10.

Для аналізу біопсійного матеріалу застосовувалась морфологічна класифікація ПЕ, в основу якої покладені співвідношення та структурні особливості залозистого та стромального компонента: залозистий (залозисто-кістозний), залозисто-фіброзний та фіброзні ПЕ (класифікація Я. Б. Бохмана (1989) [23]).

В деяких випадках було встановлено ознаки мікрополіпозу ендометрія, що візуалізувалась як сосочкова структура до 1 мм та, за даними літератури, найчастіше асоційована з хронічним запальним процесом в ендометрії [272; 337].

Лікування жінок із НГЕ та ПЕ проводилось за інноваційним алгоритмом, який включав антибактеріальну, протівірусну та гормональну терапію, корекцію мікробіоценозу на фоні хірургічного лікування, жінки групи порівняння отримували загальноприйнятту терапію згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Аналіз ефективності лікування проводився на 3, 6, 9, 12 місяці методом УЗД ОМТ та на 6 і 12 місяці контрольною пайпель-біопсією ендометрія. Статистично-математичні методи дослідження варіювалися залежно від баз даних та завдань.

На першому етапі оцінювали частоту обраної патології в Україні та областях шляхом аналізу розрахунку поширеності (prevalence proportion) та захворюваності (incidence proportion) на визначені патологічні стани. Поширеність визначалась, як частка в досліджуваній групі жінок з визначеною патологією:

$$\text{Поширеність} = \frac{\text{Кількість патології серед жінок відповідного віку за відповідний період}}{\text{Кількість жінок відповідного віку за цей же період}} * 1000 \quad (2.2)$$

Для визначення частки нових випадків виникнення патології розраховували захворюваність:

$$\text{Захворюваність} = \frac{\text{Кількість вперше виявленої патології серед жінок відповідного віку за відповідний період}}{\text{Кількість жінок відповідного віку за цей же період}} * 1000 \quad (2.3)$$

Частота (поширеність та захворюваність) розраховувалась для ПМЦ серед жінок фертильного віку. Поширеність РТМ розраховувалась серед жінок 18 років і старше, а захворюваність – серед жінок працездатного віку. Смертність від злоякісних новоутворень ТМ визначалась серед усіх жінок.

Результати аналізу частот подані у проміле з визначенням стандартної помилки. Різницю між частотами оцінювали по значенню p , розрахованому за програмою MedCalc statistical software (при $p < 0,05$).

Для оцінки здоров'я населення також широко використовують поняття відносного ризику [194; 231], яке розглядається як виникнення патологічного стану або смерті в одній групі осіб щодо іншої. Когортний ефект пов'язаний з коливаннями у стані здоров'я, в основі яких лежать різні фактори, наприклад, навколишнє середовище, умови проживання, якість медичної допомоги, впливу яких зазнає кожна група осіб [132]. Так як даний тип досліджень відноситься до когортних (в якості когорти розглядалася кожна область України окремо), то при розрахунку ризику використовувався кореляційний аналіз за допомогою таблиць сполучених ознак. Результати аналізу наводились у вигляді відносних ризиків (ВР) (relative risk):

$$RR = (A_1 / N_1) / (A_0 / N_0) \quad (2.4)$$

Через A_1 (A_0) позначено абсолютну кількість випадків патології у досліджуваній (порівняльній) групі, а через N_1 (N_0) – абсолютну кількість жінок відповідного віку, тобто чисельність відповідних груп – експонованої,

досліджуваної (кожна область) та неекспонованої, порівняльної (Україна за виключенням досліджуваної області) [170].

Показник ВР порівнювався з 1 для того, щоб визначити характер зв'язку. Якщо ВР дорівнює 1, то робився висновок про відсутність різниці у ймовірності виникнення патології у групах, які порівнюються (область та Україна); більше 1 – підвищена ймовірність виникнення патологічного стану в досліджуваній групі (область) порівняно з групою порівняння (Україна), тобто комплекс факторів, який характерний для даної області впливає на виникнення даної патології; менше 1 – ймовірність виникнення патології в угрупованні населення, яке вивчається (область), менша за ту ймовірність, яка спостерігається серед членів групи порівняння (Україна) [132; 170]. При цьому обов'язково оцінювалось значення меж 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Оцінка ВР з 95 % ДІ порівняно зі звичною оцінкою значущості за «р» більш відповідає практиці прийняття рішень, адже є можливість врахувати величину показника, а не просто наявність факту різниці між показниками [89; 258].

Також розраховувався ВР виникнення патології у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні та у кожній окремій області. Згідно з формулою 2.3 у даному випадку через A_1 (A_0) позначено абсолютну кількість випадків патології в області за 2014–2017 рр. (2010–2013 рр. для порівняння) групі, а через N_1 (N_0) – абсолютну кількість жінок відповідного віку в області, тобто чисельність відповідних груп – досліджуваної (2014–2017 рр.) та порівняльної (2010–2013 рр.).

Проводили також розрахунок коефіцієнтів кореляції частот досліджуваних патологічних станів між собою, та частот досліджуваних патологічних станів з часткою забезпеченості лікарями акушер-гінекологами та часткою таких лікарів з вищою категорією. Наявність кореляційного зв'язку двох показників розглядали при $p < 0,05$.

Результати другого етапу дослідження ґрунтувались на розрахунках часток у відсотках із визначенням стандартної помилки. Наявність факту

різниці між показниками визначали за $p < 0,05$.

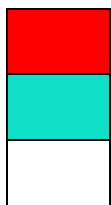
На прикладі Київської області вивчено аналіз даних щодо деяких аспектів здоров'я жінок репродуктивного віку. Проведена оцінка стану гінекологічного здоров'я жінок Київської області за даними відомчої статистичної звітності МОЗ України за 2010–2017 рр.

Кількість жінок (загальна група та група вперше виявлених) з хворобами сечостатевої системи, ПМЦ, сальпінгітами (N70), ендометріозом (N80), безплідністю (N97), урогенітальним мікоплазмозом (A63), хламідійною інфекцією (A55-A56) та РТМ (C54) взята з відомчої статистичної звітності МОЗ України. Кількість жінок відповідного віку визначали за даними Державної служби статистики України.

Частота (поширеність та захворюваність) розраховувалась для ПМЦ та безплідності серед жінок фертильного віку; сальпінгітів, ендометріозу – серед жінок працездатного віку; урогенітального мікоплазмозу, хламідійної інфекції, хвороб сечостатевої системи – серед дорослих жінок.

Поширеність РТМ розраховувалась серед жінок 18 років і старше, а захворюваність – серед жінок працездатного віку. Смертність від злоякісних новоутворень ТМ визначалась серед усіх жінок.

Результати щодо розрахунку ВР в областях були картовані, де ВР з врахуванням 95 % ДІ в кожній області визначався кольором:



ВР перевищував одиницю з ймовірністю 95 %;

ВР менший одиниці з ймовірністю 95 %;

ВР не відрізнявся від одиниці з ймовірністю 95 %.

Розраховували та оцінювали ВР виникнення патології у 2010–2013 рр. та 2014–2017 рр. в Київській області порівняно із загальними показниками по Україні та у період 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. за вищеписаним способом.

Для розрахунку показників третього та четвертого етапів дослідження статистичну обробку даних виконували з використанням пакету MedStat [61].

Побудова прогностичної моделі для аналізу впливу факторних ознак на ризик виникнення патології ендометрія проводилась з використанням моделей множинної логістичної регресії. Для оцінки прогностичних характеристик моделі використовувався метод побудови аналізу кривих операційних характеристик тесту (ROC (receiver operating characteristic) – крива). Побудова та аналіз моделей проводився в пакеті EZR v. 1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [61; 279].

Для проведення кількісної інтерпретації наявних зв'язків, розраховувалася площа під ROC-кривою – AUC (area under ROC curve), що мало чіткий прямий зв'язок – чим більше показник AUC, тим вище якість моделі (AUC=1 говорить про ідеальну модель, яка має 100% чутливість і специфічність; AUC=0,5 свідчить про відсутність зв'язку фактичних ознак з результирующим).

Для виявлення ступеня впливу факторних ознак були розраховані коефіцієнти логістичної моделі регресії. Для оцінки ступеня впливу факторних ознак на ризик виникнення патології ендометрія в рамках логістичної моделі регресії розрахований показник відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ. У разі, якщо показник ВШ був більше 1, то це було свідченням збільшення ризику виникнення патології при наявності факторної ознаки; ВШ менше 1 свідчило про зниження ризику розвитку патології. При відсутності впливу факторної ознаки, що прогнозує змінну, значення показника ВШ не відрізнялося від 1.

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Для виявлення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку ПЕ, всі 910 обстежених були розділені на дві групи: жінки, які мали ПЕ (вихідна змінна моделі $Y=1,821$ жінка) і обстежені, які мали тільки НГЕ (вихідна змінна моделі $Y=0,89$ жінок). Факторні змінні визначені: вік жінки, ХЕ (фіброз строми фіброз строми – як один з морфологічних критеріїв хронічного ендометриту [138]), хронічний сальпінгіт, спайковий процес ОМТ, лейоміома і аденоміоз.

Виділення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку ПЕ в багатофакторній логістичній моделі проводилось методом покрокового виключення/включення змінних в модель (Stepwise, поріг включення $p < 0,1$, поріг виключення $p > 0,3$). Після відбору в модель включені змінні: ХЕ та лейоміома. Модель, побудована на виділених змінних адекватна ($\chi^2 = 14,5$ для $df = 2$ за критерієм χ^2 $p = 0,001$).

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку НГЕ. Для виявлення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку НГЕ всі 910 жінок були розділені на дві групи: жінки, які мали НГЕ (вихідна змінна моделі $Y = 1,205$ жінок) і особи, які мали тільки ПЕ (вихідна змінна моделі $Y = 0,705$ жінок). Факторні змінні залишалися незмінними: вік жінки, ХЕ (фіброз строми), хронічний сальпінгіт, спайковий процес ОМТ, лейоміома і аденоміоз.

Виділення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку НГЕ в багатофакторній логістичній моделі проводився аналогічно – методом покрокового виключення/включення змінних в модель (Stepwise, поріг включення $p < 0,1$, поріг виключення $p > 0,3$). Після проведення відбору в модель були включені дві змінні (відмінні від таких при проведенні відбору в модель з ПЕ): хронічний ендометрит і фіброз строми. Модель, побудована на виділених змінних адекватна ($\chi^2 = 23,0$ для $df = 2$ за критерієм χ^2 $p < 0,001$).

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку поєднаної неатипової ГПЕ (ГЕ та ПЕ). Для виявлення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку поєднаної неатипової ГПЕ, всі 910 жінок були розділені на дві групи: особи, які мають НГЕ з ПЕ (вихідна змінна моделі $Y = 1,116$ жінок) і обстежені, які мали тільки ПЕ або тільки НГЕ (вихідна змінна моделі $Y = 0,794$ жінки). Факторні змінні: вік жінки, ХЕ (фіброз строми), хронічний сальпінгіт, спайковий процес ОМТ, лейоміома та аденоміоз.

Виділення факторів, пов'язаних з ризиком розвитку поєднаної неатипової ГПЕ в багатофакторній логістичній моделі проводилось аналогічно. Після проведення відбору в модель була включена 1 змінна: ХЕ. Модель, побудована на виділених змінних адекватна ($\chi^2 = 11,5$ для $df = 1$ за критерієм χ^2 , $p < 0,001$).

Результати бактеріологічних, вірусологічних, морфологічних досліджень обробляли залежно від ознак (якісні/кількісні) та завдань дослідження методами варіаційної статистики, для оцінки вірогідності результатів використовувались критерії Ст'юдента, Фішера, коефіцієнт кореляції [61; 411]. Проводили підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньої помилки (m). Статистичну обробку показників здійснювали на персональному комп'ютері з використанням таблиць Microsoft Office Excel-2007. Відмінності розцінювались як статистично значущі при $p < 0,05$.

Визначався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, який відноситься до непараметричного методу, що застосовується з метою статистичного вивчення зв'язку між явищами. Цей коефіцієнт фактично визначає ступінь паралелелізму між двома кількісними рядами ознак, що вивчаються а також кількісну оцінку тісноти встановленого зв'язку.

Коефіцієнт рангової кореляції застосовувався при наявності невеликої кількості спостережень і не тільки для кількісно визначених даних, а і у випадках, коли значення змінних визначаються описовими ознаками різної інтенсивності.

Для представлення кількісних ознак було розраховано середнє значення показників (\bar{X}), стандартне відхилення (SD) або стандартна похибка середнього (m) чи медіанне значення показника (Me), значення першого та третього кuartилів ($Q_I - Q_{III}$).

Для якісних ознак розраховано частоту прояву (%), у разі необхідності вказувалася стандартна похибка (m%).

Для проведення порівняння показників у трьох групах використано дисперсійний аналіз (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку закону розподілу, відмінного від нормального), при проведенні апостеріорних порівнянь використано критерій множинних порівнянь Шеффе або Данна, відповідно [411].

Перевірка розподілу на нормальність проводилася за критерієм Шапіро-Уїлка.

Для порівняння частоти прояву ознаки використано критерій χ^2 -квадрат, при проведенні апостеріорних порівнянь – процедуру Мараскуїло [411]. У всіх випадках критичний рівень значущості був прийнятим рівним 0,05.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОЧОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ТА МІШКАНОК КИЇВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Для реалізації наукового дослідження на першому етапі було розглянуто ПМЦ серед жіночого населення України, як основний клінічний прояв ГПЕ та найбільш вагому її негативну реалізацію – РТМ, як реєстрових статистичних. На підставі проведеного аналізу встановлено наступне.

За даними відомчої статистики в Україні частота ПМЦ за 2010–2017 рр. становила $15,69 \pm 0,01$ ‰ серед 1000 жінок фертильного віку (рис. 3.1). У розрізі областей відмічалось десятикратне коливання значень показника – від найменшого у м. Севастополь ($2,92 \pm 0,09$ ‰) та у Луганській області ($5,90 \pm 0,05$ ‰) до найбільшого у Дніпропетровській області ($26,16 \pm 0,06$ ‰) та м. Києві ($29,84 \pm 0,07$ ‰).

За 2010–2013 рр. ВР виникнення ПМЦ серед жінок фертильного віку на території більшості областей був знижений порівняно з Україною загалом (додаток А.1).

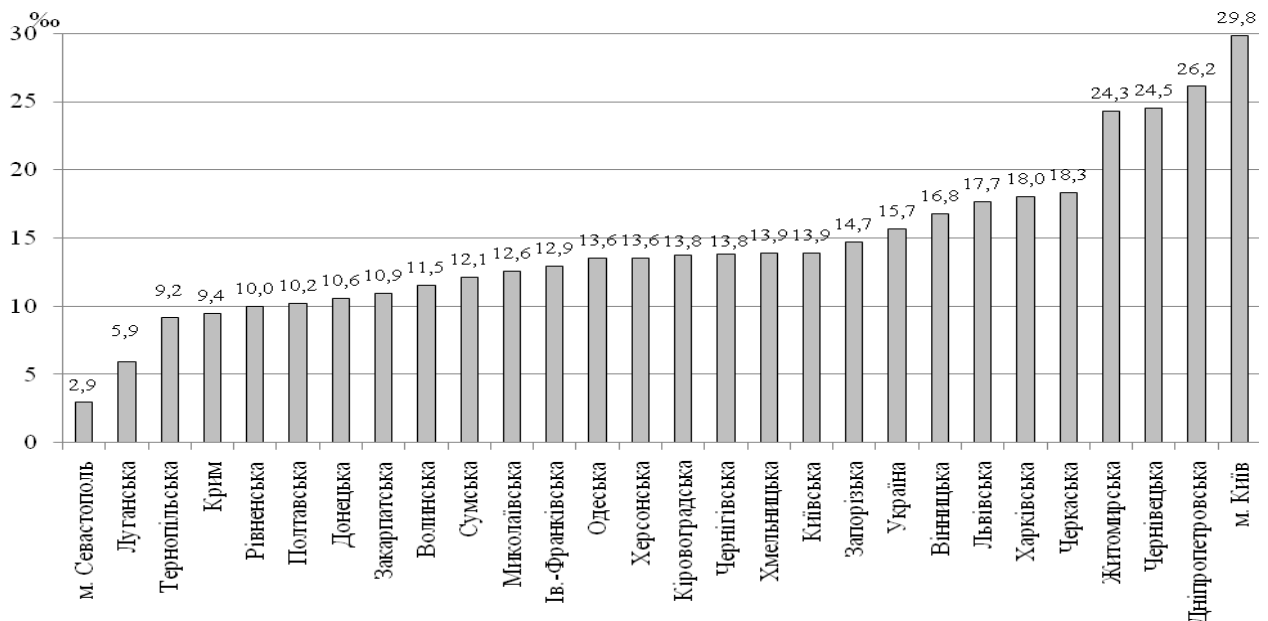


Рисунок 3.1. Поширеність ПМЦ серед жінок фертильного віку в областях України, 2010–2017 рр., на 1000 жінок 18–49 років.

Найменші значення ВР були відмічені у м. Севастополь (0,19; 0,18–0,20), Тернопільській (0,56; 0,54–0,57), Полтавській (0,56; 0,55–0,57), Луганській (0,57; 0,57–0,58), Рівненській (0,61; 0,59–0,62) областях та АР Крим (0,60; 0,59–0,60). В той же час на території семи областей (Вінницька (1,05; 1,04–1,07), Харківська (1,12; 1,11–1,13), Львівська (1,14; 1,13–1,15), Черкаська (1,26; 1,24–1,28), Дніпропетровська (1,49; 1,48–1,50), Житомирська (1,56; 1,54–1,57), Чернівецька (1,65; 1,63–1,68)) та м. Києва (2,06; 2,04–2,07) ВР був підвищений.

Територіальний розподіл ВР виникнення ПМЦ серед жінок фертильного віку у 2014–2017 рр. повторював такий за попередні чотири роки.

Ймовірність виникнення ПМЦ серед жінок фертильного віку у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні (1,02; 1,02–1,02), як і на території більшості областей була підвищеною (додаток А.2). Найбільші значення підвищеного ВР були відмічені у Дніпропетровській (1,35; 1,34–1,37), Полтавській (1,31; 1,28–1,34), Івано–Франківській (1,20; 1,17–1,23), Хмельницькій (1,19; 1,16–1,21), Миколаївській (1,16; 1,13–1,19) та Чернігівській (1,14; 1,12–1,17) областях. Зниження ВР у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. було зафіксовано окрім Луганської (0,26; 0,26–0,27) та Донецької (0,35; 0,35–0,36) областей, у Черкаській (0,88; 0,86–0,89), Закарпатській (0,89; 0,87–0,91), Чернівецькій (0,93; 0,91–0,95), Кіровоградській (0,94; 0,92–0,97) областях. У м. Києві та Львівській області показник поширеності ПМЦ у жінок не змінився з плином часу.

Ймовірність виникнення ПМЦ серед жінок фертильного віку у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні (1,02; 1,02–1,02), як і на території більшості областей була підвищеною (додаток А.2). Зниження ВР у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. було зафіксовано окрім Луганської (0,26; 0,26–0,27) та Донецької (0,35; 0,35–0,36) областей, у Черкаській (0,88; 0,86–0,89), Закарпатській (0,89; 0,87–0,91), Чернівецькій (0,93; 0,91–0,95), Кіровоградській (0,94; 0,92–0,97) областях, а у м. Києві та Львівській області показник не змінився з плином часу.

Частота ПМЦ, які зареєстровані вперше серед жінок фертильного віку, за

2014–2017 рр. дорівнювала $10,04 \pm 0,01$ ‰ (рис. 3.2). І якщо різниця між найбільшим та найменшим значенням поширеності була десятикратною, то для захворюваності на ПМЦ вона відрізнялася в 13 разів – від найменшого значення $1,65 \pm 0,07$ ‰ у м. Севастополь до найбільшого $21,40 \pm 0,06$ ‰ у Дніпропетровській області.

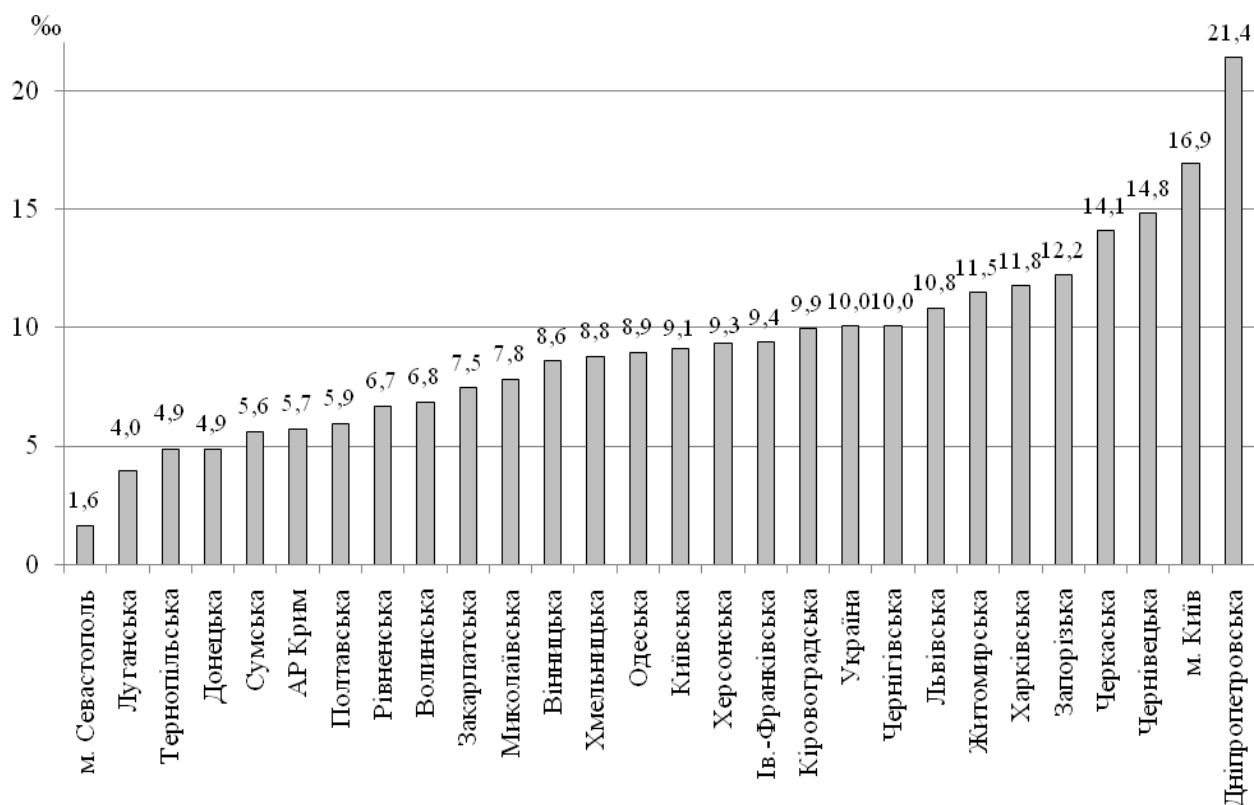


Рисунок 3.2. Частота ПМЦ, які зареєстровані вперше серед жінок фертильного віку в областях України, 2014–2017 рр., на 1000 жінок 18–49 років.

Що стосується ВР виникнення ПМЦ, які зареєстровані вперше, за 2010–2013 рр., то картина повторює таку для усіх випадків загалом за виключенням Львівської і Вінницької областей зі списку з підвищеним ризиком та включенням у цю групу Запорізької області (додаток А.3). При цьому п'ятірка областей з підвищеним ризиком також повторюється за виключенням з неї Житомирської та включенням Черкаської області.

Територіальний розподіл ВР виникнення ПМЦ серед жінок фертильного віку у 2014–2017 рр. повторює такий за попередні чотири роки за винятком

Кіровоградської області, де він будучи підвищеним став зниженим, Львівської та Чернігівської областей, де він будучи підвищеним та зниженим відповідно у 2010–2013 рр. статистично не відрізнявся від загальноукраїнського у 2014–2017 рр.

ВР виникнення ПМЦ, які зареєстровані вперше серед жінок фертильного віку у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні (1,05; 1,05–1,05), як і на території більшості областей був підвищеним (додаток А.4).

Загалом ситуація з захворюваністю повторює таку ж з поширеністю ПМЦ за винятком збільшення кількості областей, в яких ВР з плином часу не змінився (Сумська, Чернівецька, Тернопільська, Волинська, Львівська, Вінницька, Запорізька) та Житомирської області, де ВР поширеності ПМЦ у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. був підвищеним, а ВР захворюваності ПМЦ – знижений.

В Україні за 2010–2017 рр. у одній з 257 жінок 18 років і старше був діагностований РТМ ($3,88 \pm 0,01$ %) (рис. 3.3). Двократне коливання показника між

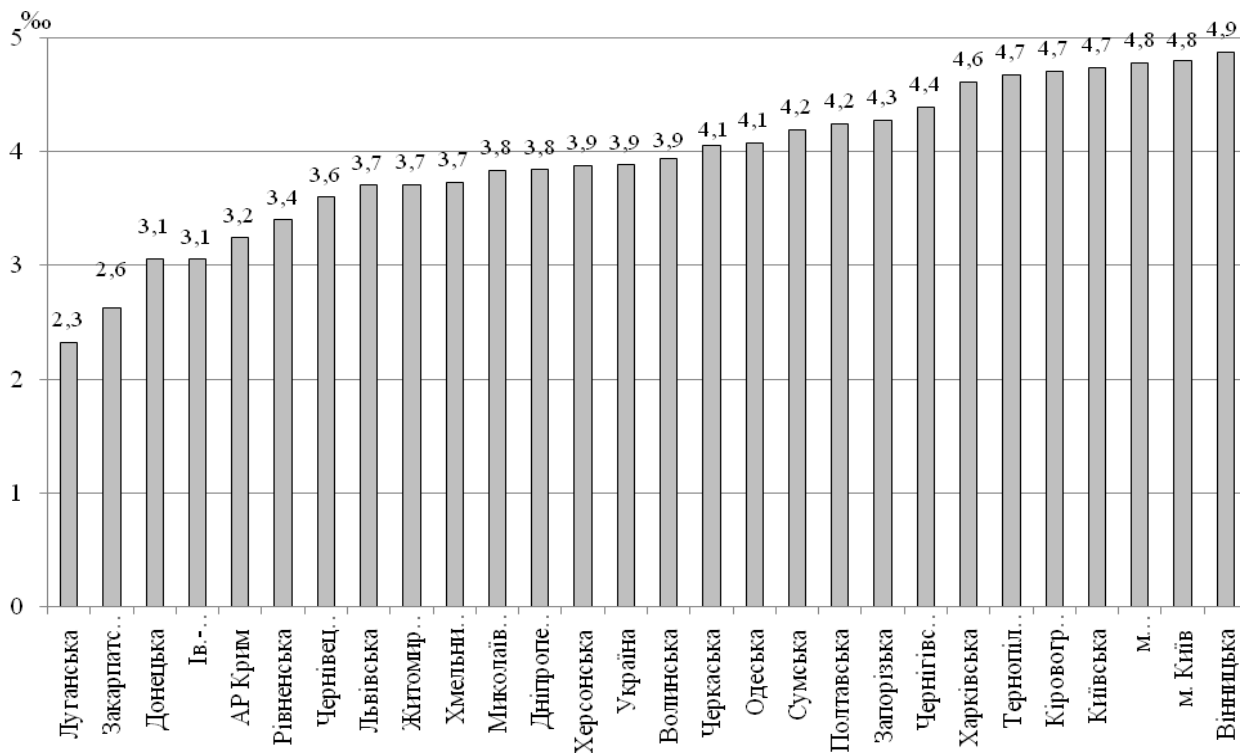


Рисунок 3.3. Поширеність РТМ серед жінок 18 років і старше в областях України, 2010–2017 рр., %.

областями знаходилось в межах від $2,32 \pm 0,02$ ‰ (Луганська область) до $4,88 \pm 0,03$ ‰ (Вінницька область).

Підвищений та знижений порівняно з Україною ВР виникнення РТМ серед жінок 18 років і старше у 2010–2013 рр. розділився порівну між областями (по 12 адміністративних одиниць) (додаток А.5). При цьому найбільші значення підвищеного ВР (1,2 разу) були зафіксовані на території м. Севастополь (1,26; 1,21–1,30), Київ (1,18; 1,16–1,20) та Вінницької області (1,23; 1,21–1,25), а найменші значення зниженого ВР – у Закарпатській (0,63; 0,61–0,65) та Івано-Франківській (0,73; 0,72–0,75) областях. При цьому у всіх західних областях (за винятком Тернопільської) ВР виникнення РТМ був знижений. ВР не відрізнявся від загальноукраїнського у Волинській, Черкаській та Сумській областях.

І якщо для ПМЦ ВР у територіальному розподілі за 2014–2017 рр. майже повторював такий у 2010–2013 рр., то щодо РТМ він не змінився лише для дев'яти (підвищення ВР) та п'яти (зниження ВР) областей відповідно.

Загальна картина щодо ВР виникнення РТМ серед жінок 18 років і старше у 2014–2017 рр. демонструє збільшення кількості областей з підвищеним ВР (з 12 до 16) та зменшення – зі зниженим ВР (з 12 до 6) (додаток А.6). Так, знижений ВР РТМ був відмічений у Луганській (0,29; 0,28–0,30), Донецькій (0,47; 0,47–0,48) та чотирьох західних областях – Закарпатська (0,71; 0,69–0,73), Івано-Франківська (0,83; 0,81–0,84), Рівненська (0,93; 0,91–0,95), Чернівецька (0,97; 0,95–0,99). І якщо у 2010–2013 рр. значення підвищеного ВР сягали 1,2 разу, то у 2014–2017 рр. вони зросли до 1,3 – це м. Київ (1,33; 1,31–1,34), Кіровоградська (1,31; 1,29–1,34), Вінницька (1,31; 1,28–1,33), Київська (1,30; 1,28–1,32), Харківська (1,28; 1,26–1,30) і Тернопільська (1,27; 1,24–1,30) області. ВР не відрізнявся від загальноукраїнського у Дніпропетровській, Хмельницькій і Житомирській областях.

Ймовірність виникнення РТМ серед жінок 18 років і старше з плином часу у 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр. хоч і незначною мірою (як і у випадку з ПМЦ), але був підвищений (1,04; 1,03–1,04). Підвищення ВР

відмічалось на території всіх адміністративних одиниць за винятком лише Луганської (0,31; 0,33–0,35) та Донецької (0,49; 0,48–0,50) областей. Підвищення ВР виникнення РТМ у 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр. було найбільш суттєвішим у Кіровоградській (1,21; 1,18–1,25), Львівській (1,21; 1,18–1,24), Рівненській (1,19; 1,15–1,23), Житомирській (1,18; 1,15–1,22), Полтавській (1,18; 1,15–1,21) областях.

У 2010–2017 рр. РТМ виявлявся вперше з частотою $0,14 \pm 0,01$ ‰ (рис. 3.4). Якщо розглянути значення частоти по областях, то це майже трикратна розбіжність (з найменшим значенням у Луганській і Закарпатській (по $0,09 \pm 0,01$ ‰) областях та найбільшим – у Кіровоградській області ($0,26 \pm 0,01$ ‰)).

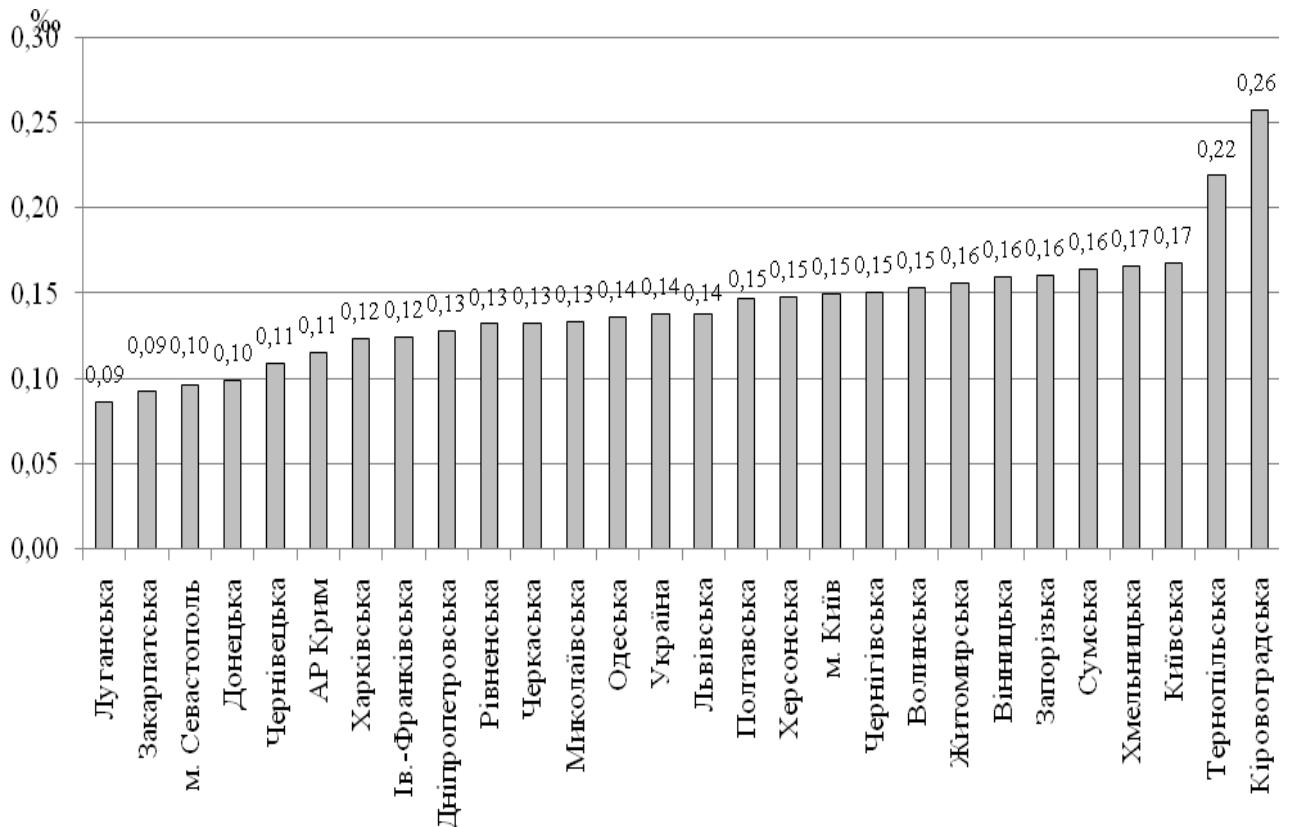


Рисунок 3.4. Захворюваність на РТМ серед жінок працездатного віку в областях порівняно з Україною, 2010–2017 рр., на 1000 жінок працездатного віку.

У 2010–2013 рр. на території п'яти областей ВР захворюваності на РТМ серед жінок працездатного віку був підвищений – це Тернопільська (1,69–1,51–

1,90), Кіровоградська (1,63–1,44–1,85), Волинська (1,26–1,10–1,45), Запорізька (1,21–1,09–1,35) та Київська (1,13–1,01–1,26) області, а на території семи адміністративних одиниць – знижений (Закарпатська (0,61–0,51–0,73), м. Севастополь (0,68–0,50–0,92), Чернівецька (0,70–0,58–0,85), АР Крим (0,81–0,71–0,91), Івано–Франківська (0,86–0,75–0,99), Харківська (0,87–0,79–0,97), Дніпропетровська (0,89–0,81–0,97) області) (додаток А.7). На всій іншій території значення ризику було статистично недостовірним.

У 2014–2017 рр. підвищений ВР захворюваності на РТМ серед жінок працездатного віку був відмічений на території дев'яти адміністративних одиниць (додаток А.8). Найбільше підвищення було в Кіровоградській (2,17; 1,93–2,43) і Тернопільській (1,51; 1,33–1,72), значення ризику 1,3 відмічалось у Київській (1,31; 1,17–1,46), Вінницькій (1,30; 1,16–1,46) та Хмельницькій (1,27; 1,12–1,45), 1,2 – Житомирській (1,24; 1,09–1,42) і Сумській (1,24; 1,08–1,43) областях, 1,1 – у м. Києві (1,16; 1,07–1,27) та Полтавській області (1,14; 1,01–1,30). Зниження ВР виникнення РТМ було відмічено у Луганській (0,23; 0,18–0,29), Донецькій (0,39; 0,35–0,44), Закарпатській (0,72; 0,60–0,85) та Харківській (0,89; 0,80–0,99) областях, тоді як на іншій території ВР не відрізнявся від загальноукраїнського.

Ймовірність виникнення РТМ у жінок працездатного віку з плином часу у 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр. був дещо зменшений (0,94; 0,91–0,98), але статистично достовірне зниження показника відмічено лише на території Луганської (0,24; 0,19–0,31), Донецької (0,41; 0,36–0,48), Волинської (0,73; 0,59–0,90) та Одеської (0,85; 0,74–0,98) областей, тоді як на всій іншій території він був статистично недостовірним. Виняток також склали Кіровоградська (1,26; 1,07–1,49) та Вінницька (1,22; 1,03–1,44) області, де відмічався підвищений ВР захворюваності на РТМ у жінок працездатного віку у 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр.

Смертність від РТМ серед жінок в Україні (2010–2017 рр.) склала $7,65 \pm 0,06$ ‰, коливаючись від $5,42 \pm 0,35$ ‰ у Волинській та $5,45 \pm 0,32$ ‰ у Закарпатській областях до $11,74 \pm 1,19$ ‰ у м. Севастополь та $10,77 \pm 0,41$ ‰ у Полтавській області (рис. 3.5).

Відносний ризик смерті від РТМ у 2010–2013 рр. був підвищений на

території шести (м. Севастополь (1,46; 1,20–1,79), Донецька (1,31; 1,23–1,41), Запорізька (1,30; 1,17–1,44), Полтавська (1,29; 1,15–1,44), Луганська (1,11; 1,01–1,22) області та м. Київ (1,12; 1,02–1,22)) та знижений – на території дев'яти адміністративних одиниць (Волинська (0,64; 0,53–0,77), Чернівецька (0,66; 0,54–0,80), Закарпатська (0,68; 0,58–0,81), АР Крим (0,72; 0,63–0,81), Івано-Франківська (0,79; 0,69–0,92), Черкаська (0,82; 0,71–0,95), Миколаївська (0,83; 0,71–0,97), Чернігівська (0,84; 0,72–0,99), Житомирська (0,85; 0,74–0,98) області).

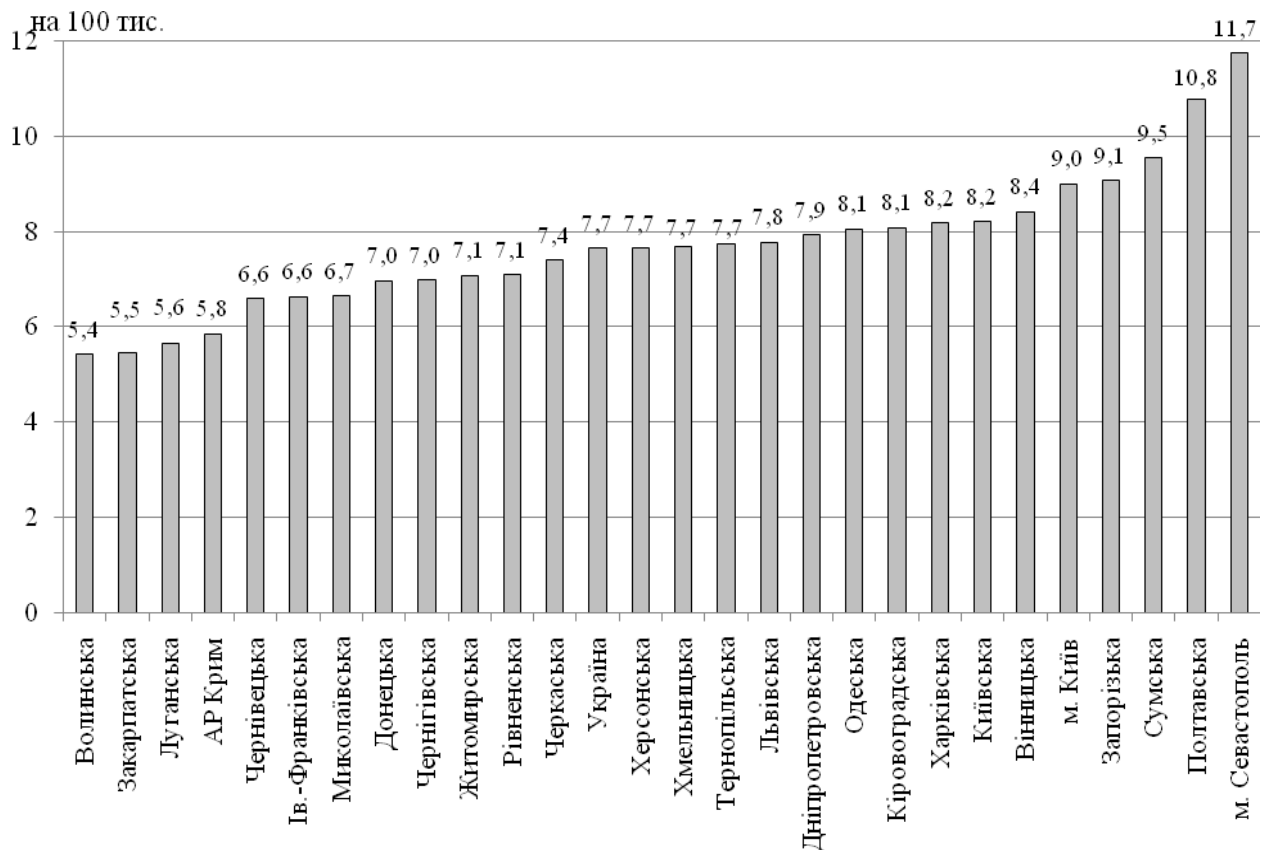


Рисунок 3.5. Смертність від злоякісних новоутворень тіла матки серед жінок в областях, 2010–2017 рр., на 100 000 жінок.

У наступні чотири роки ситуація повторилась лише у чотирьох областях, у двох з яких залишився підвищений ризик (Полтавська область і м. Київ), а у двох – знижений (Волинська і Закарпатська області).

Підвищений ВР смерті від РТМ у 2014–2017 рр. був відмічений на

території дев'яти адміністративних одиниць з найбільшими значеннями у Полтавській (1,59; 1,43–1,77) і Сумській (1,46; 1,28–1,65) областях, тоді як знижений – у Луганській (0,30; 0,25–0,37), Донецькій (0,47; 0,42–0,52), Закарпатській (0,74; 0,62–0,87), Волинській (0,78; 0,65–0,93) областях.

У 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр. ризик смерті від РТМ у жінок в Україні був дещо знижений (0,90; 0,87–0,93). Таке ж зниження було відмічено на території Луганської (0,26; 0,21–0,31), Донецької (0,35; 0,31–0,39), Запорізької (0,75; 0,65–0,88), Одеської (0,86; 0,75–0,99), Дніпропетровської (0,86; 0,76–0,97) областей. На більшості території ВР статистично достовірно не відрізнявся при порівнянні досліджуваних періодів. Виняток склали лише Черкаська (1,23; 1,01–1,49) та Чернівецька (1,48; 1,15–1,90) області, де він був навіть підвищеним.

Узагальнюючи отримані дані щодо територіального розподілу показників ВР виникнення ПМЦ та РТМ (2014–2017 рр.) слід відмітити, що підвищення ВР виникнення РТМ (захворюваність і поширеність) та смерті від РТМ одночасно відмічалось на території восьми адміністративних одиниць (табл. 3.1). Серед них на території трьох відмічалось підвищення ризику виникнення ПМЦ у жінок (Вінницька, Львівська області та м. Київ), а на території п'ятьох – зниження ВР (Київська, Кіровоградська, Полтавська, Сумська та Хмельницька області).

Серед восьми територіальних одиниць, в яких відмічався підвищений ВР виникнення ПМЦ, у чотирьох (Вінницька, Харківська, Черкаська області та м. Київ) зафіксовано і підвищений ризик виникнення РТМ (в т.ч. вперше виявленої патології, підвищений ризик смерті). В той же час підвищений ризик смерті від РТМ був відмічений на тих територіях, де був також підвищений ризик виникнення (поширеність) РТМ, в т.ч. і для випадків, що виявлені вперше (Вінницька, Запорізька, Сумська, Полтавська області та м. Київ). Лише у Харківській області на фоні підвищеного ризику смерті та виникнення раку загалом, ризик вперше виявлених випадків РТМ був зниженим.

Поряд з Донецькою та Луганською областями, де відмічався знижений ВР як виникнення РТМ (всього випадків та вперше зареєстрованих), так і смерті від цього виду раку знаходилась Закарпатська область. В перших двох випадках це

Таблиця 3.1

Узагальнення підвищених та знижених показників відносного ризику виникнення порушень менструального циклу та раку тіла матки, в т.ч. смерті від раку тіла матки, в областях порівняно з Україною загалом, 2010–2017 рр.

Області	2014–2017 рр.				2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр.			
	РТМ			ПМЦ усього	РТМ			ПМЦ усього
	Усього	Вперше	Смерть		Усього	Вперше	Смерть	
Вінницька	+	+	+	+	+	+		+
Волинська	+		–	–	+	–		+
Дніпропетровська				+	+		–	+
Донецька	–	–	–	–	–	–	–	–
Житомирська		+		+	+			+
Закарпатська	–	–	–	–	+			–
Запорізька	+			–	+		–	+
Ів.–Франківська	–			–	+			+
Київська	+	+	+	–	+			+
Кіровоградська	+	+	+	–	+	+		–
Луганська	–	–	–	–	–	–	–	–
Львівська	+		+	+	+			
Миколаївська	+			–	+			+
Одеська	+			–	+	–	–	+
Полтавська	+	+	+	–	+			+
Рівненська	–			–	+			+
Сумська	+	+	+	–	+			+
Тернопільська	+	+		–	+			+
Харківська	+	–	+	+	+			+
Херсонська	+			–	+			+
Хмельницька		+	+	–	+			+
Черкаська	+			+	+		+	–
Чернівецька	–			+	+		+	–
Чернігівська	+			–	+			+
м. Київ	+	+	+	+	+			
Україна					+	–	–	+

можна пояснити особливим статусом цих територій, а в останньому – найбільшим рівнем трудових мігрантів, значну частину яких складає саме жіноче населення. Слід зазначити, що на цих територіях також відмічався знижений ВР виникнення ПМЦ, в т.ч. зниження його і з плином часу.

В результаті аналізу літератури та власних результатів нами також було висунуте припущення – чим більша поширеність ПМЦ, тим більша частота гінекологічних захворювань, таких як сальпінгіти та ендометріоз.

Підтвердженням цього є розраховані коефіцієнти кореляції поширеності ПМЦ з частотою досліджуваних гінекологічних захворювань: для сальпінгітів – $r=0,63$, $p<0,001$, ендометріозу – $r=0,42$, $p<0,05$. Слід відмітити також високий кореляційний зв'язок поширеності ПМЦ з поширеністю хвороб сечостатевої системи ($r=0,75$, $p<0,001$). В той же час кореляційного зв'язку поширеності ПМЦ з частотою РТМ не було показано ($r=0,22$).

Таким чином, протягом 2010–2017 рр. частота ПМЦ склала $15,69\pm 0,01\%$, а РТМ – $3,88\pm 0,01\%$. Підвищення ВР виникнення цих патологічних станів у 2014–2017 порівняно з 2010–2013 рр. стало підґрунтям для пошуку шляхів удосконалення діагностично–лікувальних заходів для підвищення репродуктивного потенціалу та покращення показників здоров'я жінок України.

На території Київської області створювались реєстри випадків самовільних викиднів, безплідності та гінекологічних захворювань, що дозволило оцінити стан репродуктивного здоров'я жінок [146; 168]: за даними МОЗ України оцінено рівень гінекологічної патології в Київській області порівняно із загальноукраїнським та охарактеризовано гінекологічну патологію за даними КЗ КОР «КОЦОЗМіД».

Чисельність наявного населення Київської області (за оцінкою) на 1 січня 2018 року склала 1 754 284 мешканця. У 2017 р. скорочення населення Київської області було стрімкішим, ніж в державі загалом ((-6,3) проти (-5,1) на 1000 осіб наявного населення), середня очікувана тривалість життя при народженні менша (70,46 проти 71,98 років), рівень смертності населення вищий (1203,8 проти 1,052,4

на 100 тис. осіб) [67].

За даними Державного комітету статистики України частка жінок фертильного віку (18–49 років) в 2017 р. в Київській області була більшою, ніж в Україні (42,44 проти 42,14 %, $p < 0,0001$), тоді як в 2010 р. цей показник був на 2 % відсотки вищий і майже не відрізнявся від загальноукраїнського (44,55 проти 44,65 %, $p = 0,06$). Більш суттєве зниження частки жінок фертильного віку відбулося у міських поселеннях, особливо у Київській області (з 48,72 до 44,36 %, тоді як в Україні з 46,70 до 43,13 %). При цьому показник в області був вищим, ніж загальноукраїнський, тоді як у сільській місцевості – навпаки, нижчим ($p < 0,0001$). При цьому у Київській області частка жінок фертильного віку у 2017 р. порівняно з 2010 р. навіть зросла (з 38,24 % до 39,37 %, $p < 0,0001$).

Позитивним моментом визначено зростання частки дівчат у 2017 р. порівняно з 2010 р. (з 15,99 до 17,03 % в області та з 15,94 до 16,23 % в державі), яке було більш суттєвим саме в Київській області порівняно із загальноукраїнським. Частка дівчаток в області була вищою від загальнодержавної, але це стосувалося лише загалом всіх населених пунктів. В сільській місцевості Київської області частка дівчаток було меншою, ніж загальнодержавна, причому як в 2010 р. (15,64 проти 18,22 %, $p < 0,0001$), так і у 2017 р. (16,59 проти 18,20 %, $p < 0,0001$), хоча їх частка і зросла з плином часу.

Нетто-показник відтворення жіночого покоління в Київській області був завжди вищим, ніж загальнодержавний. Його поступове зниження з 2012 р. демонструє зменшення цієї різниці між показниками обласним та загальнодержавним. Так, якщо в 2010–2013 рр. ця різниця дорівнювала 0,6 дівчаток на одну жінку, а в 2014 р. навіть 0,09 (0,714 в Україні проти 0,8 в області), то в 2017 р. – це лише 0,03 (0,656 в Україні проти 0,683 в області).

Другим етапом дослідження була оцінка стану репродуктивного здоров'я жінок Київської області за даними МОЗ України (2010–2017 рр.) та даними КЗ КОР «КОЦОЗМіД» протягом (2014–2017 рр.) [313].

В Київській області за 2010–2017 рр. безплідність визначалась у $3,00 \pm 0,03$ ‰ серед 1000 жінок репродуктивного віку ($4,07 \pm 0,01$ ‰ в Україні). Слід зазначити, що така інформація наведена за даними МОЗ України і ця цифра далека від реалістичної, так як в Росії і США цей показник складає 8–15 %, у Європі – приблизно 10 %, у Канаді – 17%, в Ірані – 8 %, у Казахстані – близько 15 % [54; 207; 270].

Частота ПМЦ, які є однією із провідних патологій жіночої статевої сфери, за 2010–2017 рр. дорівнювала $13,86 \pm 0,07$ серед 1000 жінок фертильного віку ($15,69 \pm 0,01$ ‰ в Україні), в т.ч. $9,12 \pm 0,05$ ‰ ($10,04 \pm 0,01$ ‰ в Україні) вперше виявлених.

Сальпінгіти зустрічались з частотою $21,58 \pm 0,07$, а ендометріоз – $1,27 \pm 0,02$ на 1000 працюючих жінок ($17,31 \pm 0,01$ та $3,27 \pm 0,01$ ‰ в Україні відповідно), в т.ч. $11,64 \pm 0,05$ та $0,54 \pm 0,01$ ‰ ($9,37 \pm 0,01$ та $1,25 \pm 0,01$ ‰ в Україні відповідно) вперше виявлених.

Частота РТМ дорівнювала $4,74 \pm 0,03$ на 1000 жінок віком 18 років і старше при рівні захворюваності $0,17 \pm 0,01$ серед 1000 працюючих жінок ($3,96 \pm 0,01$ та $0,14 \pm 0,01$ ‰ в Україні, відповідно).

Захворюваність жінок на ППСШ, зокрема, на урогенітальний мікоплазмоз та хламідійну інфекцію в Київській області була однаковою ($1,92 \pm 0,02$ на 1000 дорослих жінок) і вищою, ніж в Україні ($1,19 \pm 0,01$ та $0,79 \pm 0,01$ ‰, відповідно).

Ситуація з ВР виникнення деяких гінекологічних захворювань серед жінок Київської області у 2010–2013 рр. порівняно з 2014–2017 рр. в більшості випадків була аналогічною такій, як і в державі в цілому (табл. 3.2).

Винятком стали лише підвищені ВР в області на противагу зниженим в Україні: – поширеності безплідності (одним з пояснень може бути звернення жінок до жіночих консультацій, так як це шанс отримати фінансування екстракорпорального запліднення за державний кошт); – захворюваності на урогенітальний мікоплазмоз та хламідійну інфекцію (на противагу іншим областям в Київській області продовжується обстеження осіб репродуктивного віку на TORCH-інфекції, які за результатами генетичного моніторингу ще

протягом 1999–2003 рр. були визначені пріоритетними чинниками ризику виникнення репродуктивних втрат генетичної етіології) [135; 168]. Але ці відмінності не можна визначити як негативні порівняно з ситуацією в Україні.

Таблиця 3.2

Відносний ризик виникнення деяких гінекологічних захворювань у жінок Київської області та України у 2010–2013 рр. порівняно з 2014–2017 рр.

Патологія	ВР	ДІ	ВР	ДІ
	Київська область		Україна	
Поширеність				
Сальпінгіт	0,92	0,91–0,93	0,88	0,88–0,88
Безплідність	1,05	1,01–1,09	0,99	0,98–0,99
Смерть від РТМ	1,06	0,90–1,24	0,90	0,87–0,93
ПМЦ	1,09	1,07–1,11	1,02	1,02–1,02
РТМ	1,16	1,13–1,19	1,04	1,03–1,04
Ендометріоз	1,16	1,10–1,23	1,12	1,12–1,13
Захворюваність				
Безплідність	0,98	0,90–1,06	0,90	0,89–0,91
Сальпінгіт	0,99	0,98–1,01	0,89	0,89–0,89
РТМ	1,04	0,85–1,26	0,94	0,91–0,98
Урогенітальний мікоплазмоз	1,06	1,02–1,10	0,75	0,75–0,76
Ендометріоз	1,07	0,98–1,17	1,19	1,18–1,20
Хламідійна інфекція	1,10	1,06–1,14	0,71	0,71–0,72
ПМЦ	1,24	1,21–1,27	1,05	1,05–1,05

Розрахунки ВР демонструють, що найбільша відмінність між показником у Київській області від загальноукраїнського відмічалася для ендометріозу (рис. 3.6, 3.7). Саме дана патологія потребує найбільшої уваги, хоча в даному випадку необхідно виключити факт недостатньої діагностики, але позитивним моментом слід відмітити деяке зростання даного показника з плином часу.

В Київській області порівняно із загальноукраїнським підвищений ВР виникнення сальпінгітів та РТМ, хоча, як було показано, ВР сальпінгітів з плином часу знизився, це стосується і ВР виникнення РТМ. Але, судячи з

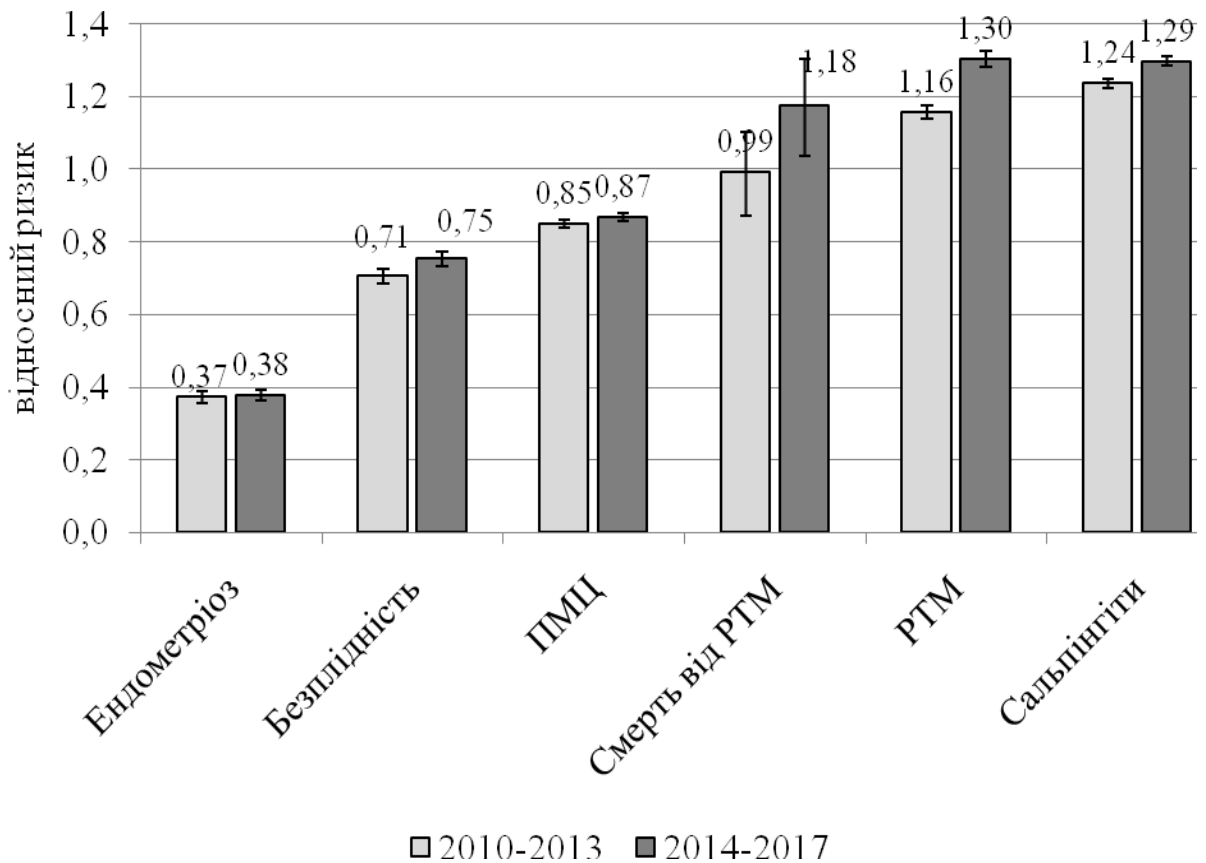


Рисунок 3.6. Відносний ризик виникнення деяких гінекологічних захворювань у жінок Київської області порівняно із загальноукраїнським, 2010–2017 рр.

показника ВР смерті від РТМ (він не відрізняється від загальноукраїнського), то його вчасна діагностика приводить до збільшення можливостей для ефективного лікування та зменшення смертності в зв'язку з цим.

На фоні зростання ВР захворюваності на урогенітальний мікоплазмоз та хламідійну інфекцію з плином часу показано також підвищений ВР їх виникнення в області порівняно із загальноукраїнським, що є ще одним підтвердженням ефективної роботи щодо профілактики TORCH-інфекцій (табл. 3.2 та рис. 3.7).

Отже, за результатами розрахунку ВР виникнення гінекологічної патології в Київській області найбільшої уваги потребує покращання діагностично-лікувальних заходів щодо проблеми ендометріозу та безплідності. Ситуація з безплідністю може змінитися при залученні даних приватних клінік

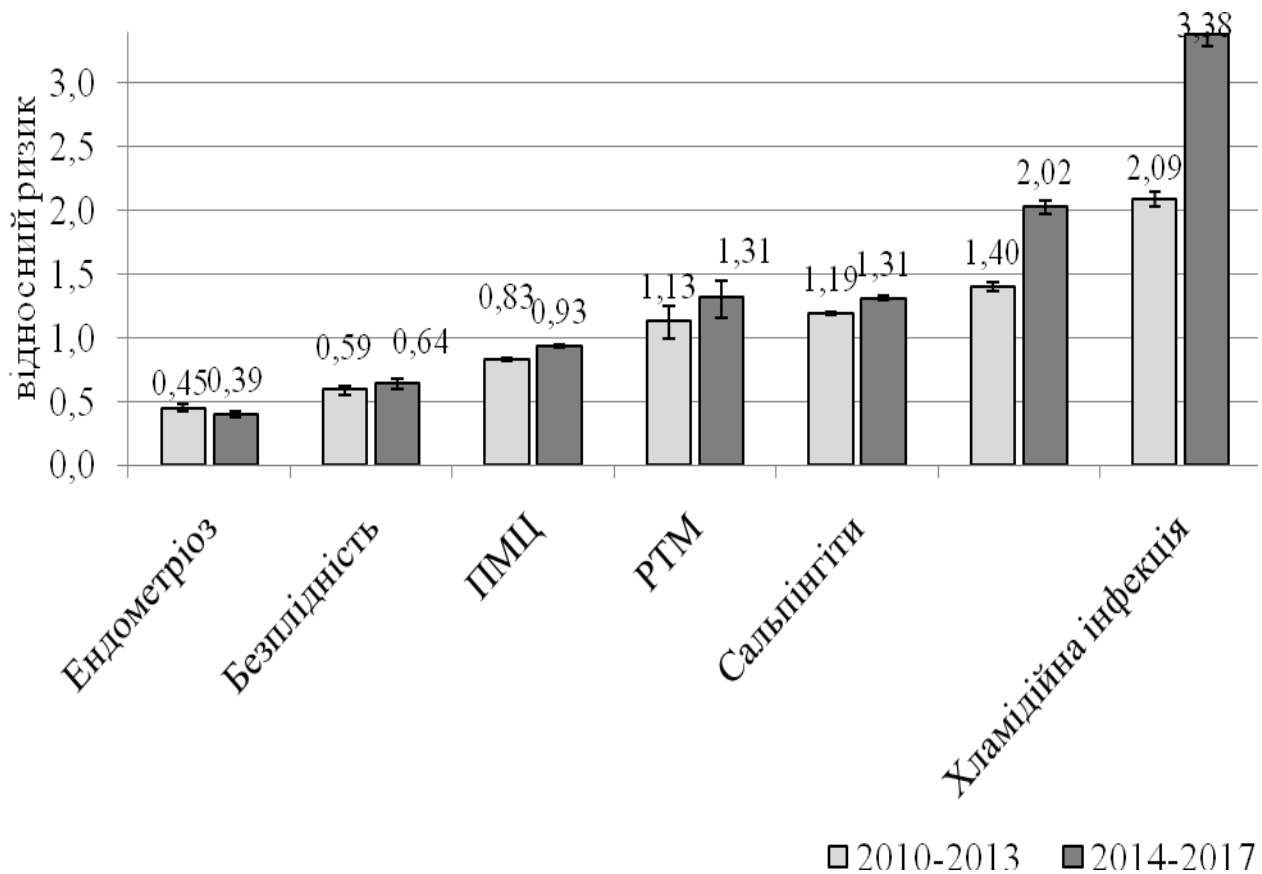


Рисунок 3.7. Відносний ризик захворюваності на деяку гінекологічну патологію у жінок Київської області порівняно із загальноукраїнським, 2010–2017 рр.

репродуктивної медицини, які розміщені в області та м. Києві.

Поглиблений аналіз показників репродуктивного здоров'я жінок Київської області серед тих, хто звернувся за медичною допомогою до КЗ КОР «КОЦОЗМіД» протягом 2014–2017 рр. виявив наступне.

При вивченні генеративної функції досліджуваної групи жінок виявлено: пологи в анамнезі відмічені у третини жінок ($29,14 \pm 1,71$ %), зокрема у $18,12 \pm 1,87$ % жінок у віці 19–34 років та $45,74 \pm 2,97$ % жінок 35 і старше років. Одні пологи спостерігались у $14,99 \pm 1,34$ % жінок, двоє – у $12,02 \pm 1,22$ %. Лише $2,12 \pm 0,54$ % жінок мали троє і більше пологів. По одній жінці з груп не вели статеве життя.

У кожної п'ятої жінки з досліджуваної групи був в анамнезі артіфіціальний аборт ($20,37 \pm 1,51$ %), в т.ч. серед 19–34-річних – це у кожної

десятої ($10,35 \pm 1,48$ %), тоді як серед жінок віком 35 і старше років – у кожній третій ($35,46 \pm 2,85$ %). Якщо аналізувати за кількісною характеристикою, то один аборт був присутній у анамнезі кожної одинадцятої жінки ($8,91 \pm 1,07$ %), два – у кожній сімнадцятій ($5,66 \pm 0,87$ %) і біля трьох відсотків жінок мали в анамнезі три ($3,11 \pm 0,65$ %) та чотири і більше артіфіціальних абортів ($2,69 \pm 0,61$ %). У всіх випадках аборти в анамнезі відмічено у жінок 35 і старше років порівняно з 19–34 річними ($p < 0,01$).

У $7,36 \pm 0,98$ % жінок спостерігався самовільний викидень в анамнезі, в т.ч. серед 19–34-річних – у $5,65 \pm 1,12$ %, серед жінок 35 і старше років – у $9,93 \pm 1,78$ % ($p = 0,05$). За кількісною характеристикою один самовільний викидень визначався у анамнезі $5,80 \pm 0,88$ % жінок, два – у $1,13 \pm 0,40$ %, три і більше – у $0,42 \pm 0,24$ %. Статистично достовірної різниці у частці самовільних викиднів серед 19–34-річних та 35 років і старше не було відмічено.

Позаматкова вагітність була відмічена приблизно у однієї жінки з 50 ($2,12 \pm 0,54$ %) без різниці серед 19–34 річних ($1,88 \pm 0,66$ %) та віком 35 і старше років ($2,48 \pm 0,93$ %). Інші гінекологічні операції (за винятком оперативних втручань при позаматковій вагітності) в анамнезі були у $6,22 \pm 0,91$ % жінок (у $5,65 \pm 1,12$ % випадків серед 19–34 річних та у $7,09 \pm 1,53$ % випадків – серед жінок 35 років і старше). У структурі гінекологічних оперативних втручань переважали операції на яєчниках ($52,27 \pm 7,53$ %). На другому місці знаходились операції на маткових трубах ($15,91 \pm 5,51$ %), на третьому – операції на матці ($13,64 \pm 5,17$ %). Статистично достовірної різниці у питомій вазі гінекологічних оперативних втручань між жінками віком 19–34 років та 35 років і старше не було відмічено.

Серед іншої гінекологічної патології найчастіше зустрічалися дисплазія шийки матки (ШМ) ($12,45 \pm 1,24$ %), фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз ($6,36 \pm 0,92$ %) та полікістоз яєчників ($5,23 \pm 0,84$ %). При цьому полікістоз яєчників зустрічався у два рази частіше у 19–34-річних жінок ($7,06 \pm 1,24$ проти $2,48 \pm 0,93$ % у групі 35 річних і старше, $p = 0,01$), тоді як поліп ШМ та дисплазія ШМ рідше, ніж у 35–49-річних жінок ($0,94 \pm 0,47$ проти $5,67 \pm 1,38$ %, $p < 0,001$ та $9,88 \pm 1,4$ проти $16,31 \pm 2,20$ %, $p = 0,01$, відповідно).

Таблиця 3.3

Структура та частота доброякісної гіперпроліферативної патології жіночих статевих органів серед жінок Київської області, 2014–2017 рр.

Доброякісна гіперпроліферативна патологія жіночих статевих органів	Вік, роки					
	19–49		19–34		35–49	
	питома вага, %	частота, ‰	питома вага, %	частота, ‰	питома вага, %	частота, ‰
Фолікулярна кіста	30,89±2,32	172,56±14,21	46,10±4,02	167,06±18,09	21,16±2,63	180,85±22,92
Кіста жовтого тіла	5,82±1,18	32,53±6,67	11,04±2,53	40,00±9,51	2,49±1,00	21,28±8,59
Ендометриїдна кіста яєчника	6,84±1,27	38,19±7,21	9,74±2,39	35,29±8,95	4,98±1,40	42,55±12,02
Лейоміома матки	48,86±2,52	272,98±16,75	25,97±3,53	94,12±14,16	63,49±3,10	542,55±29,67
Аденоміоз	7,09±1,29	39,60±7,33	7,14±2,08	25,88±7,70	7,05±1,65	60,28±14,17
Ендометриоз шийки матки	0,51±0,36	2,83±2,00	0,00	0,00	0,83±0,58	7,09±5,00

Доброякісна гіперпроліферативна патологія жіночих статевих органів зустрічалась у $49,08 \pm 1,88$ % жінок ($34,12 \pm 2,30$ % серед 19–34–річних та $71,63 \pm 2,68$ % серед жінок старшої вікової групи). Окрім того три нозології одночасно було діагностовано у трьох жінок віком 35 років і старше, тоді як дві нозології було зафіксовано у $12,10 \pm 1,75$ %, зокрема у $6,21 \pm 2,00$ % серед 19–34–річних та у $16,34 \pm 4,04$ % – серед 35–49–річних, відповідно, $p=0,007$.

Серед доброякісної гіперпроліферативної патології у жінок найбільшу частку склали лейоміоми матки ($48,86 \pm 2,52$ %), які зустрічались з частотою $272,98 \pm 16,75$ ‰ (табл. 3.3). Майже третину випадків становили фолікулярні кісти яєчників ($30,89 \pm 2,32$ %) з частотою $172,56 \pm 14,21$ ‰. По 7 % припало на аденоміоз ($7,09 \pm 1,2$ %) та ендометріюїдні кісти яєчника ($6,84 \pm 1,27$ %), які зустрічались з частотою $39,60 \pm 7,33$ ‰ та $38,19 \pm 7,21$ ‰, відповідно. Питома вага кіст жовтого тіла дорівнювала $5,82 \pm 1,18$ % (частота $32,53 \pm 6,67$ ‰), тоді як ендометріозу шийки матки лише $0,51 \pm 0,36$ % (частота $2,83 \pm 2,00$ ‰).

Якщо в структурі гіперпроліферативної патології жіночої статевої системи серед 19–34–річних переважали фолікулярні кісти яєчника, яка виявлялася майже у половини таких осіб ($46,10 \pm 4,02$ %), то серед жінок 35 років і старших – вже визначалась лейоміома матки ($63,49 \pm 3,10$ %), яка була лише на другому місці серед 19–34–річних ($25,97 \pm 3,53$ %, $p < 0,0001$). В той же час фолікулярна кіста була на другому місці у жінок 35 років і старше ($21,16 \pm 2,63$ %, $p < 0,001$). У кожній дев'ятій жінки віком 19–34 років серед гіперпроліферативної патології жіночої статевої системи діагностувалась фолікулярна кіста ($11,04 \pm 2,53$ %), тоді як серед старших жінок частка її в структурі була лише $2,49 \pm 1,00$ % ($p < 0,001$); у кожній десятій діагностувалась ендометріюїдна кіста яєчника ($9,74 \pm 2,39$ %) на протизвагу $4,98 \pm 1,40$ % у жінок 35 і старше років, але лише при $p=0,10$. Питома вага аденоміозу була однаковою серед обох вікових категорій, а ендометріоз шийки матки зустрічався лише серед 35–49–річних ($0,83 \pm 0,58$ %).

Щодо частоти гіперпроліферативної патології жіночої статевої системи, то найбільше її значення відмічалось серед 35–49–річних жінок для лейоміоми матки ($542,55 \pm 29,67$ ‰), тоді як серед 19–34–річних вона зустрічалась з частотою

94,12±14,16 % (p<0,0001). В той же час поширеність фолікулярної кісти на фоні того, що вона була першою у структурі серед 19–34–річних, її частота у різних вікових групах жінок була однаковою (167,06±18,09 проти 180,85±22,92 % у жінок 35 і старше років, p=0,71). А частота аденоміозу при однаковій частці у структурі була у 2,3 рази вищою серед старших жінок порівняно з 19–34–річними (60,28±14,17 проти 25,88±7,70 %, відповідно при p=0,04), тоді як частота виявлення кісти жовтого тіла не відрізнялась у жінок різного віку (21,28±8,59 проти 40,00±9,51 %, p=0,25).

Серед соматичної патології у 13,58±1,29 % жінок зустрічалися хронічні хвороби органів травлення, у 5,23±0,84 % – хронічні хвороби сечостатевої системи, у 5,80±0,88 % – хвороби щитоподібної залози (табл. 3.4). Більш обтяжений соматичний анамнез був у жінок 35–49 років порівняно з 19–34–річними, зокрема, хворобами органів травлення (20,21±2,39 проти 9,18±1,40 % відповідно, p<0,0001), але для хвороб сечостатевої системи та щитоподібної залози різниці не було.

Більш обтяжений соматичний анамнез був у жінок 35–49 років порівняно із 19–34–річними за рахунок варикозної хвороби нижніх кінцівок (5,32±1,34 проти 0,71±0,41 %, p<0,001), гіпертонічної хвороби (6,74±1,49 проти 0,24±0,24 %, p<0,001) та ішемічної хвороби серця (2,13±0,86 проти 0,00 % p=0,01). В той же час хронічний тонзиліт частіше зустрічався у 19–34–річних порівняно з більш старшими жінками (6,12±1,16 проти 2,13±0,86 %, p=0,02).

Щодо ПМЦ, то частота цієї патології серед жінок фертильного віку склала 396,33±18,37 %. Це в 30 разів більше, ніж аналогічний показник серед усіх жінок фертильного віку за даними МОЗ України, що можна пояснити тим, що предметом діяльності Центру є надання населенню саме висококваліфікованої акушерсько–гінекологічної допомоги, із акумуляцією жінок з гінекологічною патологією.

Серед жінок з ПМЦ на наявність нерегулярного МЦ скаржилася майже кожна друга (49,21±2,81 %) з частотою 220,65±15,60% серед усіх жінок, які звернулися до КЗ КОР «КОЦОЗМіД». Ця цифра співставима з результатами американського опитування, де ПМЦ склали 19,1 % серед 20 мільйонів відвідувань медичних закладів з приводу гінекологічних захворювань [207].

Частота деяких соматичних захворювань серед обстежених жінок Київської області, 2014–2017 рр., %

Соматична патологія	Вік, роки		
	19–49	19–34	35–49
Хронічний холецистит	5,52±0,86	3,53±0,90	8,51±1,66
Жовчнокам'яна хвороба	0,71±0,32	0,24±0,24	1,42±0,70
Хронічний панкреатит	3,25±0,67	1,41±0,57	6,03±1,42
Хронічний гастрит	4,10±0,75	4,00±0,95	4,26±1,20
Хронічний пієлонефрит	3,54±0,69	3,29±0,87	3,90±1,15
Хронічний цистит	1,70±0,49	2,12±0,70	1,06±0,61
Нейроциркуляторна дистонія	7,64±1,00	6,82±1,22	8,87±1,69
Виразкова хвороба 12-палої кишки	0,85±0,34	0,24±0,24	1,77±0,79
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	2,55±0,59	0,71±0,41	5,32±1,34
Вузловий зоб щитоподібної залози	2,40±0,58	1,65±0,62	3,55±1,10
Дифузний зоб	2,97±0,64	3,76±0,92	1,77±0,79
Рак щитоподібної залози	0,42±0,24	0,71±0,41	0,00
Алергії	0,99±0,37	0,94±0,47	1,06±0,61
Хронічний тонзиліт	4,53±0,78	6,12±1,16	2,13±0,86
Ревматоїдний артрит	0,85±0,34	1,18±0,52	0,35±0,35
Бронхіальна астма	0,71±0,32	0,47±0,33	1,06±0,61
Цукровий діабет	2,26±0,56	2,35±0,74	2,13±0,86
Гіпертонічна хвороба	2,83±0,62	0,24±0,24	6,74±1,49
Ішемічна хвороба серця	0,85±0,34	0,00	2,13±0,86
Остеохондроз	0,99±0,37	0,47±0,33	1,77±0,79

Менорагія, як діагноз, зустрічалась у кожній четвертій жінки з ПМЦ (25,24±2,44 %) з частотою 113,15±11,91 ‰, альгоменорея – у кожній дев'ятій жінки з ПМЦ (11,04±1,76 %) з частотою 49,50±8,16 ‰, метрорагія – у кожній дванадцятій жінки з ПМЦ (8,202±1,541 %) з частотою 36,78±7,08 ‰, гіпоменструальний синдром – у кожній шістнадцятій жінки з ПМЦ (6,309±1,366 %) з частотою 28,29±6,24 ‰ випадків. Майже у кожній восьмій жінки з ПМЦ було зафіксовано два види ПМЦ (12,50±1,98 ‰), що склало 50,78±8,24 ‰ серед 1000 жінок [51].

Якщо за фактом наявності ПМЦ жінок розділити на групи, то серед тих,

хто мав ПМЦ, частіше реєструвалась гіперпроліферативна патологія, в т.ч. НГЕ та ПЕ (табл. 3.5). Особливо це стосувалося жінок 19–34 років – серед тих, хто мав ПМЦ, гіперпроліферативна патологія зустрічалась в три рази частіше порівняно з тими, хто мав нормальний менструальний цикл ($10,84 \pm 2,41$ % проти $3,09 \pm 1,08$ %, $p=0,002$). В т.ч. у цих жінок в майже в три рази більше реєструвалося НГЕ ($6,63 \pm 1,93$ % проти $2,32 \pm 0,93$ %, $p=0,05$) та в чотири рази – ПЕ ($4,82 \pm 1,66$ % проти $1,16 \pm 0,66$ %, $p=0,045$).

Таблиця 3.5

Гіперпроліферативна патологія міо- та ендометрія серед жінок Київської області залежно від наявності або відсутності ПМЦ, %

Патологія	Вік, роки					
	19–49		19–34		35–49	
	ПМЦ		ПМЦ		ПМЦ	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
Аденоміоз	$5,71 \pm 1,39$	$2,81 \pm 0,80$	$4,22 \pm 1,56$	$1,54 \pm 0,77$	$7,89 \pm 2,53$	$4,76 \pm 1,64$
НГЕ+ПЕ	$13,93 \pm 2,07$	$7,96 \pm 1,31$	$10,84 \pm 2,41$	$3,09 \pm 1,08$	$18,42 \pm 3,63$	$15,48 \pm 2,79$
НГЕ	$8,93 \pm 1,70$	$5,15 \pm 1,07$	$6,63 \pm 1,93$	$2,32 \pm 0,93$	$12,28 \pm 3,07$	$9,52 \pm 2,26$
ПЕ	$6,07 \pm 1,43$	$4,45 \pm 1,00$	$4,82 \pm 1,66$	$1,16 \pm 0,66$	$7,89 \pm 2,53$	$9,52 \pm 2,26$

Серед тих жінок, які мали ПМЦ, порівняно з тими, у яких спостерігався нормальний менструальний цикл, також частіше реєстрували аденоміоз ($5,71 \pm 1,39$ проти $2,81 \pm 0,80$ %, $p=0,08$).

Вищевказані факти є ще одним підтвердженням того, що ПМЦ може розглядатися як важливий клінічний маркер наявності гінекологічної патології ще на догоспітальному етапі.

З проблемою безплідності до КЗ КОР «КОЦОЗМіД» звернулося $6,22 \pm 0,91$ % пацієток, в т.ч. первинна безплідність була відмічена у $4,10 \pm 0,75$ % випадків, вторинна – у $2,12 \pm 0,54$ %. Сальпінгіти зустрічалися з частотою $37,91 \pm 1,82$ %, ендометріоз – $0,28 \pm 0,20$ %.

На запальні захворювання ОМТ (хронічний сальпінгіт/оофорит,

хронічний метрит та цервіцит) хворіла кожна друга жінка, що звернулась до КЗ КОР «КОЦОЗМіД» ($51,79 \pm 1,88$ %).

У жінок, які мали запальний процес, частіше проводились гінекологічні операції: – втручання з приводу штучного чи самовільного аборту, позаматкової вагітності та інші операції ($43,41 \pm 2,60$ проти $29,45 \pm 2,46$ %, $p < 0,001$); – штучний аборт в анамнезі ($24,18 \pm 2,24$ проти $16,33 \pm 2,00$ %, $p = 0,01$).

Серед інших гінекологічних захворювань зустрічався СПКЯ – у $2,20 \pm 0,77$ % жінок проти $8,45 \pm 1,50$ % жінок ($p < 0,001$), який частіше траплявся у віковій групі 19–34 років – у $2,15 \pm 0,95$ % жінок проти $13,02 \pm 2,43$ % жінок ($p < 0,001$); дисплазія шийки матки – у $19,78 \pm 2,09$ % жінок проти $4,66 \pm 1,14$ % жінок ($p < 0,001$).

Перенесені екстрагенітальні захворювання: найчастіше жінки із запальним процесом ОМТ хворіли на хронічні захворювання органів травлення – хронічний холецистит, панкреатит, гастрит та жовчнокам'яна хвороба ($17,31 \pm 1,98$ % проти $9,62 \pm 1,59$ %, $p < 0,01$); хронічні хвороби сечостатевої системи – хронічний пієлонефрит та хронічний цистит ($7,14 \pm 1,35$ % проти $3,21 \pm 0,95$ %, $p = 0,03$). Щодо хронічного тонзиліту, то хоча статистичної різниці і не було встановлено, але показано тенденцію ($p = 0,15$) до більшої його частки серед жінок із запальними процесами ОМТ ($5,77 \pm 1,22$ % проти $3,21 \pm 0,95$ %).

Якщо, як вже вказували вище, запальні процеси ОМТ зустрічалися у кожній другій пацієнтки КЗ КОР «КОЦОЗМіД» ($51,79 \pm 1,88$ %), то хронічний тонзиліт, хронічні хвороби сечостатевої системи та органів травлення зустрічалися у кожній п'ятій жінки ($20,08 \pm 1,51$ %), а поєднання цих хвороб з запальними процесами ОМТ – у кожній сьомій ($13,58 \pm 1,29$ %), без статистичної різниці між жінками різних вікових груп.

Серед жінок у яких діагностовано хронічний тонзиліт, хронічні хвороби сечостатевої системи та органів травлення, запальні процеси ОМТ спостерігались у двох третинах випадків ($67,61 \pm 3,93$ %) на відміну від тих жінок, у яких не було виявлено екстрагенітальних хвороб запального генезу ($47,79 \pm 2,10$ %, $p < 0,0001$).

Отримані результати ще раз підтверджують, що наявність в організмі

Таблиця 3.6

Показники гінекологічної та соматичної патології серед жінок Київської області залежно від наявності або відсутності запального процесу ОМТ, %

Патологія	Вік, роки					
	Усі жінки		19–34		35–49	
	Запальний процес		Запальний процес		Запальний процес	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
Синдром полікістозних яєчників	2,20±0,77	8,45±1,50	2,15±0,95	13,02±2,43	2,29±1,31	2,65±1,31
Дисплазія шийки матки	19,78±2,09	4,66±1,14	17,60±2,49	0,52±0,52	23,66±3,71	9,93±2,43
Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз	7,14±1,35	5,54±1,24	4,72±1,39	5,73±1,68	11,45±2,78	5,30±1,82
Штучний аборт	24,18±2,24	16,33±2,00	12,45±2,16	7,81±1,94	45,04±4,35	27,15±3,62
Самовільний аборт	8,52±1,46	6,12±1,29	6,87±1,66	4,17±1,44	11,45±2,78	8,61±2,28
Позаматкова вагітність	2,75±0,86	1,17±0,58	3,00±1,12	0,00±0,00	2,29±1,31	2,65±1,31
Інші гінекологічні операції	7,97±1,42	5,83±1,27	7,73±1,75	4,69±1,53	8,40±2,42	7,28±2,11
Штучний, самовільний аборти, позаматкова вагітність та ін. операції	43,41±2,60	29,45±2,46	30,04±3,00	16,67±2,69	67,18±4,10	45,70±4,05
Хронічні хвороби органів травлення	17,31±1,98	9,62±1,59	14,16±2,28	3,13±1,26	22,90±3,67	17,88±3,12
Хронічні хвороби сечостатевої системи	7,14±1,35	3,21±0,95	6,01±1,56	4,69±1,53	9,16±2,52	1,32±0,93
Хронічний тонзиліт	5,77±1,22	3,21±0,95	6,87±1,66	5,21±1,60	3,82±1,67	0,66±0,66
Виразкова хвороба 12–палої кишки	1,10±0,55	0,58±0,41	0,00±0,00	0,52±0,52	3,05±1,50	0,66±0,66
Ревматоїдний артрит	1,10±0,55	0,58±0,41	1,29±0,74	1,04±0,73	0,76±0,76	0,00±0,00
Бронхіальна астма	0,82±0,47	0,58±0,41	0,43±0,43	0,52±0,52	1,53±1,07	0,66±0,66
Цукровий діабет	1,92±0,72	2,62±0,86	2,15±0,95	2,60±1,15	1,53±1,07	2,65±1,31
Гіпертонічна хвороба	1,37±0,61	4,37±1,10	0,00±0,00	0,52±0,52	3,82±1,67	9,27±2,36
Ішемічна хвороба серця	0,27±0,27	1,46±0,65	0,00±0,00	0,00±0,00	0,76±0,76	3,31±1,46
Разом мультифакторна патологія	6,59±	10,20±	3,86±	5,21±	11,45±	16,56±
Хвороби щитоподібної залози	5,77±1,22	5,83±1,27	5,58±1,50	6,77±1,81	6,11±2,09	4,64±1,71

екстрагенітального вогнища інфекції може негативно відобразитися і на ОМТ. Такі жінки потребують більш детального обстеження лікаря акушера-гінеколога та суміжних спеціалістів.

На користь такого висновку свідчать також дані про відсутність статистичної різниці серед жінок при наявності запального процесу ОМТ та при його відсутності щодо деякої мультифакторної патології (виразкова хвороба 12-палої кишки, ревматоїдний артрит, бронхіальна астма, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця), хвороб щитоподібної залози (вузловий та дифузний зоб, рак щитоподібної залози) тощо (табл. 3.6).

Не можна залишати поза увагою і той факт, що Київська область відноситься до однієї з найбільш постраждалих в результаті аварії на ЧАЕС областей України.

Останнім часом все більше дослідників схиляються до думки, що реалізація онкологічного процесу значною мірою залежить від потенціалу так званих передракових станів, серед яких значна увага приділяється гіперпроліферативним процесам [145].

З огляду на це нами проведено дослідження частоти гіперпроліферативної патології в залежності від його проживання на території радіоактивного забруднення серед жінок-мешканок України [7]. В якості радіоактивно забруднених розглядалися Київська, а також Рівненська та Житомирська області [144].

За даними відомчої статистичної звітності МОЗ України проведено аналіз частоти РТМ серед жінок радіоактивно забруднених областей, який показав підвищення порівняно з Україною в цілому ($0,14 \pm 0,01$ на 1000 жінок працездатного віку за період 2014–2017 рр.) у Київській ($0,17 \pm 0,01$ ‰, $p < 0,01$) та Житомирській ($0,17 \pm 0,01$ ‰, $p < 0,01$) областях. Частота РТМ у Рівненській області не відрізнялась від загальноукраїнської ($0,12 \pm 0,01$ ‰) (табл. 3.7).

Як і у випадку з частотою РТМ, найнижча поширеність (в т.ч. і захворюваність) ПМЦ виявлена серед жінок Рівненської області ($10,41 \pm 0,10$ та $6,85 \pm 0,08$ ‰, відповідно), тоді як показник у Житомирській області перевищує його вдвічі ($24,78 \pm 0,15$ та $11,16 \pm 0,10$ ‰, відповідно).

Частота порушень менструального циклу та раку тіла матки серед жінок окремих областей України, 2014–2017 рр.

Територія	Патологія		
	ПМЦ*		РТМ**
	Поширеність	Захворюваність	
Житомирська обл.	24,78±0,15 [#]	11,16±0,10 [#]	0,16±0,01 [#]
Київська обл.	14,48±0,09 [#]	10,10±0,08 [#]	0,17±0,01 [#]
Рівненська обл.	10,41±0,10 [#]	6,85±0,08 [#]	0,12±0,01
Україна	16,59±0,02	10,78±0,02	0,14±0,01

Примітки:

* – на 1000 жінок фертильного віку;

** – на 1000 жінок працездатного віку;

[#] – різниця із загальнодержавними показниками при $p < 0,01$.

Показники поширеності та захворюваності на ПМЦ у Київській області, як і випадку з Рівненською, статистично відрізняються у сторону зменшення від таких по Україні.

Якщо порівняти між собою показники на території радіоактивно забруднених в результаті аварії на ЧАЕС населених пунктів з такими на радіоактивно чистих територіях Київської області, то за даними КЗ КОР «КОЦОЗМіД» вони не відрізнялися (389,57±27,01 проти 405,99±25,63 ‰, $p=0,72$).

В окрему групу виділили жінок 1970–1987 рр. народження – тобто тих, хто на момент аварії був на етапі внутрішньоутробного розвитку або знаходився у дитячому та підлітковому віці. Серед них (а це половина з усієї групи дослідження) різниці у частоті ПМЦ також не відмічалось (319,02±36,51 проти 340,66±35,13 ‰, $p=0,75$).

Частота неатипової ГПЕ (НГЕ, ПЕ та поєднання обох патологій) у жінок віком 18–49 років, які проживали на забрудненій території, не відрізнялось від показника на радіоактивно чистих територій (67,48±13,89 проти 59,95±12,39 ‰; 46,01±11,60 проти 57,22±12,12 ‰ та 15,34±6,81 проти 10,90±5,42 ‰ відповідно) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Частота НГЕ та ПЕ серед жінок Київської області залежно від проживання на радіоактивно забрудненій чи чистій територіях, 2014–2017 рр., %

Групи жінок	Проживання на радіоактивно забрудненій території		Різниця, р
	Ні	Так	
НГЕ			
18–49 років	59,95±12,39	67,48±13,89	0,80
1970–1987 рр. народження	32,97±13,24	24,54±12,12	0,88
ПЕ			
18–49 років	57,22±12,12	46,01±11,60	0,62
1970–1987 рр. народження	60,44±17,66	61,35±18,80	0,85
НГЕ+ПЕ			
18–49 років	10,90±5,42	15,34±6,81	0,86
1970–1987 рр. народження	5,49±5,48	6,13±6,12	0,52

Аналогічна ситуація спостерігалась і серед жінок 1970–1987 рр. народження 24,54±12,12 проти 32,97±13,24 %; 61,35±18,80 проти 60,44±17,66 % та 6,13±6,12 проти 5,49±5,48 % відповідно).

Різниці у частоті ПМЦ, НГЕ та ПЕ у поєднанні серед жінок Київської області в залежності від проживання на радіоактивно забрудненій чи чистій територіях не виявлено (табл. 3.9), крім частоти НГЕ в поєднанні з ПМЦ у жінок 1970–1987 рр. народження, що можна розцінювати як статистичну похибку.

Таким чином, ВР виникнення гінекологічних захворювань серед жінок Київської області у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. показав підвищений ВР поширеності безплідності та захворюваності на уrogenітальний мікоплазмоз та хламідійну інфекцію.

Оцінка ВР виникнення гінекологічної патології в області показує, що потребує покращання діагностики безплідності та ендометріозу, а також профілактика та лікування сальпінгітів і раку тіла матки.

Таблиця 3.9

Частота ПМЦ, НГЕ та ПЕ серед жінок Київської області залежно від проживання на радіоактивно забрудненій чи чистій територіях, 2014–2017 рр.

Групи жінок	Проживання на радіоактивно забрудненій території		Різниця, р
	Ні	Так	
ПМЦ + НГЕ			
18–49 років	38,15±10,00	24,54±8,57	0,42
1970–1987 рр. народження	32,97±13,24	0,00	0,05
ПМЦ + ПЕ			
18–49 років	29,97±8,90	18,40±7,44	0,46
1970–1987 рр. народження	27,47±12,12	30,67±13,51	0,88
ПМЦ + НГЕ + ПЕ			
18–49 років	2,72±2,72	15,34±6,81	0,17
1970–1987 рр. народження	5,49±5,48	0,00	0,96

Серед жінок з ПМЦ порівняно з тими, у кого МЦ був у межах норми, частіше реєструвалися аденоміоз (5,71 % проти 2,81 %, $p=0,08$) та неатипова ГПЕ (10,84 % проти 3,09 %, $p=0,002$), в т.ч. окремо НГЕ та ПЕ, особливо серед жінок молодого віку. Так, в три рази більше реєструвалась НГЕ (6,63 проти 2,32 %, $p=0,05$) та в чотири рази – ПЕ (4,82 проти 1,16 %, $p<0,05$), це підтверджує факт того, що ПМЦ може розглядатися як важливий клінічний маркер.

Встановлено, що у жінок за наявності запального процесу ОМТ, частіше зустрічалися штучний аборт в анамнезі (24,18 проти 16,33 %, $p=0,01$), дисплазія шийки матки (19,78 проти 4,66 %, $p<0,001$), хронічні хвороби сечостатевої системи (7,14 проти 3,21 %, $p=0,03$) та хронічні захворювання органів травлення (17,31 проти 9,62 %, $p=0,004$), ніж у обстежених без ознак запального процесу, що свідчить про патогенетичну роль запального фактора у розвитку гінекологічної патології.

Не виявлено різниці у частоті ПМЦ, НГЕ та ПЕ як окремо, так і у поєднанні, серед жінок, які проживали на радіоактивно забрудненій в результаті аварії на ЧАЕС та чистій територіях.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами даного розділу:

1. Антипкін ЮГ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ, Линчак ОВ. Репродуктивне здоров'я жінок-мешканок радіоактивно забруднених територій України (2007-2017 рр.). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019;(24):284-295.
2. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі – і в Україні - у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;81(3):77-83.
3. Horban NE., Dzys NP., Lynchak OV., Pokanevych TM. Features of gynecological pathology in women of reproductive age from Kiev region. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2019;(34):62-7.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

4.1. Ретроспективний аналіз гінекологічної патології та визначення факторів ризику розвитку неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія за даними відділення планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок (2010-2018 роки)

На початковому етапі проведений ретроспективний аналіз клінічних діагнозів у 2904 жінок репродуктивного віку, які мали стаціонарне хірургічне лікування у відділенні планування сім'ї та оперативної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.акад. О.М. Лук'янової НАМН України» протягом 2010–2018 років, серед яких гістологічно верифікована неатипова ГПЕ в середньому у $73,9 \pm 1,4$ % ($65,7$ – $77,4$ %) випадків. Розподіл по роках вказує на стабільні показники протягом 9 років (рис. 4.1), що підтверджує актуальність обраного напрямку дослідження. Аналіз вікової структури обстеженої когорти показав, що вік жінок коливався від 18 до 49 років, в середньому складаючи 35 років. Найчастіше неатипова ГПЕ верифікована у жінок активного репродуктивного віку – від 26 до 40 років (у $68,97 \pm 1,07$ % обстежених) з максимумом у 31-35 років ($26,41 \pm 1,02$ %).

Згідно дизайну наукового дослідження проведений аналіз особливостей морфологічної картини ендометріальної тканини у жінок фертильного віку з неатиповою ГПЕ та показників їх репродуктивного здоров'я (910 обстежених). За результатами патогістологічних заключень, усі обстежені були розподілені на групи в залежності від виявленої неатипової ГПЕ: I група – жінки з НГЕ (n=89), що склало 9,78 %; II група – жінки з ПЕ (n=705), що склало 77,47 %; III група – жінки з поєднанням НГЕ з ПЕ (n=116), що склало 12,75 %.

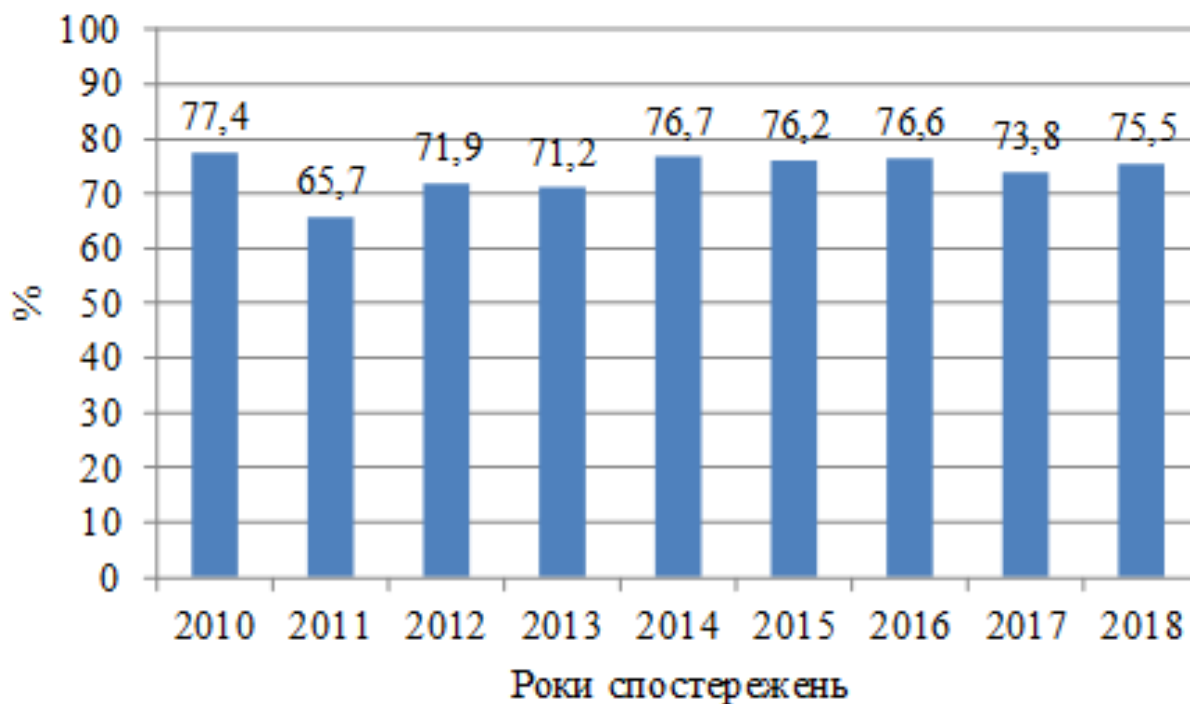


Рисунок 4.1. Частота неатипової ГПЕ серед жінок репродуктивного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні, 2010–2018 рр., %.

Середній вік жінок становив: I групи – $35,28 \pm 0,80$ років, II групи – $35,01 \pm 0,25$ років, III групи – $35,43 \pm 0,62$ років, що не виявило статистичної відмінності у групах дослідження ($p=0,81$ за критерієм Крускала-Уолліса) і дало змогу проводити співставлення даних та наступний аналіз.

Основні патогістологічні ознаки (окрім НГЕ та ПЕ), які відображали морфологічну характеристику тканини ендометрія: хронічний ендометрит (ХЕ), ділянки фіброзно-м'язової тканини, несинхронна трансформація ендометрія, фіброз строми, гіпоплазія слизової оболонки [467].

Виявлено, що найчастішою ознакою серед усіх груп обстежених виявився хронічний запальний процес (ХЕ та/або вогнищевий фіброз строми), верифікований у $56,50 \pm 1,87$ % жінок із ПЕ, у $38,20 \pm 5,15$ % серед обстежених з НГЕ та у $38,80 \pm 4,52$ % осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ (відмінність статистично значуща, $p < 0,001$), при цьому у групі обстежених із ПЕ хронічний запальний процес був виявлений частіше, ніж у групах жінок, які мали ознаки НГЕ

($p < 0,05$). При порівнянні між собою групи з НГЕ та групи, де НГЕ була поєднана з ПЕ статистично значущої відмінності не виявлено ($p > 0,05$).

Вищевказані дані характеризують зміни тканини ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ, які не мали клінічних ознак запального процесу ОМТ та наявності ІПСШ на момент проведення хірургічного лікування, де верифіковано ХЕ більше ніж у половини пацієток з ПЕ та у кожної третьої жінки з наявністю НГЕ чи при їх поєднанні, що вказує на одну із провідних етіологічних ролей у виникненні даної патології – хронічного субклінічного запального процесу без об'єктивних ознак.

Отримані дані співпадають із сучасними мікробіологічними дослідженнями в яких встановлено кореляційний зв'язок між ПЕ та ХЕ, який виникає на тлі доведених високих рівнів бактеріального обсіменіння статевих шляхів. Існує думка, що саме таке підґрунття може бути однією з причин надмірного росту тканини ендометрія за рахунок тривалої стимуляції біологічними факторами запалення [14; 49; 345; 441].

Слід зазначити, що в літературі існує небагато джерел, де описаний зв'язок бактерій та наявності ПЕ, що обумовлює необхідність проведення більш глибоких досліджень щодо бактеріально-вірусної характеристики біологічних середовищ у жінок з неатиповою ГПЕ [342; 368; 389].

Наявність ділянок фіброзно-м'язової тканини визначалась у всіх групах обстежених: у $23,26 \pm 1,59$ % осіб з ПЕ, у $17,98 \pm 4,07$ % жінок з НГЕ та у $17,24 \pm 3,51$ % обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ, відзначаючись однорідністю між групами, без статистично значимої відмінності ($p = 0,220$).

Наведені дані вказують, що приблизно у кожній п'ятій жінки із неатиповою ГПЕ (за даними УЗД) в репродуктивному віці можлива наявність субмукозної міоми матки, яку іноді важко візуально диференціювати від інших видів ГПЕ, що може бути причиною невдалих результатів консервативного ведення жінок та наявності більш виражених клінічних проявів захворювання.

Явище несинхронної трансформації ендометрія, що відображає неадекватність однорідної циклічної зміни тканини ендометрія було

гістологічно верифіковане частіше у жінок з ПЕ ($13,19 \pm 1,27$ %) порівняно з групою осіб з НГЕ ($2,25 \pm 1,57$ %), $p=0,004$. У обстежених при поєднанні НГЕ з ПЕ несинхронна трансформація зустрічалась з частотою $7,76 \pm 2,48$ %.

Проведений аналіз частоти найбільш розповсюджених захворювань статеві системи у жінок з неатиповою ГПЕ (безплідність, хронічний сальпінгіт, спайковий процес ОМТ, лейоміома матки, аденоміоз) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частота найбільш розповсюджених клінічних діагнозів у жінок з неатиповою ГПЕ, абс. ($\% \pm m\%$)

Клінічний діагноз		Частота прояву, абс. ($\% \pm m\%$)		
		I група (НГЕ, n=89)	II група (ПЕ, n=705)	III група (НГЕ+ПЕ, n=116)
Безплідність	Б1	24 ($26,97 \pm 4,70$)	191 ($27,09 \pm 1,67$)	38 ($32,76 \pm 4,36$)
	Б2	12 ($13,48 \pm 3,62$)	123 ($17,45 \pm 1,43$)	18 ($15,52 \pm 3,36$)
Хронічний сальпінгіт		40 ($44,94 \pm 5,27$)	353 ($50,07 \pm 1,88$)	58 ($50,0 \pm 4,64$)
Спайковий процес органів малого таза		20 ($22,47 \pm 4,42$)	202 ($28,65 \pm 1,70$)	28 ($24,14 \pm 3,97$)
Лейоміома матки		36 ($40,45 \pm 5,20$)	212 ($30,07 \pm 1,73$)	34 ($29,31 \pm 4,23$)
Аденоміоз		27 ($30,34 \pm 4,87$)	256 ($36,31 \pm 1,81$)	44 ($37,93 \pm 4,51$)

Однією з найбільш актуальних проблем серед 910 обстежених, яка виявлялась майже у половини була наявність безплідності (у $44,54 \pm 1,87$ % жінок із ПЕ, у $40,45 \pm 5,20$ % осіб з НГЕ та у $48,28 \pm 4,64$ % обстежених із поєднанням НГЕ з ПЕ, відповідно), що не мало статистично значимих відмінностей по групам ($p=0,626$), навіть, при видовому аналізі.

Серед обстежених з НГЕ частота первинної безплідності (Б-1) склала

26,97±4,70 %, вторинної безплідності (Б-2) – 13,48±3,62 % випадків; у осіб з ПЕ Б-1 відзначена у 27,09±1,67 %, Б-2 – у 17,45±1,43 % жінок; у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ Б-1 становила 32,76±4,36 %, Б-2 – 15,52±3,36 % випадків. Хронічний сальпінгіт діагностований у кожної другої обстеженої жінки (44,94±5,27, 50,07±1,88 та 50,00±4,64 % відповідно в I, II та III групах).

Зважаючи на високу частоту безплідності та хронічного запального процесу ОМТ, наступним етапом став аналіз показників трубно-перитонеального фактора – наявності спайкового процесу ОМТ, який виявлявся майже у кожної четвертої жінки без відмінностей між групами – 22,47±4,42, 28,65±1,70 та 24,14±3,97 %, відповідно, в I, II та III групах.

Враховуючи пріоритетний напрямок роботи – неатипова ГПЕ, важливою стала оцінка гіперпроліферативних змін міометрія у обстежених жінок.

Так, згідно даних ультразвукового дослідження, лейоміома матки була діагностована у 30–40 % жінок із неатиповою ГПЕ – майже в кожній третій жінки без статистично достовірної різниці між групами (40,45±5,20, 30,07±1,73 та 29,31±4,23 % відповідно в I, II та III групах).

Аналогічними виявилися показники щодо наявності аденоміозу у обстежених – майже у кожній третій жінки неатипова ГПЕ поєднувалася з аденоміозом (30,34±4,87, 36,31±1,81 та 37,93±4,51 % відповідно в I, II та III групах).

Ультразвукове дослідження стану яєчників у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ виявило наявність функціональних кіст (ендометріюїдну кісту, кісту жовтого тіла, фолікулярну кісту), параоваріальні кістозні утворення, полікістозну будову яєчника (табл. 4.2).

Серед групи жінок з ПЕ ці показники склали, відповідно за нозологіями: ендометріюїдні кісти – 5,39±0,85 %, параоваріальні кістозні утворення – 2,70±0,61 %, кісти жовтого тіла – 0,57±0,28 %, фолікулярні кісти – 0,43±0,25 % випадків, відповідно.

У осіб з НГЕ встановлений розподіл: фолікулярні кісти – 5,62±2,44 %,

параоваріальні кістозні утворення – $4,49 \pm 2,20$ %, ендометріюїдні кісти – $2,25 \pm 1,57$ %, кісти жовтого тіла – $1,12 \pm 1,12$ % випадків.

Таблиця 4.2

Стан яєчників у жінок з неатиповою ГПЕ, абс. ($\% \pm m\%$)

Показник	Частота прояву, абс. ($\% \pm m\%$)		
	I група (НГЕ, n=89)	II група (ПЕ, n=705)	III група (НГЕ+ПЕ, n=116)
Параоваріальні кістозні утворення	4 ($4,49 \pm 2,20$)	19 ($2,70 \pm 0,61$)	3 ($2,59 \pm 1,47$)
Ендометріюїдна кіста	2 ($2,25 \pm 1,57$)	38 ($5,39 \pm 0,85$)	8 ($6,90 \pm 2,35$)
Кіста жовтого тіла	1 ($1,12 \pm 1,12$)	4 ($0,57 \pm 0,28$)	1 ($0,86 \pm 0,86$)
Фолікулярна кіста	5 ($5,62 \pm 2,44$)*	3 ($0,43 \pm 0,25$)	2 ($1,72 \pm 1,21$)
Полікістозна будова яєчників	11 ($12,36 \pm 3,49$)*	47 ($6,67 \pm 0,94$)	15 ($12,93 \pm 3,12$)*

Примітка: * – відмінність від групи II статистично значуща ($p < 0,05$).

У жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ виявлено: ендометріюїдні кісти – $6,90 \pm 2,35$ %, параоваріальні кістозні утворення – $2,59 \pm 1,47$ %, кісти жовтого тіла – $0,86 \pm 0,86$ %, фолікулярні кісти – $1,72 \pm 1,21$ % випадків. Відмінність виявлена лише для фолікулярних кіст яєчників (I та II група жінок), $p < 0,001$.

Полікістозна будова яєчників виявлялась із однаковою частотою у жінок як з НГЕ, так і з поєднанням НГЕ з ПЕ ($12,36 \pm 3,49$ та $12,93 \pm 3,12$ %, відповідно), що було в два рази частіше, ніж у жінок з ПЕ ($6,67 \pm 0,94$ % при $p = 0,08$ та $0,03$ при порівнянні відповідно з I та III групою). Діагностика відбувалась відповідно до критеріїв Роттердамського консенсусу [176; 425].

Відомо, що найбільш частим клінічним проявом наявності ГПЕ є скарги жінок на ПМЦ [68; 250; 298], які частіше зустрічались у обстежених з НГЕ та поєднанням НГЕ з ПЕ (кожна третя жінка – $30,34 \pm 4,87$ та $30,17 \pm 4,26$ %, відповідно) порівняно з представницями групи ПЕ (кожна п'ята жінка –

18,44±1,46 % при $p<0,01$ та $p=0,01$ при порівнянні з I та III групою).

Підсумовуючи блок досліджень, що викладений вище, можна зазначити наступне: неатипова ГПЕ займає одне з провідних місць в структурі патології ендометрія серед жінок репродуктивного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні, складаючи більше половини випадків – 73,9±1,4 %.

Встановлено, що ПЕ супроводжуються морфологічними особливостями, характерними для хронічного запального процесу ендометрія у 56,5 % випадках (відмінність статистично значуща, $p<0,05$) в порівнянні з НГЕ – 38,2 % випадків, що доводить тригерну роль наявності персистуючого запалення в тканині ендометрія у виникненні неатипової ГПЕ.

Безплідність у жінок з неатиповою ГПЕ на тлі хронічного сальпінгіту виявлена майже в половині випадків: 44,50±13,68 % – серед осіб із ПЕ, 40,50±33,10 % – серед жінок з НГЕ та 48,30±17,89 % усеред осіб із поєднанням НГЕ з ПЕ.

Характерною ознакою гіперпроліферативної патології жіночих статевих органів було поєднання такої патології у міо- та ендометрії: так, НГЕ поєднувалась у 40,45±5,20 % жінок із лейоміомою матки та у 30,34±4,87 % осіб із аденоміозом. Аналогічні поєднання характерні і для обстежених із ПЕ: із лейоміомою матки – у 30,07±1,73 % жінок, із аденоміозом – у 36,31±1,81 % випадків. Отримані дані дещо відрізняються від показників інших вчених щодо такого поєднання (при поєднанні з аденоміозом частота гіперплазій ендометрія сягає 80 % випадків [156; 248], з лейоміомою – цей показник визначається на рівні 76 % [22]).

Стан менструальної функції у жінок з неатиповою ГПЕ характеризувався ПМЦ у кожній третій особі за наявності НГЕ (30,34±4,87 %) чи при поєднанні її з ПЕ (30,17±4,26 %), що свідчить про доцільність проведення обов'язкового УЗД ОМТ таким жінкам ще на етапі амбулаторного звернення.

Вищенаведені дані однозначно вказують на актуальність проблеми ГПЕ, як однієї з основних в сучасній гінекології і має вирішуватись комплексно та патогенетично обгрунтовано, залишаючись також і медико-соціальною проблемою, вирішувати яку необхідно із залученням фундаментальних медико-

біологічних досліджень, що і обґрунтувало подальшу тактику наукової роботи.

Згідно дизайну дисертаційної роботи, наступним етапом було вивчення факторів ризику розвитку неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку для удосконалення підходів до тактики ведення таких пацієнток та можливого прогнозування виникнення у них подібних станів.

Для проведення аналізу факторів, пов'язаних з ризиком розвитку ПЕ та НГЕ використаний метод побудови та аналізу багатфакторних моделей логістичної регресії.

Аналіз проводився для всіх груп жінок з урахуванням 6 факторних ознак (ознака, доступна до аналізу у всій когорті або ж така, що найчастіше зустрічається), виявлених при первинному розрахунку: вік жінки, наявність ХЕ (фіброзу строми), хронічного сальпінгіту, спайкового процесу ОМТ, лейоміоми і аденоміозу.

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,61$ (95 % при ДІ 0,58–0,64), статистично значуща ($p < 0,001$) більше 0,5, що є свідченням наявності зв'язку між показниками ХЕ та лейоміома і ризиком розвитку ПЕ (рис. 4.2).

Розрахунок значення коефіцієнтів двофакторної логістичної моделі регресії свідчить про те, що незалежним прогностичним фактором ризику виникнення ПЕ серед гінекологічної патології встановлено наявність ХЕ ($0,61 \pm 0,20$, ВШ=1,8 при 95 ДІ 1,3–2,8 при $p=0,002$). Також в результаті багатфакторного аналізу встановлена тенденція до зменшення ($p=0,06$) ризику розвитку ПЕ за наявності лейоміоми матки – значення коефіцієнтів моделі ($-0,43 \pm 0,23$), ВШ = 0,65 при ДІ 0,41–1,02 (Constant= $2,1 \pm 0,2$).

Найбільш високий показник ризику розрахований при наявності ХЕ в поєднанні з фіброзом строми (шанси на виникнення ПЕ у таких жінок збільшуються в 2 рази в порівнянні з наявністю тільки ознак ХЕ, відповідно).

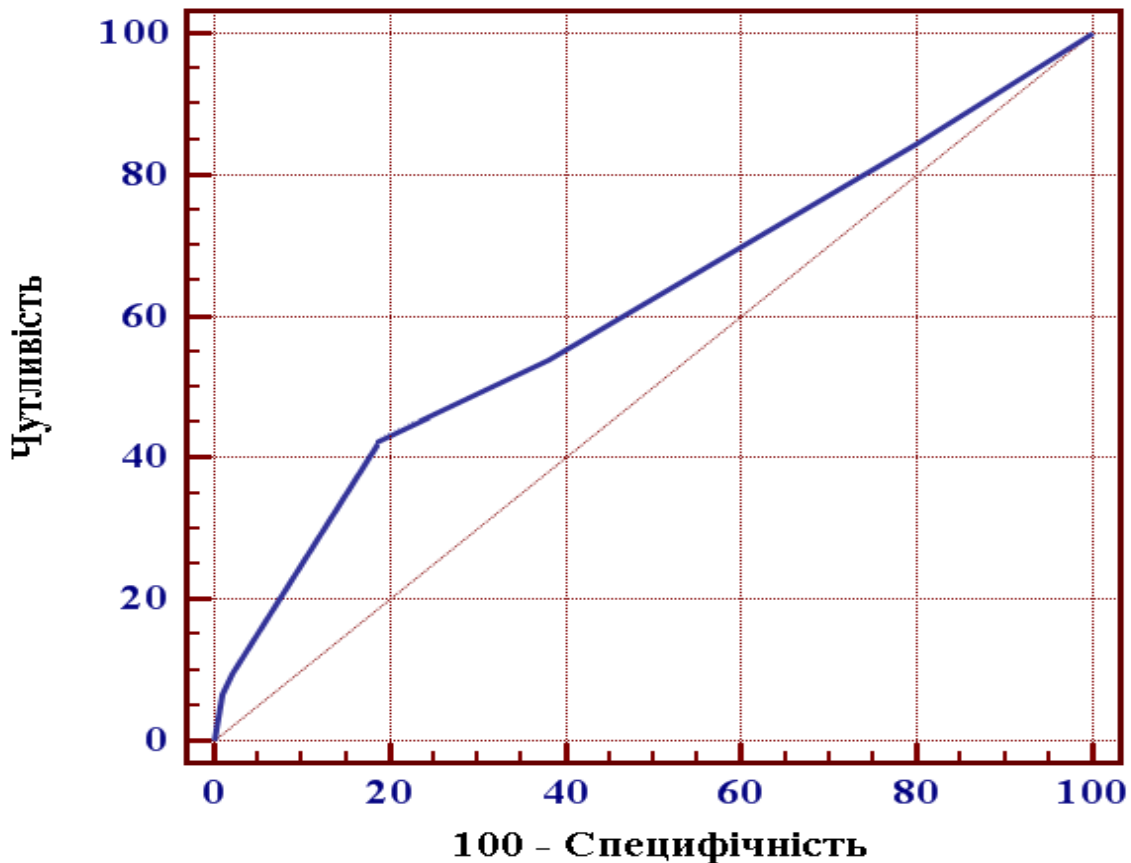


Рисунок 4.2. Крива операційних характеристик двохфакторної логістичної моделі прогнозування ризику розвитку ПЕ.

Примітка: критичний поріг ($>0,9035$), чутливість (42,6 %), специфічність (80,9 %) моделі при обраному порозі.

Дані, отримані в ході дослідження, відображають одну з концептуальних основ сучасної теорії багатофакторності в етіології ПЕ. Масштабний систематичний напівкількісний огляд 1067 досліджень, встановив наявність 58 чинників, що впливають на ризик виникнення ПЕ, серед яких одне з провідних місць займає запальний процес слизової оболонки матки [321].

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку НГЕ. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,60$ (95 % при ДІ 0,57–0,63), статистично значуща ($p<0,001$) більше 0,5, що є свідченням наявності прямого зв'язку таких показників: ХЕ і фіброз строми з ризиком розвитку НГЕ (рис. 4.3).

При аналізі пов'язаності даних звертає увагу негативний показник значення коефіцієнтів моделі, що вказує на факт того, що з більш низьким ризиком розвитку НГЕ пов'язана наявність ХЕ ($(-0,68\pm 0,17)$), ВШ=0,5 при ДІ

0,4 - 0,7, $p < 0,001$) та фіброзу строми ($(-0,53 \pm 0,23)$), $ВШ=0,6$ при ДІ 0,4–0,9, $p=0,02$). Значення коефіцієнтів моделі $Constant=(-0,89 \pm 0,10)$.

Вищеописані сполучення ознак частково підтвержені класичною теорією про основний етіологічний фактор в розвитку гіперплазії ендометрія – порушення гормонального гомеостазу (збільшення рівня естрогенів і недостатнього впливу прогестерону) при зміні чутливості ендометрія до дії гормональних стимулів [136; 246; 480].

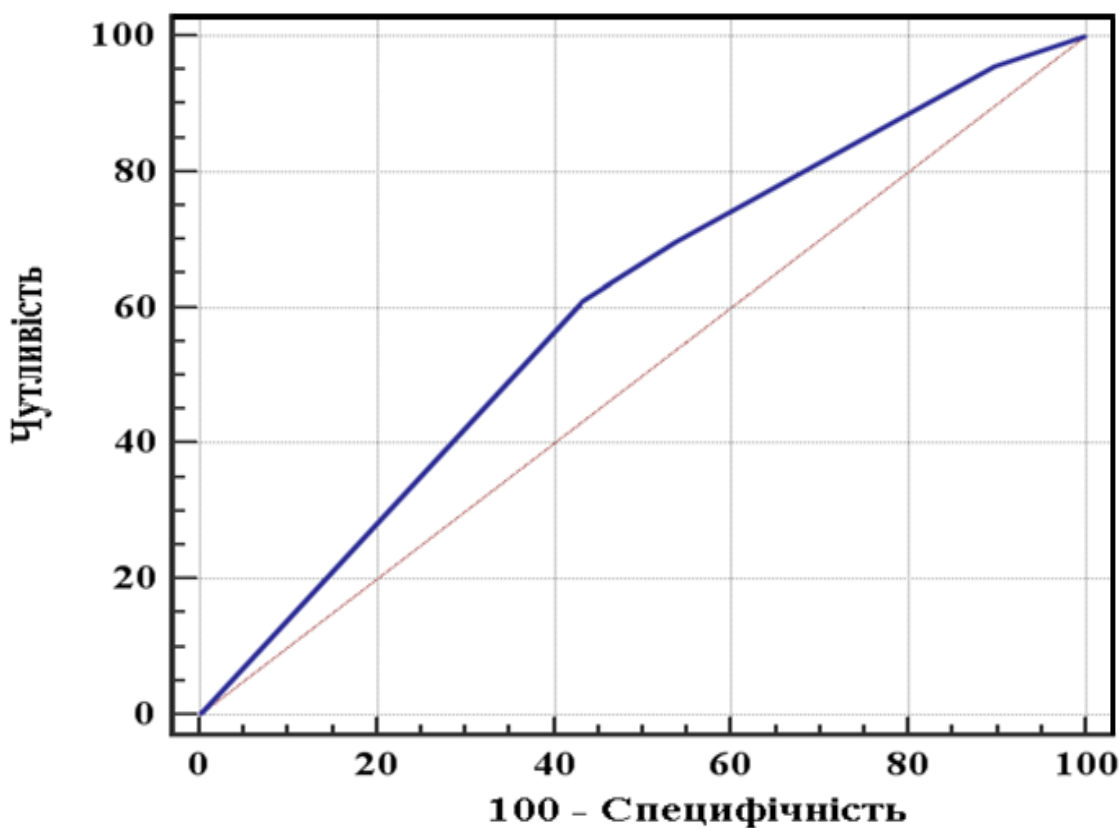


Рисунок 4.3. Крива операційних характеристик двохфакторної логістичної моделі прогнозування ризику виникнення НГЕ.

Примітка: критичний поріг ($>0,1947$), чутливість (61,5 %) та специфічність (56,5 %) моделі при обраному порозі.

Фактори, пов'язані з ризиком розвитку поєднання НГЕ з ПЕ. Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC=0,58$ (95 % ДІ 0,55–0,61), що статистично значимо ($p=0,003$) більше 0,5 і є свідченням наявності прямого зв'язку ХЕ з ризиком розвитку поєднання НГЕ з ПЕ (рис. 4.4).

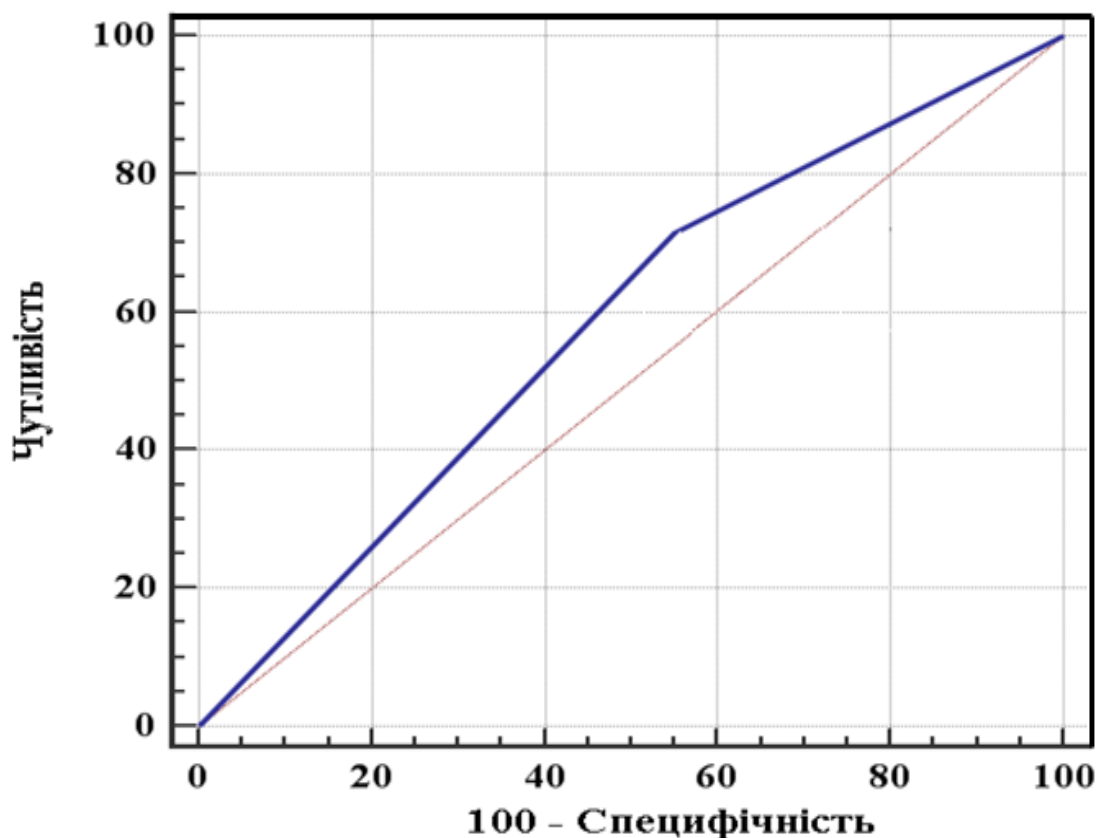


Рисунок 4.4. Крива операційних характеристик однофакторної логістичної моделі прогнозування ризику виникнення поєднання НГЕ з ПЕ.

Примітка: критичний поріг ($>0,0848$), чутливість (71,6 %) та специфічність (44,8 %) моделі при обраному порозі.

Результати аналізу вказують на те, що наявність ХЕ не є ($p=0,001$) чинником, що підвищує ризик розвитку поєднаної неатипової ГПЕ (НГЕ з ПЕ) – значення коефіцієнтів моделі ($-0,7 \pm 0,2$), ВШ=0,5 при ДІ 0,3-0,7), що є аналогічним висновком і для ризиків розвитку НГЕ. Constant= $(-1,7 \pm 0,1)$.

Вищенаведені взаємозв'язки вказують на те, що при поєднанні НГЕ з ПЕ також, як і при НГЕ, провідним патогенетичним механізмом може бути шлях надлишкової естрогенної стимуляції, що поєднується з недостатністю прогестерона – «unopposed» (той, що не відчуває протидії) [324; 364; 375], а ПЕ, що виникають на такому тлі – вогнищевими проявами НГЕ. Резюмуючи, можна вважати, що ПЕ є наслідком запалення. При поєднанні НГЕ з ПЕ одночасно відбувається ініціація запалення на тлі гормонального дисбалансу. За результатами аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії зроблено

ряд важливих наукових висновків, які викладені нижче.

Стратифіковані відносні фактори ризику розвитку неатипової ГПЕ. Встановлено, що наявність ХЕ є достовірним фактором, що збільшує ризик розвитку ПЕ ($p=0,002$) в репродуктивному віці. Так, ХЕ підвищує шанси на виникнення ПЕ в 1,8 разу (ВШ =1,8 при ДІ 1,3–2,8)); поєднання його з фіброзом строми збільшує ризик вдвічі – до 3,6 раза, відповідно.

Аналіз спряженості даних дозволив встановити, що при наявності ХЕ ($p<0,001$), буде знижений ризик розвитку НГЕ (ВШ=0,5 при ДІ 0,4–0,7)) в порівнянні з відсутністю ХЕ. Аналогічно спрямовані зміни ($p=0,02$) виникають і за наявності ознак фіброзу строми (ВШ=0,6 при ДІ 0,4–0,9)), який також пов'язаний з більш низьким ризиком виникнення НГЕ.

При побудові багатфакторної логістичної моделі виявлені ознаки, які не є спряженими зі зростанням ризику виникнення неатипової ГПЕ (ПЕ, НГЕ, поєднання НГЕ з ПЕ): вік жінки, наявність хронічного сальпінгіту, спайкового процесу ОМТ, аденоміозу, що важливо враховувати при індивідуальному розрахунку прогнозів при оцінці кожної клінічної ситуації.

Патогенетично обгрунтованою профілактикою розвитку неатипової ГПЕ є стратегія, спрямована на виявлення інфекційних агентів, усунення хронічного запального процесу і оцінку гормонального профілю для подальшої корекції.

4.2. Клінічна характеристика жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Згідно дизайну наукового дослідження, на наступному етапі критеріями виключення були: лейоміома матки, аденоміоз, кісти яєчників, полікістоз яєчників. Критеріями включення: неатипова ГПЕ (НГЕ, ПЕ або їх поєднання).

Основну групу склали 184 жінки репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, які були розділені на групи: I група – жінки з НГЕ ($n=60$); II група – жінки з ПЕ ($n=62$); III група – жінки з поєднанням НГЕ з ПЕ ($n=62$). Контрольну групу

склали 25 здорових жінок репродуктивного віку. Середній вік жінок основних груп становив: I групи – $34,90 \pm 0,90$ років, II групи – $33,00 \pm 0,72$ років, III групи – $33,98 \pm 0,78$ років, групи контролю – $33,84 \pm 1,48$ років, що не виявило статистично значущої відмінності у групах дослідження ($p=0,52$) і дало змогу проводити зіставлення даних та наступний аналіз.

ПМЦ було виявлено в кожній з обстежених груп [379], (рис. 4.5).

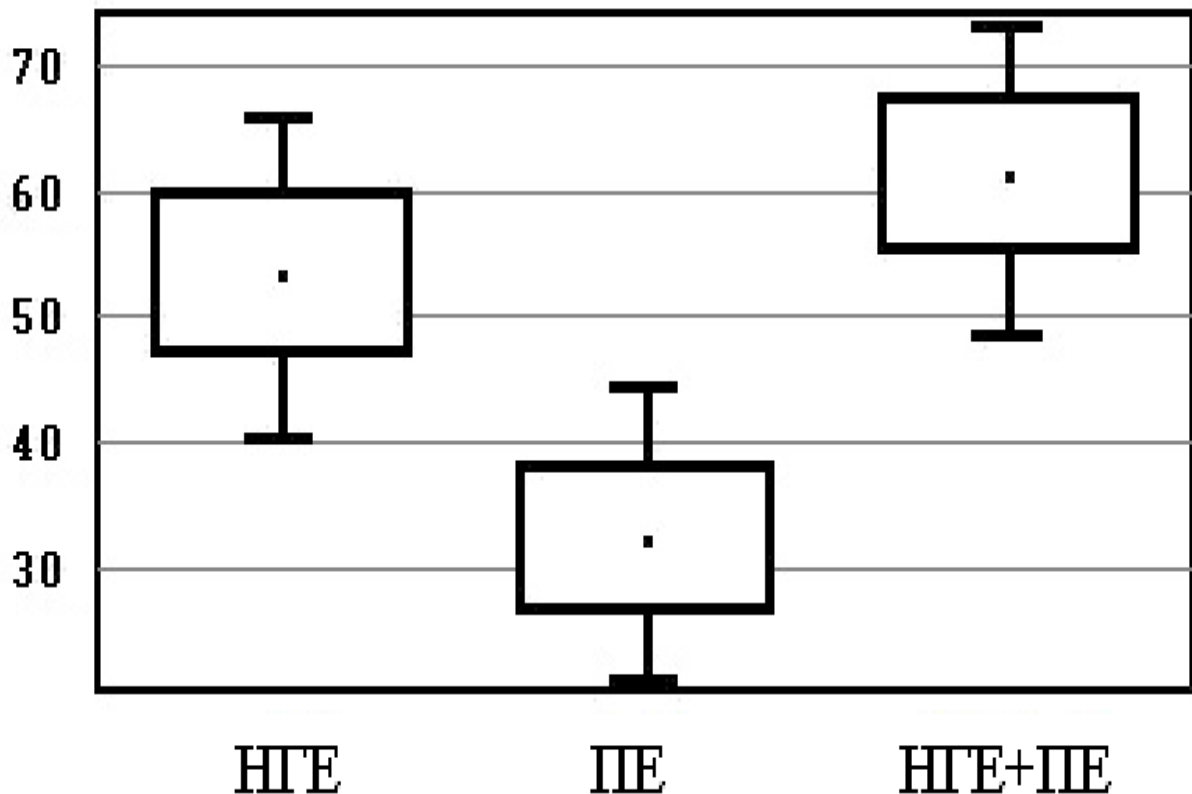


Рисунок 4.5. Множинні порівняння порушень менструальної функції у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, %.

Примітки: критерій χ^2 . Двостороння критична область. Змінні приймають 2 рівня значення. $\chi^2=11,15$, число ступенів вільності $k=2$.

Групи: HGE, PE – $\chi^2=4,77$. Відмінність не є значимою, $p=0,092$.

Групи: HGE, HGE+PE – $\chi^2=0,50$. Відмінність не є значимою, $p=0,780$.

Групи: PE, HGE+PE – $\chi^2=9,61$. Відмінність значима на рівні $p=0,008$.

Найвищими ці показники були у жінок з морфологічними ознаками HGE – в обстежених із HGE в 32 ($53,33 \pm 6,44$ %) випадках та у жінок із поєднанням HGE з PE – у 38 ($61,29 \pm 6,19$ %) випадків, у той самий час як у обстежених, які

мали верифіковані ПЕ, ПМЦ встановлено лише у третини – у 20 (32,26±5,94 %) випадках, що мало статистичну відмінність на рівні значущості $p=0,004$ та може розглядатись як один із важливих клінічних маркерів наявності неатипової ГПЕ навіть на догоспітальному етапі та за відсутності технічних можливостей проведення додаткових діагностичних методів [51].

Хронічний запальний процес ОМТ (сальпінгіти, оофорити) виявлявся з однаковою частотою – майже в половині випадків у осіб з НГЕ – у 32 (53,3 %) жінок, у 30 (48,4 %) обстежених з ПЕ та у 32 (51,6 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p=0,86$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота основних клінічних діагнозів у жінок з неатиповою ГПЕ, n (%)

Клінічний діагноз	Частота прояву, абс. (%)		
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)
Безплідність первинна	17 (28,33±5,82)	16 (25,81±5,56)	21 (33,87±6,01)
Безплідність вторинна	13 (21,67±5,32)	7 (11,29±4,02)	10 (16,13±4,67)
Хронічний сальпінгіт	32 (53,33±6,44)	30 (48,39±6,35)	32 (51,61±6,35)
Спайковий процес органів малого таза	17 (28,33±5,82)	17 (27,42±5,67)	13 (20,97±5,17)

Зміни репродуктивного здоров'я жінок із неатиповою ГПЕ проявлялись у вигляді безплідності у всіх групах обстежених. Так, Б-1 виявлялась майже у кожної третьої–четвертої жінки: у пацієнок з НГЕ Б-1 встановлювалась частіше, ніж Б-2 (28,33±5,82 проти 21,67±5,32 %, $p<0,01$). Серед жінок з ПЕ частота Б-1 була більш ніж у два рази вищою, ніж Б-2 (25,81±5,56 проти 11,29±4,02 %, $p=0,06$), аналогічно показникам серед жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ (33,87±6,01 проти 16,13±4,67 %, $p=0,04$), що не мало статистично значущих відмінностей між Б-1 та Б-2 і рівномірно розподілялось за групами [50].

Дослідження показало, що у кожної другої ($51,09 \pm 3,69$ %) жінки з неатиповою ГПЕ діагностувались хронічні сальпінгіти. Слід зазначити, що у жінок, які мали безплідність, сальпінгіт виявлявся у $79,76 \pm 4,38$ % випадків із розподілом: Б-1 – у $77,78 \pm 5,66$ % осіб, Б-2 – у $80,00 \pm 7,30$ % жінок. Найчастіше сальпінгіти визначались у жінок при поєднанні Б-1 з ПЕ ($93,75$ %), Б-2 з НГЕ ($92,31$ %) та Б-2 з поєднанням НГЕ з ПЕ ($90,0$ %), найрідше – у обстежених з Б-2 та ПЕ ($42,86$ %). Серед жінок, які не мали скарг на безплідність, лише у $28,00 \pm 4,49$ % відмічався сальпінгіт

У кожної четвертої ($25,54 \pm 3,22$ %) жінки з неатиповою ГПЕ діагностувався спайковий процес ОМТ: верифікований у 17 пацієток I та II груп обстежених ($28,33 \pm 5,82$ % та $27,42 \pm 5,67$ %, відповідно) (що співпало з показником Б-1 у таких жінок) та у 13 ($20,97 \pm 5,17$ %) осіб III групи ($p=0,59$). Виявлено, що найменша частка жінок зі спайковим процесом ОМТ була серед тих, хто не мав діагнозу безплідність ($13,00$ %) проти тих, хто мав цю проблему ($46,30$ % для Б-1 та $30,00$ % – для Б-2).

При аналізі тривалості безплідності у обстежених основних груп, були встановлені наступні особливості: тривалість Б-1 та Б-2 у жінок була однаковою як загалом у когорті з неатиповою ГПЕ ($5,65 \pm 0,65$ проти $4,38 \pm 0,68$ років), так і в групах з ПЕ ($5,5 \pm 1,36$ проти $5,36 \pm 2,24$ років) та з поєднанням НГЕ з ПЕ ($5,10 \pm 0,65$ проти $5,80 \pm 1,06$ років). Лише у жінок з НГЕ Б-1 була триваліша, ніж Б-2 ($6,47 \pm 1,46$ проти $2,77 \pm 0,43$ років, $p=0,02$). Також відмічалася більша тривалість Б-2 у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ порівняно з тими, хто мав лише НГЕ ($5,80 \pm 1,06$ проти $2,77 \pm 0,43$ років). Ці дані співпадають з дослідженнями щодо ролі ГПЕ у жінок, які планують вагітність: так, варіативність знаходження ПЕ у осіб, які перенесли процедуру екстракорпорального запліднення складає від 32 % до 6 % випадків [211; 408].

Щодо генеративної функції жінок з неатиповою ГПЕ, у обстежених з Б-2 та без визначеного діагнозу «безплідність» визначалось більше двох вагітностей в анамнезі ($2,03 \pm 0,2$ та $2,26 \pm 0,17$ відповідно).

В цих же межах знаходилось значення середньої кількості вагітностей і у

всіх досліджуваних групах, не відрізняючись між собою у жінок з Б-2 та без визначеного діагнозу «безплідність»: в групі з НГЕ – $2,00 \pm 0,25$ та $2,96 \pm 0,43$, відповідно; в групі з ПЕ – $2,29 \pm 0,36$ та $1,87 \pm 0,17$, відповідно; в групі з поєднанням НГЕ з ПЕ – $1,90 \pm 0,46$ та $2,00 \pm 0,21$ вагітностей, відповідно.

При розподілі по групах відмічалася лише більша середня кількість вагітностей у групі жінок без діагнозу «безплідність», але при наявності НГЕ ($2,96 \pm 0,43$ вагітностей) порівняно з такими ж особами, але з ПЕ ($1,87 \pm 0,17$, $p=0,02$) та поєднанням цих нозологій ($2,00 \pm 0,21$, $p=0,05$).

Дві третини обстежених, у яких встановлений діагноз Б-2, мали в анамнезі пологи ($63,33 \pm 8,80$ %), що було значно менше порівняно з жінками, які при наявності у них неатипової ГПЕ не мали діагнозу «безплідність» ($87,84 \pm 3,80$ %, $p=0,007$).

Самовільні викидні серед обстежених з Б-2 найчастіше визначені у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, зменшуючись у пацієток з ПЕ та маючи мінімальні значення у обстежених з НГЕ, в той час як серед жінок, які не мали діагнозу «безплідність», ситуація мала протилежну картину. Окрім того ця частка відповідно у два та п'ять разів була більша серед обстежених з Б-2 на противагу жінкам без проблем з народженням дітей у групах – з поєднанням НГЕ з ПЕ ($50,00 \pm 15,81$ і $10,00 \pm 6,71$ % при $p=0,05$) та у всіх жінок з неатиповою ГПЕ разом ($40,00 \pm 8,94$ і $20,27 \pm 4,67$ % при $p=0,07$).

Артифіціальний аборт в анамнезі у жінок з неатиповою ГПЕ був відмічений у трьох з чотирьох жінок з Б-2 ($76,67 \pm 7,72$ %) проти кожної другої ($54,05 \pm 5,79$ % при $p<0,05$) жінки з неатиповою ГПЕ без діагнозу «безплідність».

У всіх жінок з ПЕ та діагностованою Б-2 в анамнезі був артифіціальний аборт, тоді як у групі жінок з НГЕ та поєднанням цих патологій – це дорівнювало 70 %. В той же час серед жінок з неатиповою ГПЕ, які не мали проблем з безплідністю штучний аборт в анамнезі був лише у кожної другої. При цьому в розрізі всіх досліджуваних груп було показано більшу частоту артифіціальних абортів у жінок з Б-2, хоча, статистично значущою вона була лише у групі жінок з ПЕ (100,00 проти $50,00 \pm 9,13$ % при $p<0,05$).

Вищевикладені дані дозволяють зробити висновок, що гінекологічний анамнез жінок з неатиповою ГПЕ та діагностованою Б-2 більш обтяжений артіфіціальними абортами та самовільними викиднями порівняно з жінками з неатиповою ГПЕ, які не мали безплідності.

На жаль, в літературі і досі немає єдиного погляду на роль неатипової ГПЕ в аспекті безплідності, автори не дійшли до чіткого алгоритму дій при таких клінічних обставинах, але, наші дослідження та накопичений практичний досвід дозволяють стверджувати, що видалення гіперпроліферативно зміненого ендометрія з наступним патогенетично обґрунтованим лікуванням повинно лягати в стандарт надання допомоги на етапі прегравідарної підготовки такої когорти жінок.

Для пошуку патогномонічних ознак клінічного перебігу неатипової ГПЕ, були проаналізовані скарги, анамнез хвороби та становлення менструальної і генеративної функції у таких жінок в порівнянні із особами контрольної групи та вивчені результати додаткових обстежень у представниць основних груп.

Так, щодо частоти прояву основних скарг жінок із неатиповою ГПЕ, вона характеризувалась наступними показниками (табл. 4.4): болі внизу живота були визначені третиною жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ – у $35,48 \pm 6,08$ % осіб, на противагу $12,00 \pm 6,50$ % у групі здорових жінок ($p=0,05$) та $15,00 \pm 4,61$ % у групі із НГЕ ($p=0,02$). У жінок із ПЕ болі внизу живота відмічались у кожному четвертому випадку ($24,19 \pm 5,44$ %).

На суб'єктивне відчуття зв'язку болю внизу живота та чітко визначеної фази МЦ найбільш часто вказували жінки в групі із поєднанням НГЕ з ПЕ – майже кожна п'ята пацієнтка ($19,35 \pm 5,02$ %), що було майже в шість разів частіше, ніж у жінок в групі з НГЕ ($3,33 \pm 2,32$ %, $p=0,01$). Серед жінок з ПЕ це склало $12,90 \pm 4,26$ %, а у групі здорових жінок – $8,00 \pm 1,31$ %.

Скарги на схильність до закрєпів мали жінки основних груп. Найчастіше це проявлялось у жінок з НГЕ ($16,67 \pm 4,81$ %) на противагу найменшій – у групі з поєднанням НГЕ з ПЕ ($1,61 \pm 1,60$ %, $p=0,01$).

Частота прояву основних скарг жінок репродуктивного віку із неатиповою
ГПЕ, абс. (%)

Скарги	Частота прояву, абс. (%)			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові жінки (n=25)
Болі внизу живота	9 (15,0±4,61) ³	15 (24,19±5,44)	22 (35,48±6,08)*	3 (12,0±6,50)
Зв'язок болю з МЦ	2 (3,33±2,32) ³	8 (12,90±4,26)	12 (19,35±5,02)	2 (8,0±1,31)
Порушення МЦ	30 (50,0±6,45)*, ²	12 (19,35±5,02)*	31 (50,0±6,35)*, ²	—
Закрепи	10 (16,67±4,81) ³	3 (4,84±2,73)	1 (1,61±1,60)	—

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій хі-квадрат;
при проведенні постеріорних попарних порівнянь використано процедуру
Мараскуїлло;

* – відмінність від групи здорових статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від групи II статистично значима, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи III статистично значима, $p < 0,05$.

Аналізуючи характеристики тривалості неатипової ГПЕ у жінок основних груп (час від першої верифікації ГПЕ до звернення за стаціонарною хірургічною допомогою), було встановлено: найтривалішим виявився цей період у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ – $4,2 \pm 3,8$ років, у обстежених з НГЕ він склав $3,6 \pm 4,3$ роки та найкоротшим – у жінок з ПЕ – $2,8 \pm 3,7$ років, що мало тенденцію до відмінності на рівні $p = 0,06$.

Щодо ймовірної причини розвитку ГПЕ, переважна більшість жінок основних груп не змогли встановити цей причинно-наслідковий зв'язок, що не мало статистичної відмінності. З однаковою частотою вони визначали початок статевого життя, як ймовірну причину розвитку ГПЕ: 6 ($9,68 \pm 3,75$ %) жінок з ПЕ та поєднанням їх з НГЕ і 5 ($8,33 \pm 3,57$ %) жінок з НГЕ. Також 5 ($8,33 \pm 3,57$ %) осіб з НГЕ визначили початок прийому гормонів, як можливу причину появи ГПЕ та по 3 ($5,00 \pm 2,81$ %) жінки з цієї ж групи висловили

припущення щодо встановлення ВМС та абортів.

Консервативне лікування неатипової ГПЕ в анамнезі мала більшість обстежених: 36 (60,00±6,32 %) пацієнок з НГЕ, 28 (45,16±6,32 %) жінок із ПЕ та 31 (50,00±6,35 %) особа із поєднанням НГЕ з ПЕ.

Основна частина пролікованих жінок отримувала терапію, спрямовану на ерадикацію мікробного агента: 33 (55,00±6,42 %) обстежених I групи, 24 (38,71±6,19 %) пацієнтки II групи та 26 (41,94±6,27 %) жінок III групи. Лише невелика частка обстежених приймала гормональну терапію для проведення прегравідарної підготовки (5,00±2,81, 6,45±3,12 та 8,06±3,46 %, відповідно).

Була вирахована тривалість консервативного лікування таких жінок, що виявило наступні закономірності: у осіб з верифікованими ознаками НГЕ цей період становив біля одного року – від 1,2±1,8 до 0,9±1,4 років, на відміну від жінок, які мали ПЕ, у яких консервативне лікування тривало лише 0,5±1,4 року і мало статистично значиму відмінність на рівні $p=0,04$ від групи жінок з НГЕ.

Одночасне лікування статевого партнера було проведено майже в третині випадків в групах з НГЕ: при НГЕ – у 22 (36,67±6,22 %) випадках, при поєднанні НГЕ з ПЕ – у 21 (33,87±6,01 %) партнера та у жінок з ПЕ – лише у 11 (17,74±4,85 %) партнерів, що може свідчити про недостатню поінформованість подружніх пар щодо процесів формування спільної мікробіоти статевих шляхів та її ролі у формуванні гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку.

Наступним важливим блоком дослідження було вивчення особливостей анамнезу життя у жінок із неатиповою ГПЕ.

Під час аналізу спадкового фактора, обстежені всіх груп вказували на наявність пухлинного процесу органів статевої системи у близьких родичів по жіночій лінії: найбільша частота ознаки зустрічалась у пацієнок з ПЕ – у 13 (20,97±4,81 %) випадках, найменша – у 4 (6,45±3,12 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p=0,04$), у 10 (16,67±4,81 %) осіб з НГЕ та у однієї здорової жінки.

Професійна шкідливість серед обстежених з неатиповою ГПЕ була визначена, як впливовий фактор в поодиноких випадках – у 4 (6,67±3,22 %) жінок I групи, 2 (3,23±2,24 %) обстежених II групи та у 1 (1,61±1,60 %) особи з

III групи, що не мало відмінності ($p=0,32$).

Аналіз становлення та перебігу менструальної функції у жінок з неатиповою ГПЕ виявив, що вік настання менархе у обстежених жінок основних груп коливався від $13,26 \pm 0,17$ років в групі з ПЕ та до $12,93 \pm 0,16$ та $12,93 \pm 0,16$ років в групах з поєднанням НГЕ з ПЕ та з НГЕ, відповідно, що мало відмінність від значення у $11,96 \pm 0,18$ років в групі здорових жінок ($p < 0,001$).

Становлення МЦ у осіб основних груп було достатньо однорідним та мало відмінність лише від здорових жінок, $p=0,001$ (рис. 4.6). Так, у переважної більшості обстежених з ПЕ МЦ встановився одразу: у 34 ($54,84 \pm 6,32$ %) осіб з ПЕ та у 33 ($53,23 \pm 6,34$ %) при поєднанні НГЕ з ПЕ, в той час, як у обстежених з НГЕ цей показник знизився до 23 ($38,33 \pm 6,28$ %) випадків.

При вивченні показників тривалості МЦ та самої менструації, встановлено, що міжменструальний проміжок у всіх обстежених жінок мав схожі значення, коливаючись від $28,44 \pm 2,86$ днів у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ до $29,23 \pm 4,67$ днів у обстежених з НГЕ, $p=0,56$ (рис. 4.6), а у випадку аналізу тривалості менструації, вже відзначена відмінність ($p < 0,001$), із значеннями більше 5 днів у осіб основних груп та $4,24 \pm 0,60$ днів у здорових жінок.

При цьому тривалість менструації у основних групах склала відповідно: у жінок з НГЕ – $5,86 \pm 1,11$ днів, у осіб з ПЕ – $5,40 \pm 1,60$ днів та у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ – $5,07 \pm 1,41$ днів, при статистично достовірній різниці між групами.

При подальшому вивченні характеристик менструальної функції у жінок усіх обстежених груп, виявлений ряд особливостей, притаманний когорті обстежених репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ.

Найбільша кількість жінок усіх груп суб'єктивно вказувала на помірний об'єм менструальної крововтрати, визначаючись в групі з поєднанням НГЕ з ПЕ в 31 ($50,00 \pm 6,35$ %) випадку, у осіб з ПЕ у 43 ($69,35 \pm 5,85$ %) випадках та у 23 здорових жінок ($92,00 \pm 5,43$ %) ($p < 0,001$ та $p=0,05$, відповідно). Значний об'єм менструальної крововтрати реєструвався у обстежених основних груп: у жінок III групи це визначено частіше, ніж у жінок II групи ($48,39 \pm 6,35$ проти

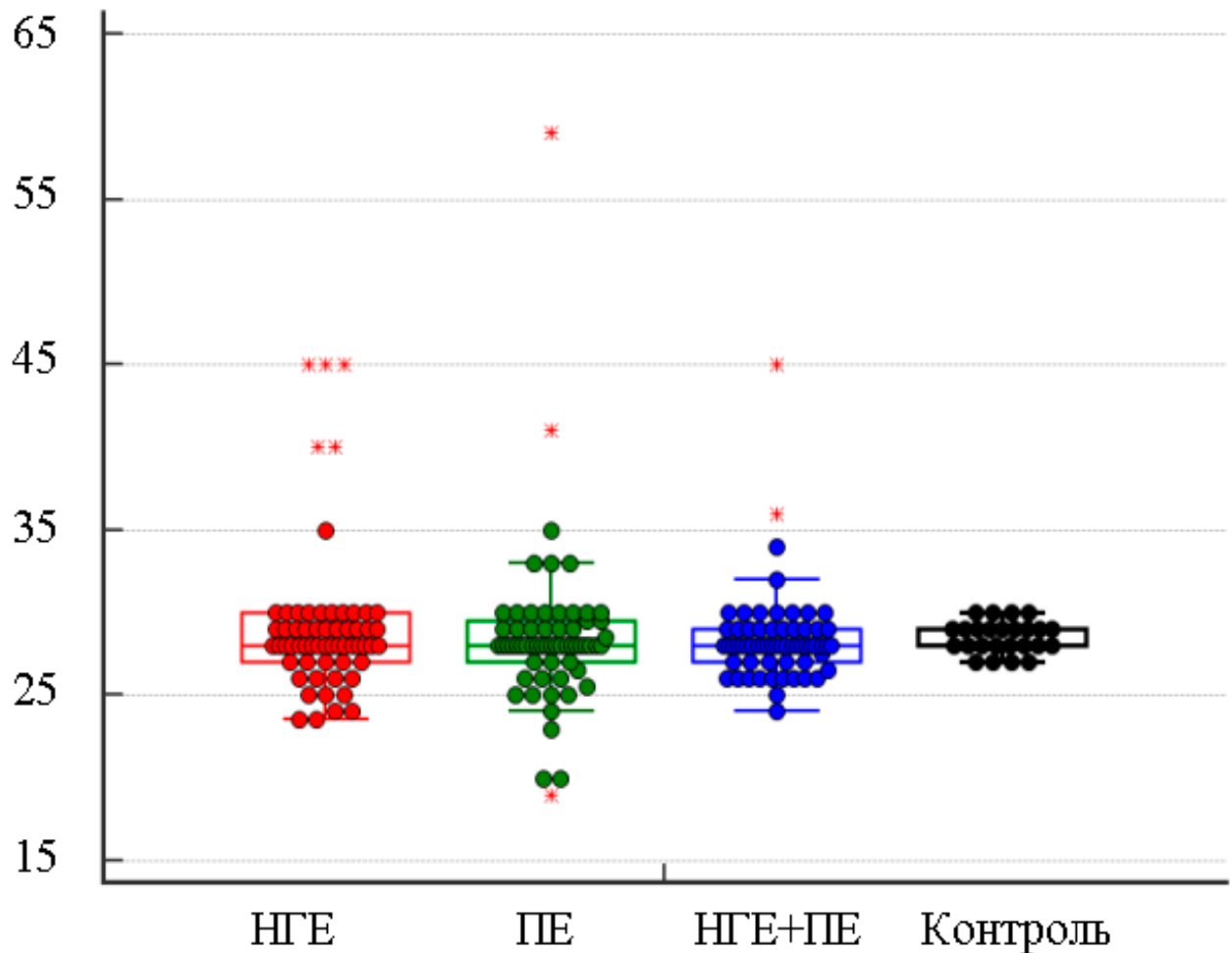


Рисунок 4.6. Показники тривалості менструального циклу у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок, дні, $\pm SD$.

27,42 \pm 5,67 % при $p=0,03$ відповідно), у жінок I групи – у 33,33 \pm 6,09 %.

Схожа картина виявилась і при аналізі болісності менструації (табл. 4.5), яку відмічала 21 (35,00 \pm 6,16 %) пацієнтка з НГЕ, 31 (50,00 \pm 6,35 %) жінка з ПЕ та 38 (61,29 \pm 6,19 %) обстежених із поєднанням НГЕ з ПЕ (частіше у жінок з НГЕ з ПЕ, ніж у жінок лише з НГЕ ($p<0,01$)), на відміну від групи здорових жінок, болісність визначена лише у 2 (8,00 \pm 5,43 %) осіб (у всіх випадках порівняння з контрольною групою $p<0,05$).

Передменструальний синдром відмічала майже однакова кількість жінок з неатиповою ГПЕ – близько третини випадків у жінок з НГЕ (31,67 \pm 6,01 %) та поєднанням НГЕ з ПЕ (33,87 \pm 6,01 %), 41,94 \pm 6,27 % осіб з ПЕ на відміну від 8,00 \pm 5,43 % здорових жінок ($p<0,05$ при порівнянні всіх груп з контролем).

Характеристика менструальної функції у жінок із неатиповою ГПЕ та здорових жінок, абс. (%)

Характеристика менструальної функції	Частота прояву, абс. (%)			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові жінки (n=25)
Болючість менструації	21 ^{*,3} (35,0±6,16)	31 [*] (50,0±6,35)	38 [*] (61,29±6,19)	2 (8,0±5,43)
ПМЦ на момент обстеження	20 (33,33±6,09)*	13 (20,97±5,17)* ³	25 (40,32±6,23)*	–
Передменструальний синдром	19 [*] (31,67±6,01)	26 [*] (41,94±6,27)	21 [*] (33,87±6,01)	2 (8,0±5,43)

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій хі-квадрат; при проведенні постеріорних попарних порівнянь використано процедуру Мараскуїлло;

* – відмінність від групи здорових статистично значима, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи III статистично значима, $p < 0,05$.

Аналогічний розподіл виявлений щодо наявності ПМЦ у жінок з неатиповою ГПЕ на момент госпіталізації – у 20 (33,33±6,09 %) жінок I групи, 13 (20,97±5,17 %) обстежених II групи та у 25 (40,32±6,23 %) пацієток III групи, що мало відмінність на рівні $p < 0,001$ лише від групи здорових жінок репродуктивного віку.

При аналізі шлюбного паритету усіх жінок, встановлено, що між групами не було відмінностей, ($p = 0,30$) а найчастіше вони перебували у першому шлюбі: 48 (80,00±5,16 %) осіб I групи, 45 (72,58±5,67 %) жінок II групи, 44 (70,97±5,76 %) обстежених III групи та 18 (72,00±8,98 %) здорових жінок, відповідно. Констатовано однорідність показника статевого дебюту у жінок усіх груп обстежених: від 18,50±1,38 років у осіб з НГЕ до 19,11±3,93 років у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, $p = 0,96$.

Наступним важливим блоком дослідження було проведення детального аналізу генеративної функції пацієток з неатиповою ГПЕ, що мало наступні показники (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Деякі показники генеративної функції у жінок із неатиповою ГПЕ та здорових жінок, %

Показник генеративної функції	Частота прояву, абс. (%)			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові жінки (n=25)
Вагітності	36 (60,0±6,32)	37 (59,68±6,23)	29 (46,77±6,34)	18 (72,0±8,98)
Пологі	28 (46,67±6,44)	30 (48,39±6,35)	24 (38,71±6,19)*	18 (72,0±8,98)
Штучних аборти	11 (18,33±5,0)	17 (27,42±5,67)	11 (17,74±4,85)	2 (8,0±5,43)
Аборти за медичними показаннями	12 (20,0±5,16)*	8 (12,9±4,26)	7 (11,29±4,02)	0

Примітка: * – відмінність від групи здорових статистично значуща, $p < 0,05$.

Так, достатньо стабільними були показники частоти зареєстрованих вагітностей в усіх обстежених групах: 60,00±6,32 % у осіб з НГЕ, 59,68±6,23 % у жінок з ПЕ, 46,77±6,34 % у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ та 72,00±8,98 % в групі здорових жінок. Якщо жінки, які мали поєднання НГЕ з ПЕ відрізнялися від контрольної групи за частотою вагітностей при $p=0,06$, то за частотою пологів різниця була $p=0,01$ – тобто у жінок основних груп пологи реєструвалися рідше порівняно з контролем (38,71±6,19 проти 72,00±8,98 %). Тенденція до меншої частки пологів показана як у групі НГЕ (46,67±6,44 %, $p=0,06$), так і у групі ПЕ (48,39±6,35 %, $p=0,08$).

Суттєві відмінності виявилися при вивченні частоти абортів (самовільних та штучних разом) – майже кожна третя жінка з неатиповою ГПЕ мала аборт в анамнезі при порівнянні з 8,00±5,43 % у групі здорових жінок. Найбільше жінок, які мали аборт було у групі з НГЕ (38,33±6,28 %, $p=0,01$), 35,48±6,08 % – у групі з ПЕ ($p=0,02$) та 29,03±5,76 % у групі з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p=0,07$). Якщо серед контрольної групи було дві жінки, які мали по одному аборті в анамнезі, то серед жінок з НГЕ, їх в середньому було по два (2,09±0,25,

$p < 0,001$), і по 1,4 аборти серед жінок з ПЕ ($1,41 \pm 0,13$, $p < 0,01$) та в групі поєднання НГЕ з ПЕ ($1,44 \pm 0,25$, $p = 0,09$), відповідно. Цей факт підтверджує роль місцевого травмуючого фактора у генезі локальної ГПЕ.

При розгляді проблеми абортів визначено, що для штучних абортів відмічена тенденція до більшої їх частки у жінок основних груп зі статистичною різницею у групі ПЕ при $p = 0,09$ ($27,42 \pm 5,67$ % проти $8,00 \pm 5,43$ %). Щодо самовільних абортів, то серед контрольної групи їх не було, тоді як у жінок з НГЕ вони зустрічалися у кожній п'ятій жінки ($20,00 \pm 5,16$ %, $p = 0,04$) і майже у кожній десятій у групах з ПЕ ($12,90 \pm 4,26$ %, $p = 0,14$) та поєднанням НГЕ з ПЕ ($11,29 \pm 4,02$ %, $p = 0,19$), без статистично значущої різниці.

Під час проведення антропометричного дослідження жінок усіх груп встановлено, що особи з ПЕ мали нижчу масу тіла ($60,34 \pm 1,30$ кг), маючи менший ІМТ ($22,01 \pm 0,46$), ніж жінки з НГЕ ($65,38 \pm 1,45$ кг та $23,63 \pm 0,42$ відповідно при $p = 0,01$) та з поєднанням НГЕ з ПЕ ($66,58 \pm 1,96$ кг та $23,94 \pm 0,60$ відповідно при $p = 0,01$) Всі обстежені входили до когорти жінок з нормальною масою тіла [237].

При визначенні ступеня розвитку молочних залоз, також, жінки усіх обстежених груп також мали подібні показники: другий ступінь розвитку переважав як у основних групах – визначаючись у 52 ($86,67 \pm 4,39$ %) осіб I групи, 58 ($93,55 \pm 3,12$ %) пацієток II групи та 55 ($88,71 \pm 4,02$ %) обстежених III групи, так і у 23 ($92,00 \pm 5,43$ %) здорових жінок, $p = 0,55$.

Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз була клінічно виявлена у жінок основних груп, визначаючись у 12 ($20,00 \pm 5,16$ %) пацієток з НГЕ, 17 ($27,42 \pm 5,67$ %) осіб з ПЕ та у 13 ($20,97 \pm 5,17$ %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, що мало відмінності від групи здорових жінок, $p = 0,04$.

Підсумовуючи результати проведеного аналізу становлення та перебігу менструальної і генеративної функцій, підрахунку фізикальних даних, можна сформулювати наступний портрет жінки з неатиповою ГПЕ:

- такі жінки мають тривалішу менструацію (більше 5 днів), з появою значного об'єму менструальної крововтрати у $33,33 \pm 6,09$ % обстежених з НГЕ,

у $27,42 \pm 5,67$ % жінок з ПЕ та у $48,39 \pm 6,35$ % осіб із поєднанням цих патологій;

- болючість менструації турбує $35,00 \pm 6,16$ % жінок з НГЕ, $50,00 \pm 6,35$ % пацієнток з ПЕ та $61,29 \pm 6,19$ % обстежених із поєднанням цих патологій;

- передменструальний синдром відмічає близько третини жінок з неатиповою ГПЕ – $31,67 \pm 6,01$ % пацієнток з НГЕ, $41,94 \pm 6,27$ % жінок з ПЕ та $33,87 \pm 6,01$ % обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ;

- аборт в анамнезі відмічала майже кожна третя жінка ($38,33 \pm 6,28$ % у групі з НГЕ ($p=0,01$), $35,48 \pm 6,08$ % – у групі з ПЕ ($p=0,02$) та $29,03 \pm 5,76$ % у групі з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p=0,07$)) на противагу $8,00 \pm 5,43$ % у здорових жінок;

- фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз була клінічно виявлена у всіх групах обстежених, визначаючись у $20,00 \pm 5,16$ % жінок з НГЕ, у $27,42 \pm 5,67$ % пацієнток з ПЕ та у $20,97 \pm 5,17$ % жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ.

Наступним блоком клінічних досліджень було проведення гінекологічного дослідження жінок усіх груп.

Візуальна оцінка слизової оболонки піхви встановила, що у переважної більшості жінок основних груп відмічалось її блідо-рожеве забарвлення – у 52 ($86,67 \pm 4,39$ %) осіб з НГЕ, у 56 ($90,32 \pm 3,75$ %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, у всіх обстежених з ПЕ та здорових жінок, що не мало відмінностей, $p=0,08$.

Характеристика форми ШМ у жінок всіх груп також мала схожі показники, не виявляючи патогномонічних ознак (у більшій половини обстежених здорових жінок та жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ її форма визначалась як циліндрична ($56,00 \pm 9,93$ та $58,06 \pm 6,27$ % відповідно), тоді як серед пацієнток з НГЕ та ПЕ циліндричну форму матки мали три жінки з чотирьох ($73,33 \pm 5,71$ та $72,58 \pm 5,67$ % відповідно) ($p=0,14$).

Деформації ШМ від попередніх хірургічних втручань зустрічались лише у деяких представниць основних груп: у 4 жінок I та III груп ($6,67 \pm 3,22$ та $6,45 \pm 3,12$ % відповідно) та у 2 ($3,23 \pm 2,24$ %) осіб II групи, $p=0,49$. Зміни стану поверхневого епітелію ШМ також відмічались в невеликій кількості випадків у жінок основних груп, серед яких переважали ознаки істинної ерозивної перебудови у 3 ($5,00 \pm 2,81$ %) пацієнток з НГЕ, 8 ($12,90 \pm 4,26$ %) осіб з ПЕ та у 2

(3,23±2,24 %) обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ, $p=0,22$. Незначне відкриття зовнішнього вічка було діагностовано серед жінок основних груп – у 8 (13,33±4,39 %) жінок I групи, 6 (9,68±3,75 %) осіб II групи та у 7 (11,29±4,02 %) обстежених III групи, $p=0,31$.

Під час проведення бімануального гінекологічного дослідження встановлено, що переважна більшість жінок усіх груп мала звичайні розміри ТМ: 54 (90,00±3,87 %) жінок з НГЕ, 60 (96,77±2,24 %) осіб з ПЕ, 46 (74,19±5,56 %) обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та 24 (96,00±3,92 %) здорові жінки, але, слід зазначити, що у 14 (22,58±5,31 %) пацієнток з поєднанням НГЕ з ПЕ ТМ було дещо збільшене (до 4-5 тижнів вагітності), що мало відмінність від групи, де були верифіковані лише ПЕ без ознак НГЕ (3,23±2,24 %, $p=0,002$).

Положення ТМ визначено переважно як антефлексію у 57 обстежених хворих I та II груп (95,0 % та 91,9 %, відповідно), у 58 (93,5 %) осіб III групи та у 22 (88,0 %) здорових жінок, $p=0,12$.

Рухомість ТМ серед жінок з неатиповою ГПЕ частіше визначалась як фізіологічна у 30 (50,00±6,45 %) осіб з НГЕ, у 48 (79,03±5,17 %) серед обстежених з ПЕ, у 33 (53,23±6,34 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ та у 23 (92,00±5,43 %) здорових осіб, а обмежена її рухомість визначена майже у однакової кількості жінок основних груп – у 29 (48,33±6,45 %) представниць групи з НГЕ та у 29 (46,77±6,34 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, відповідно, та у 13 (20,97±5,17 %) пацієнток з ПЕ, що мало відмінність на рівні $p=0,001$.

Консистенція ТМ у обстежених з неатиповою ГПЕ була м'яко-еластичною у 37 (61,67±6,28 %) жінок з НГЕ, у 45 (72,58±5,67 %) пацієнток з ПЕ, у 25 (40,32±6,23 %) осіб із поєднанням НГЕ з ПЕ та переважної кількості здорових жінок – 23 (92,00±5,43 %), ущільненим ТМ було визначено у 23 (38,33±6,28 %) жінок I групи, у 17 (27,42±5,67 %) обстежених II групи та майже у половини – у 36 (58,06±6,27 %) жінок III групи, що мало відмінність, $p<0,001$.

Поверхня ТМ була однорідною та гладкою у всіх обстежених жінок – у 57 (95,00±2,81 %) жінки з НГЕ, у 59 (95,16±2,73 %) обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та у всіх осіб з ПЕ та здорових жінок, $p=0,22$.

Болісність під час бімануального дослідження виявлялась лише в поодиноких випадках у жінок основних груп: у 2 (3, 33±2,32 %) осіб з I групи, у 3 (4,84±2,73 %) пацієнток II групи та у 4 (6,45±3,12 %) представниць III групи, не маючи відмінностей між собою, $p=0,57$.

Під час пальпації склепінь та додатків матки визначено, що у переважної кількості осіб усіх груп обстежених яєчники окремо не визначалися – у 36 (60,00±6,32 %) обстежених з НГЕ, у 46 (74,19±5,56 %) жінок з ПЕ, у 45 (72,58±5,67 %) осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ та у 24 (96,00±3,92 %) здорових жінок. Але, все ж у кожній третьої-четвертої обстеженої з неатиповою ГПЕ визначена їх чутливість – у 21 (35,00±6,16 %) жінок I групи, у 16 (25,81±5,56 %) представниць II групи та у 15 (24,19±5,44 %) осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ на противагу 4,00±3,92 % у здорових жінок ($p=0,03$).

Обстеження бічних склепінь у всіх групах визначалось переважно як глибоке – у 40 (66,77±6,09 %) осіб I групи, у 52 (83,87±4,67 %) жінок II групи, у 42 (67,74±5,94 %) осіб III групи та всіх здорових жінок. Сплощеним воно виявилось у третини обстежених з ознаками НГЕ – у 20 (33,33±6,09 %) осіб з НГЕ та у 20 (32,26±5,94 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ на противагу 16,13±4,67 % серед пацієнток, які мали лише ПЕ ($p=0,046$ та $0,059$ відповідно).

Підсумовуючи викладений блок показників гінекологічного обстеження у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, слід зазначити, що неможливо на етапі первинного огляду визначити чіткі діагностичні критерії, за якими можна було б запідозрити у неї наявність ГПЕ, але, саме ці обстеження дають можливість оцінки місцевої ситуації, визначення супутньої гінекологічної патології та діагностичних кроків для уточнення стану порожнини матки.

4.3. Інструментально-діагностичні методи обстеження жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Діагностика ГПЕ має вирішальне значення у визначенні тактики

лікування. На сьогодні ехографія – провідний метод діагностики патології ОМТ. Вимірювання величини передньо-заднього розміру серединних маткових структур (М-ехо) має найбільше прогностичне значення при патологічних станах ендометрія. Методом вибору УЗД при ГПЕ є трансвагінальна ехографія, яка передбачає застосування високочастотних датчиків, що забезпечує кращу візуалізацію акустичного відображення від ендометрія. Застосування трансабдомінального доступу під час УЗД погіршує оцінку М-ехо, внаслідок часткового поглинання ехосигналів підшкірною жировою клітковиною [120; 426].

Сучасні діагностичні методи: КТ та МРТ не завжди дозволяють диференціювати варіанти патології ендометрія. Для початкової візуалізації ГПЕ, зокрема ПЕ, в рутинній практиці рекомендовано проведення трансвагінального УЗД (рівень доказовості В-2) у проліферативну фазу МЦ (чутливість – 19–96 %, специфічність – 53–100 %, позитивна прогностична цінність – 75–100 %, негативна прогностична цінність – 87–97 %) [149; 180; 304; 318; 384; 386; 436; 437; 462].

Застосування доплерометрії маткових судин має додаткову діагностичну цінність у неінвазивній оцінці функціонального стану ендометрія, оскільки збільшує чутливість та специфічність трансвагінального УЗД. Це обумовлено тим, що гормони, які регулюють репродуктивну функцію, впливають на тонус судинної стінки, в'язкість крові, що відображається на гемодинаміці ОМТ. Параметри кровотоку у здорових жінок протягом МЦ пов'язані як з певним співвідношенням центральних і периферичних статевих гормонів, так й з нейроендокринно-біохімічним гомеостазом організму [26; 141; 438; 470].

Зважаючи на важливість діагностичних методів, наступним етапом було визначення ехографічних особливостей ендометрія: ехогенність, структура, величина передньо-заднього його розміру; аналіз доплерометричних аспектів (вуголонезалежних параметрів супротиву: систолодіастолічне співвідношення, індекс резистентності (ІР) та пульсаційний індекс (ПІ) в маткових, аркуатних та радіальних артеріях) гемодинаміки ОМТ у жінок репродуктивного віку з

неатиповою ГПЕ. Враховуючи коливання розмірів ТМ в залежності від фази МЦ, аналізували результати, отримані на 5–7 (таб. 4.7) та 22-24 день МЦ [53].

Таблиця 4.7

Результати вимірювань тіла матки при УЗД у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок на 5–7 день менструального циклу, мм ($M \pm m$)

Розміри маткових структур	Частота прояву, абс. (%)			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові жінки (n=25)
Довжина тіла матки, (мм)	(53,2±4,7)*	(52,2±3,8)*	(54,0±2,7)*	46,7±1,8
Передньо-задній розмір тіла матки, (мм)	(46,8±2,0)*	(49,5±1,5)*	(47,0±1,8)*	39,1±4,6
Ширина тіла матки, (мм)	(46,4±3,2)*	(48,1±2,4)*	(50,0±1,3)*	43,2±4,9
M-ехо, (мм)	(8,43±1,6)*	(8,0±1,8)*	(9,0±1,4)*	5,78±1,5

Примітка: * – відмінність від групи здорових статистично значуща, $p < 0,05$.

Середні показники довжини ТМ у жінок з НГЕ склали (53,2±4,7) мм, у осіб з ПЕ – (52,2±3,8) мм, у обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ, відповідно – (54,0±2,7) мм проти (46,7±1,8) мм у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Передньо-задній розмір ТМ в середньому склав у жінок I групи (46,8±2,0) мм, II групи – (49,5±1,5) мм, III групи – (47,0±1,8) мм проти (39,1±4,6) мм у здорових жінок ($p < 0,05$). Середні показники ширини ТМ у обстежених основних груп склали: (46,4±3,2) мм – у жінок з НГЕ, (48,1±2,4) мм – у осіб з ПЕ, (50,0±1,3) мм – у обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ, у порівнянні з показниками здорових жінок – (43,2±4,9) мм ($p < 0,05$).

Вищенаведені дані доводять, що ехографічні середні показники розмірів ТМ у жінок з неатиповою ГПЕ не мають достовірної різниці між основними групами, але відмінні від аналогічних значень здорових жінок. Збільшення

розмірів ТМ визначено у більшості обстежених – у 126 (68,5 %) осіб.

Шийка матки сонографічно у більшості обстежених основних груп не відрізнялася від здорових жінок. В середньому в групі жінок з НГЕ довжина ШМ склала $(37 \pm 3,2)$ мм, ширина – $(28 \pm 3,2)$ мм; в групі осіб з ПЕ довжина ШМ склала $(36 \pm 1,2)$ мм, ширина – $(27 \pm 3,1)$ мм; в групі з поєднанням НГЕ з ПЕ довжина ШМ склала $(35 \pm 1,6)$ мм, ширина – $(28 \pm 1,4)$ мм; серед здорових жінок показники склали: довжина ШМ – $(36 \pm 1,9)$ мм, ширина – $(26 \pm 1,7)$ мм, $p > 0,05$. Структура ШМ у 28 (46,7 %) жінок I групи, у 23 (37,1 %) обстежених II групи, у 24 (38,7 %) осіб III групи та у 6 (20,0 %) здорових жінок була неоднорідною (поодиноких/числені ехонегативних утворення різного розміру до 1,0 см).

Одним з ультразвукових критеріїв наявності ГПЕ є потовщення ендометрія у визначені дні МЦ [85; 124; 206; 403]. Відповідно отриманих результатів, величина передньо-заднього розміру М-ехо у жінок основних груп коливалася від 8 до 22 мм, склавши в середньому $(14,5 \pm 4,1)$ мм.

За даними УЗД ОМТ на 5–7 день МЦ товщина ендометрія (рис. 4.7)

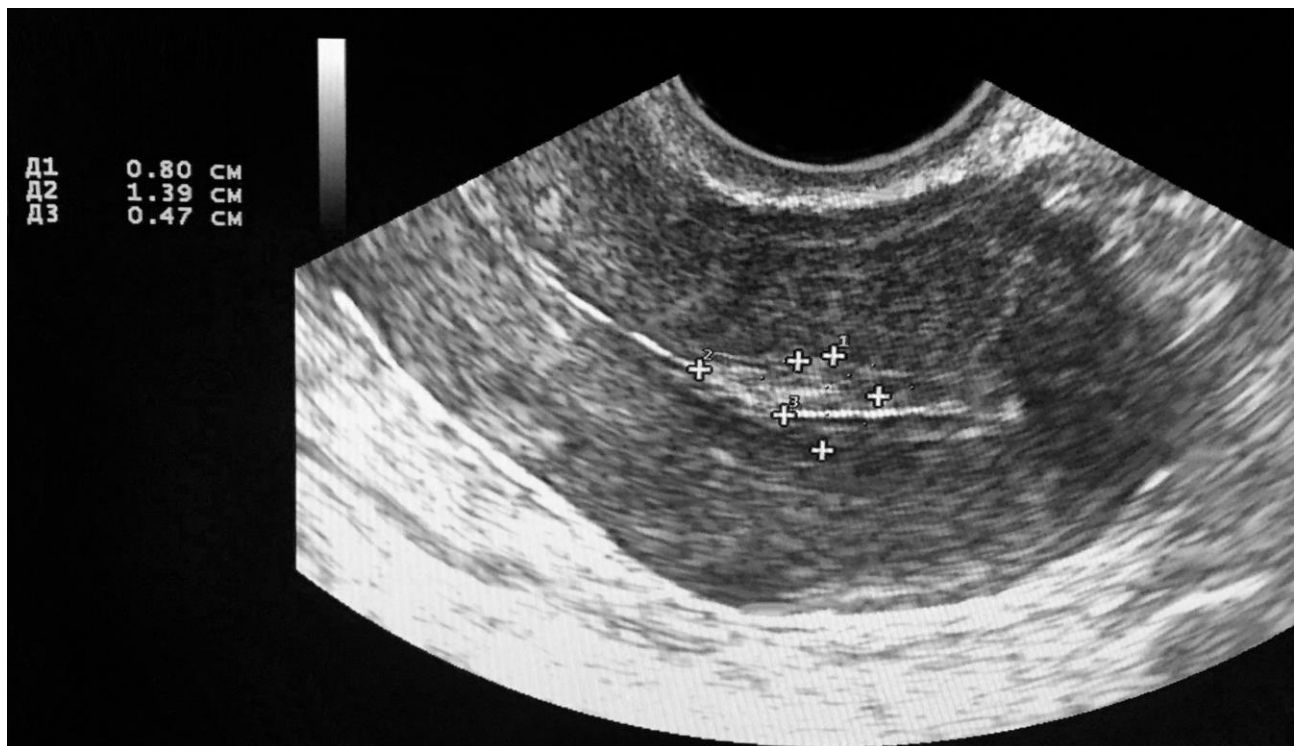


Рисунок 4.7. Ультразвукове зображення показників товщини та неоднорідності ендометрія пацієнтки О., 33 років (7 день МЦ, група з ПЕ).

у жінок з НГЕ склали $(8,43 \pm 1,6)$ мм, у осіб з ПЕ – $(8,0 \pm 1,8)$ мм, у обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ – $(9,0 \pm 1,4)$ мм проти $(5,78 \pm 1,5)$ мм у здорових жінок, $p < 0,05$.

На 22–24 день МЦ середні показники товщини ендометрія у жінок з НГЕ склали $15,1 \pm 3,2$ мм, у жінок з ПЕ – $14,8 \pm 1,70$ мм, у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ – $16,2 \pm 1,2$ мм, у здорових жінок – $9,7 \pm 3,9$ мм ($p < 0,05$) (рис.4.8, 4.9).



Рисунок 4.8. Ультразвукове зображення показників товщини та гетерогенності ендометрія пацієнтки К., 36 років (22 день МЦ, група з НГЕ).

Визначальним діагностичним критерієм у виявленні будь-якої ГПЕ є оцінка структурних його змін. У всіх жінок (100 %) контрольної групи та 41 ($22,28 \pm 3,07$ %) особи, які мали неатипову ГПЕ, його структура у першу фазу МЦ була трьохшаровою, візуалізувалась чітка гіперехогенна смуга, яка утворювалась від змикання заднього та переднього листків ендометрія.

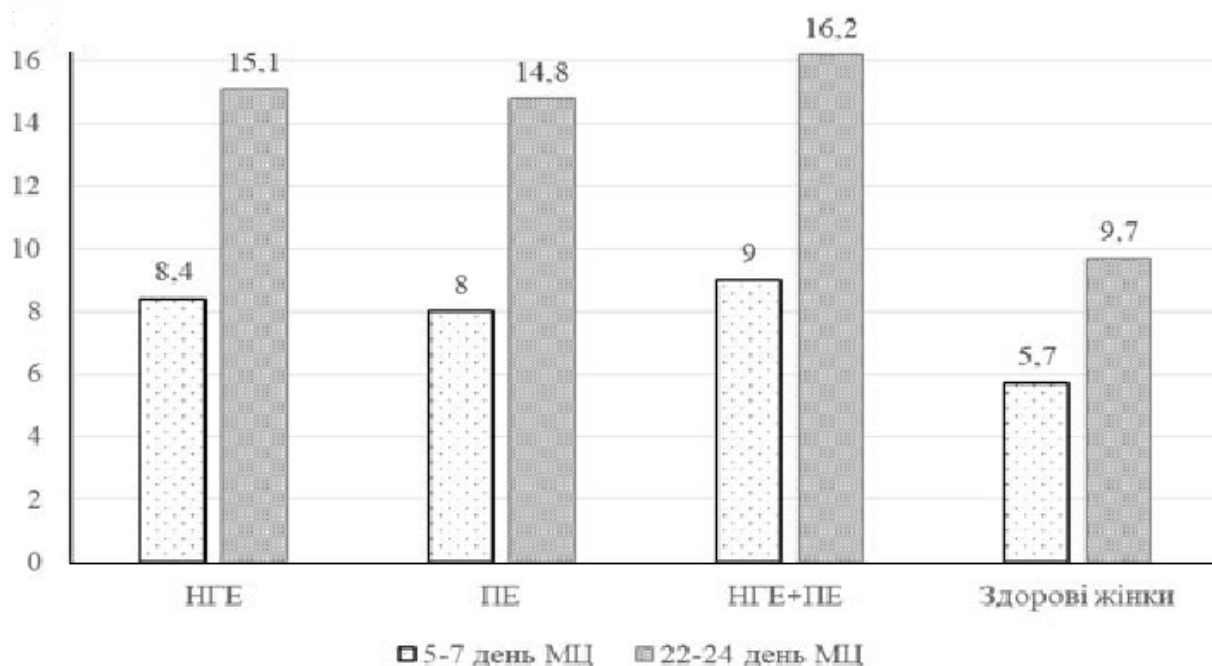


Рисунок 4.9. Показники вимірювань товщини ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок в динаміці МЦ циклу при УЗД ОМТ, мм.

Також, слід наголосити, що у більшості жінок з неатиповою ГПЕ – у 143 (77,72±3,07 %) випадків ультразвукова картина характеризувалася вираженим поліморфізмом, що наочно викладено в табл. 4.8.

Під час вивчення ультразвукових особливостей структури ендометрія у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ виявлено: підвищену ехогенність ендометріальної тканини у 48 (80,00±5,16 %) жінок з НГЕ, у 43 (69,35±5,85 %) обстежених з ПЕ та у 55 (88,71±4,02 %) представниць групи з поєднанням НГЕ з ПЕ, що у порівнянні між собою мало достовірну відмінність на рівні $p=0,03$.

Неоднорідна структура (з множинними дрібними гіпо- або анехогенними включеннями розміром до 1,5 мм, іноді з ефектом акустичного підсилення) верифікована у 46 (76,67±5,46 %) жінок I групи, у 32 (51,6±6,35 %) представниць II групи, у 50 (80,6±5,02 %) осіб III групи, що мало відмінність при $p<0,001$ між групами (показники групи з ПЕ відмінні від інших).

Таблиця 4.8

Частота ультразвукових ознак у жінок із неатиповою ГПЕ та здорових жінок, %

Ультразвукові ознаки	Частота прояву, абс. (%)		
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)
Підвищена ехогенність	48 (80,0±5,16)	43 ³ (69,35±5,85)	55 ² (88,71±4,02)
Неоднорідна структура	46 ² (76,67±5,46)	32 ^{1,3} (51,61±6,35)	50 ² (80,65±5,02)
Деформація м-ехо	14 ^{2,3} (23,33±5,46)	54 ^{1,3} (87,10±4,26)	40 ^{1,2} (64,52±6,08)
Гіперехогенні включення	–	53 (85,48±4,47)	52 (83,87±4,67)
Розширення порожнини матки	5 (8,33±3,57)	7 (11,29±4,02)	6 (9,68±3,75)
Фіброз та кальциноз базального шару	19 (31,67±6,01)	24 (38,71±6,19)	22 (35,48±6,08)

Примітки: ¹ – відмінність від групи I статистично значима, $p < 0,05$;

² – відмінність від групи II статистично значима, $p < 0,05$;

³ – відмінність від групи III статистично значима, $p < 0,05$.

Деформацію місця дотику переднього та заднього листків ендометрія серед жінок з неатиповою ГПЕ візуалізовано у 54 (87,10±4,26 %) осіб II групи та у 40 (64,52±6,08 %) жінок III групи на відміну від 14 (23,3 %) жінок I групи, $p < 0,001$ (рис. 4.10).

В деяких випадках інтерпретація ехографічної картини була утруднена за наявності залозистих ПЕ (згідно даних ПГД), які за рахунок конфігурації по формі порожнини матки мали листоподібну або сплющену форму та не призводили до потовщення М-ехо. Звукопровідність таких утворень була наближеною до звукопровідності ендометрія, що також значно погіршувало їхню візуалізацію.

Розширення порожнини матки до 6 мм виявлено у: 5 (8,33±3,57 %) осіб I групи, 7 (11,29±4,02 %) жінок II групи та 6 (9,68±3,75 %) осіб III групи, $p = 0,86$.

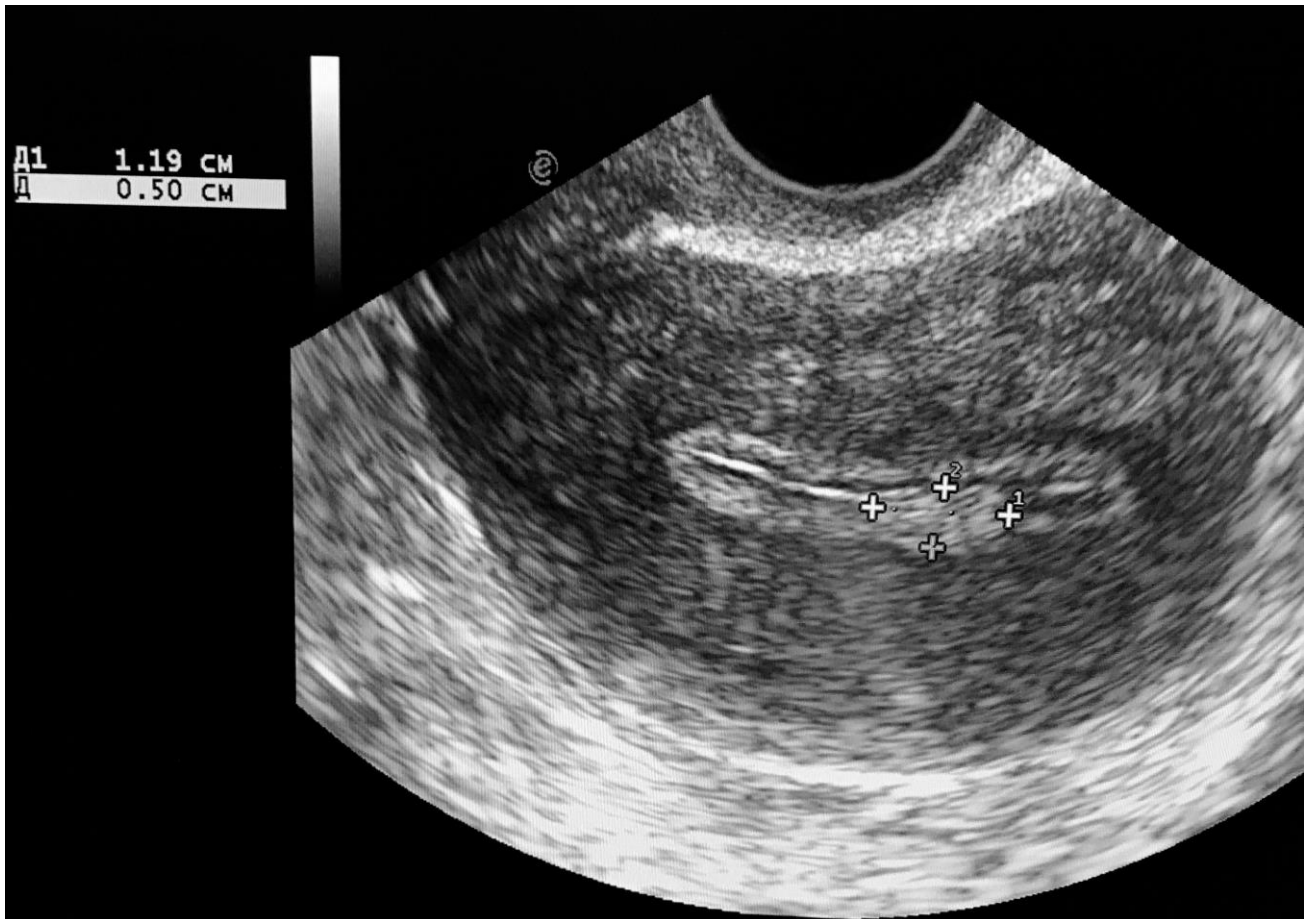


Рисунок 4.10. Ультразвукове зображення лінії дотику листків ендометрія з деформацією, пацієнтка В., 28 років (7 день МЦ, група з ПЕ).

Гіперехогенні утворення різної, часто овальної форми, розміром 0,2-0,4 мм, дещо гетерогенної структури, що відповідали ПЕ спостерігалися у 53 (85,48±4,47%) жінок, які мали ізольовані ПЕ та у 52 (83,87±4,67 %) обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ, що не мало відмінності, $p > 0,99$ (рис. 4.11).

Неоднорідність М-ехо з гетерогенними ділянками до 6 мм спостерігалася в третині випадків у жінок із неатиповою ГПЕ: у 19 (31,67±6,01 %) жінок I групи, у 24 (38,71±6,19 %) осіб II групи та у 22 (35,48±6,08 %) жінок III групи, $p = 0,72$. Невідповідність зображення ендометрія дню МЦ: 19 (31,67±6,01 %) жінок з НГЕ, 20 (32,26±5,94 %) осіб з ПЕ, 24 (38,71±6,19 %) особи з поєднанням НГЕ з ПЕ та у 1 (4,00±3,92 %) здорової жінки.

Середні розміри яєчників у жінок з неатиповою ГПЕ склали: у жінок I групи – (6,4±3,1) см³, у осіб II групи – (7,2±1,4) см³, у жнок III групи – (7,0±0,8) см³, що достовірно не відрізнялося від показників у здорових жінок – (7,1±2,3)

см³ ($p>0,05$). Овуляція підтверджена у 38 (63,33±6,22 %) жінок з НГЕ, у 41 (66,13±6,01 %) особи з ПЕ, у 39 (62,90±6,13 %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ та майже у всіх 23 (92,00±5,43 %) осіб контрольної групи.

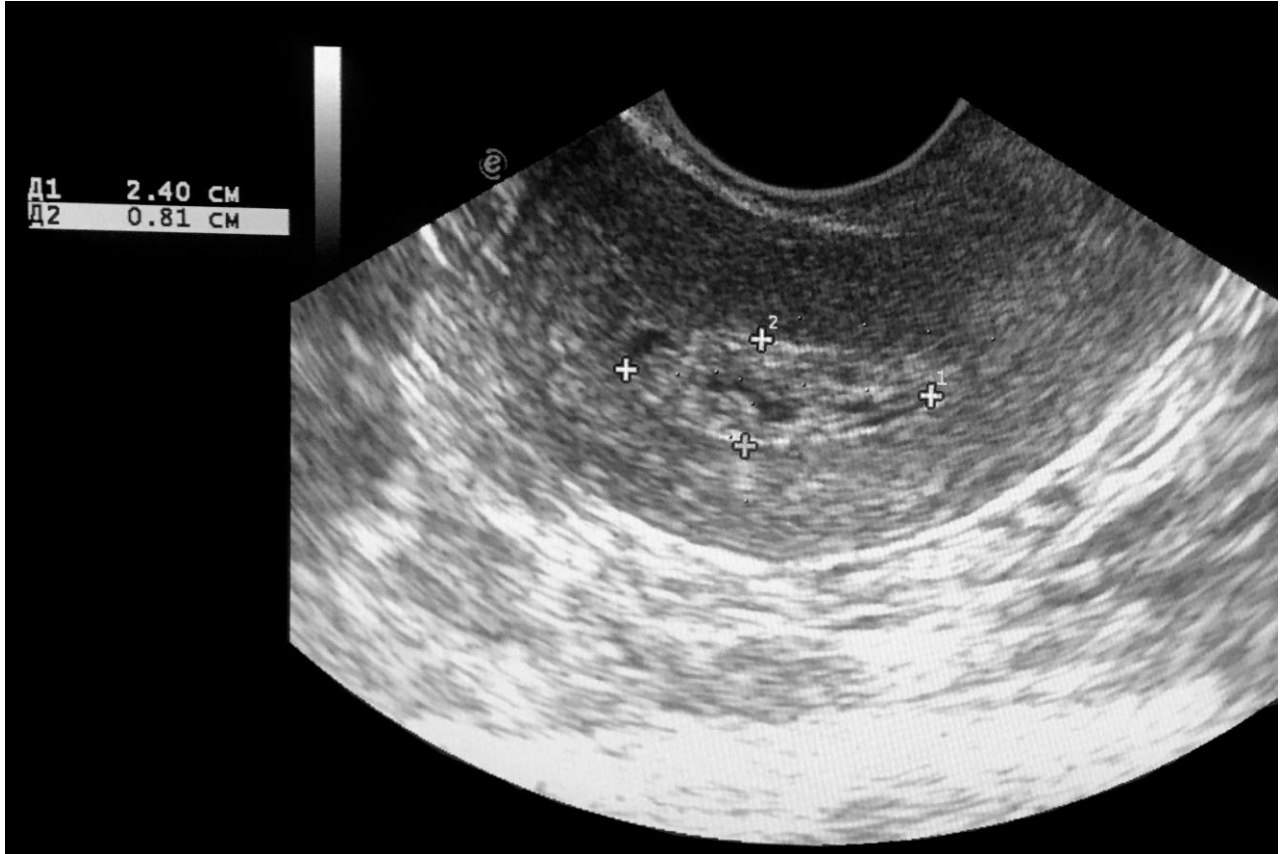


Рисунок 4.11. Ультразвукове зображення гіперехогенних гетерогенних розростань в порожнині матки пацієнтки С., 33 років (7 день МЦ, група з поєднанням НГЕ з ПЕ).

У структурі яєчників доміантний фолікул в першу фазу МЦ розміром більше 12,0 мм визначався у 37 (61,67±6,28 %) жінок з НГЕ, у 41 (66,13±6,01 %) представниці групи з ПЕ, у 39 (62,90±6,13 %) обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та у 21 (70,0 %) жінки з контрольної групи. Мультифолікулярна ехоструктура яєчників була притаманна 23 (12,50±2,44 %) жінкам основних груп та 3 (10,0 %) здоровим жінкам.

Допплерографічне дослідження кровотока в маткових та аркуатних артеріях зареєстровано у всіх жінок: в радіальних і базальних артеріях – у 46

($76,67 \pm 5,46$ %) осіб з НГЕ, у 44 ($70,97 \pm 5,76$ %) представниць групи з ПЕ, у 48 ($77,42 \pm 5,31$ %) жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ та у 14 ($56,00 \pm 9,93$ %) здорових осіб, $p=0,19$. Кровоток у спіральних артеріях зареєстрований у: 19 ($31,67 \pm 6,01$ %) осіб I групи, 20 ($32,26 \pm 5,94\%$) жінок II групи, 23 ($37,10 \pm 6,13$ %) осіб III групи, на відміну від здорових жінок, де інтраендометріальний кровоток був відсутній. Реєстрація колірних ехосигналів у структурі ГПЕ при дослідженні дозволила диференціювати ПЕ від внутрішньоматкових синехій, (рис. 4.12, 4.13), де кровотока не було.

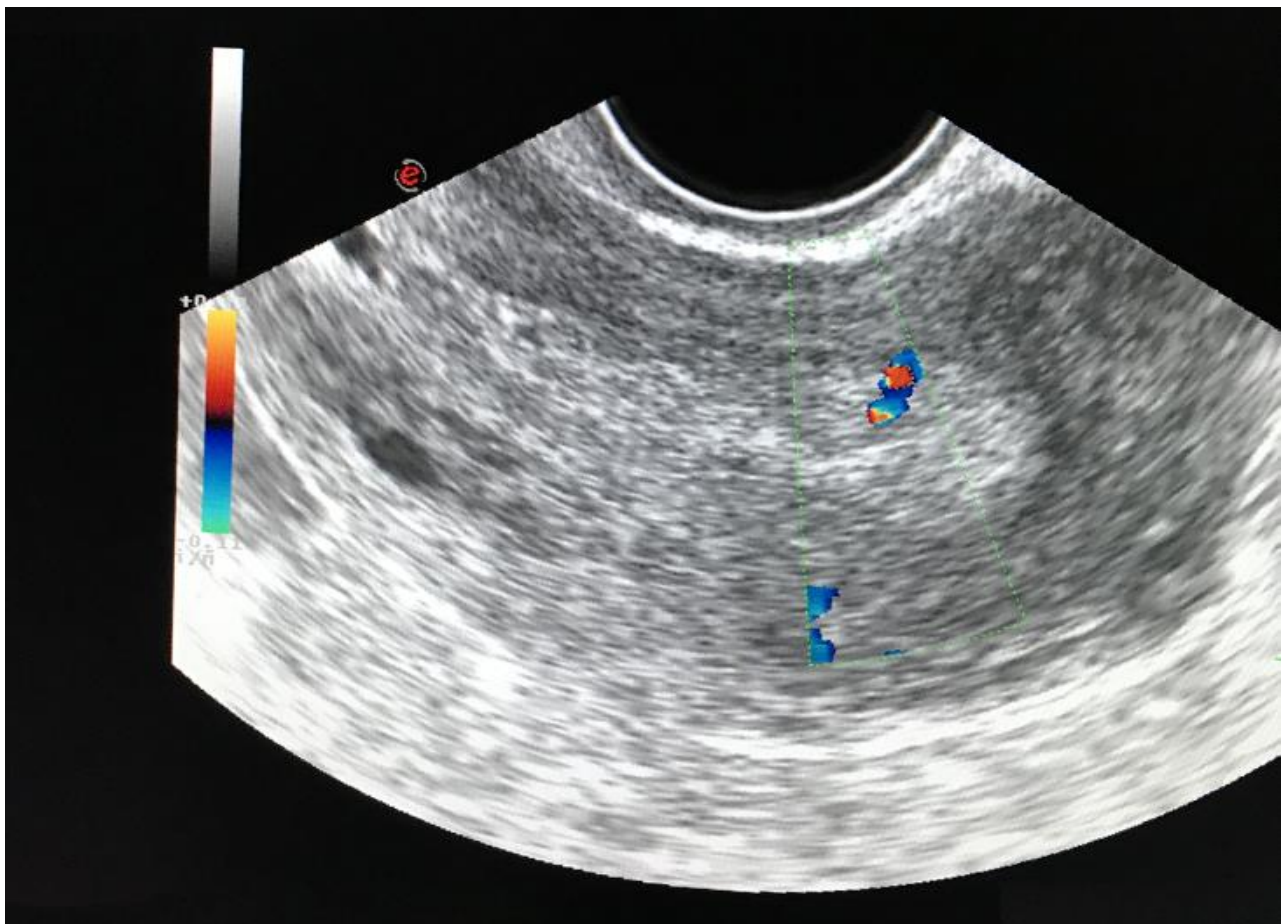


Рисунок 4.12. Ультразвукове зображення судинної ніжки ПЕ при колірному картуванні у пацієнтки Л., 28 років (23 день МЦ, група з поєднанням НГЕ з ПЕ).

Судинна ніжка ПЕ виявлена у переважної більшості – у 44 ($70,97 \pm 5,76$ %) жінок, які мали ПЕ та у 24 ($38,71 \pm 6,19$ %) осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ.



Рисунок 4.13. Ультразвукове зображення синехії порожнини матки у пацієнтки Д., 34 років (5 день МЦ, група з НГЕ).

Допплерометричні показники в маткових судинах у обстежених жінок на 5-7 день МЦ наведено у табл. 4.9.

Виявлено, що ПІ в маткових артеріях у обстежених всіх груп мав схожі значення та становив $1,80 \pm 0,11$ у жінок з НГЕ, $1,82 \pm 0,09$ – у осіб з ПЕ, $1,92 \pm 0,06$ – у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ та $1,74 \pm 0,12$ – у здорових жінок.

Значення ІР в маткових артеріях склали: $0,87 \pm 0,13$ – у жінок І групи, $0,83 \pm 0,17$ – у осіб II групи, $0,84 \pm 0,15$ – у обстежених III групи та $0,89 \pm 0,11$ – в контрольній групі. Отримані дані свідчать, що значення ІР в маткових артеріях серед груп жінок з неатиповою ГПЕ було нижчим, ніж у жінок контрольній групі, однак, ця відмінність статистично виявилась не достовірною ($p > 0,05$).

Під час дослідження ПІ в аркуатних артеріях у жінок з НГЕ становив $0,86 \pm 0,09$, у осіб з ПЕ – $0,83 \pm 0,07$, у обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ –

Допплерометричні показники маткових судин у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок на 5-7 день менструального циклу, ($M \pm m$)

Судини, показник		Частота прояву, абс. (%)			
		I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Контрольна група (n=25)
Маткові артерії	ПІ	1,80±0,11	1,82±0,09	1,92±0,06	1,74±0,12
	ІР	0,87±0,13	0,83±0,17	0,84±0,15	0,89±0,11
Аркуатні артерії	ПІ	0,86±0,09	0,83±0,07	0,87±0,03	0,85±0,08
	ІР	0,64±0,08	(0,62±0,01)*	0,66±0,04	0,70±0,10
Радіальні артерії	ПІ	1,25±0,04	1,27±0,01	1,28±0,05	1,31±0,10
	ІР	0,67±0,04	(0,61±0,01)*	0,66±0,07	0,69±0,11
Базальні артерії	ПІ	0,82±0,10	0,80±0,14	0,81±0,11	0,83±0,11
	ІР	0,58±0,05	(0,53±0,04)*	0,57±0,02	0,59±0,10
Спіральні артерії	ПІ	0,75±0,06	0,77±0,02	0,74±0,03	–
	ІР	0,57±0,05	0,54±0,06	0,56±0,01	–

Примітки: * – відмінність від групи здорових статистично значуща, $p < 0,05$;

0,87±0,03, складаючи в контрольній групі – 0,85±0,08, що також не виявило достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$). ІР в аркуатних артеріях у жінок I групи становив 0,64±0,08, у обстежених II групи – 0,62±0,01, у представниць III групи – 0,66±0,04, в контрольній групі – 0,70±0,10, що виявило достовірно нижчі значення ІР в аркуатних артеріях у групі жінок з ПЕ, ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Щодо аналізу ПІ в радіальних артеріях, у жінок з НГЕ він становив 1,25±0,04, у осіб з ПЕ – 1,27±0,01, у обстежених з поєднанням цих патологій – 1,28±0,05 та у представниць контрольної групи – 1,31±0,10.

При визначенні ІР в радіальних артеріях, у жінок I групи значення склали 0,67±0,04, у осіб II групи – 0,61±0,01, у обстежених III групи – 0,66±0,07 та у здорових жінок – 0,69±0,11. Таким чином, у ході дослідження виявлено достовірне зниження ІР в радіальних артеріях у пацієток в групі з ПЕ у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Під час дослідження базальних артерій, РІ в них становив $0,82 \pm 0,10$ у жінок з НГЕ, $0,80 \pm 0,14$ – у обстежених з ПЕ, $0,81 \pm 0,11$ – у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ та $0,83 \pm 0,11$ – у здорових жінок. ІР за групами розподілився наступним чином: $0,58 \pm 0,05$ у жінок I групи, $0,53 \pm 0,04$ – у обстежених II групи, $0,57 \pm 0,02$ – у осіб з III групи, $0,59 \pm 0,10$ – у жінок контрольної групи. Ці результати вказують, що у групі жінок з ПЕ було достовірне зниження ІР в базальних артеріях у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

РІ в спіральних артеріях становив $0,75 \pm 0,06$ у жінок з НГЕ, $0,77 \pm 0,02$ – у жінок з ПЕ, $0,74 \pm 0,03$ – у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ. ІР в спіральних артеріях становив $0,57 \pm 0,05$ у жінок I групи, $0,54 \pm 0,06$ – у обстежених II групи та $0,56 \pm 0,01$ у осіб III групи, відповідно.

Підсумовуючи вищенаведені результати сонографічних показників, можна стверджувати, що трансвагінальне УЗД є точним та інформативним методом у виявленні ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

Встановлено, що у жінок з неатиповою ГПЕ у досліджуваних судинах спостерігалось зменшення показників периферичного судинного опору у порівнянні зі здоровими жінками. Достовірне зменшення судинної резистентності в аркуатних, радіальних та базальних артеріях у жінок з ПЕ пов'язано з процесами ангиогенезу в ендо- та міометрії. У осіб з НГЕ відзначено вищі показники периферичного судинного опору, ніж у жінок з ПЕ.

Для візуальної оцінки різноманіття ГПЕ, після проведення сонографічного обстеження всім жінкам основних груп була проведена ГС (або гістерорезектоскопія) з подальшим патогістологічним висновком, що виявило деякі особливості [97].

При проведенні ГС візуальні характеристики ПЕ мали особливості: форма утворень – округлі або овальні (рис. 4.14, 4.15), іноді – конусоподібні, в основному – з рівною і гладкою поверхнею; колір – блідо-рожевий, з видимим судинним малюнком, іноді з білуватою поверхнею, що візуально ускладнювало диференціальну діагностику з підслизовим лейоміоматозним вузлом; при наявності тонкої основи ПЕ матки легко зміщувались під струменем рідини.

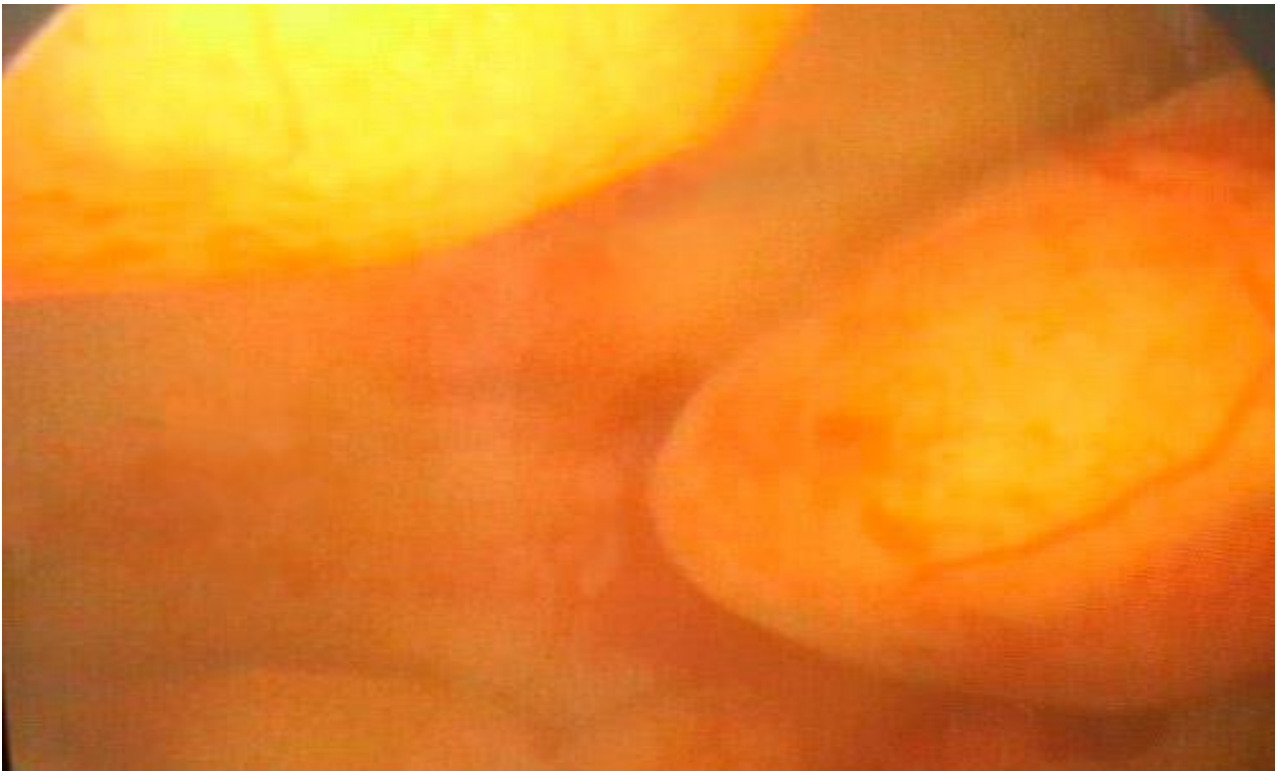


Рисунок 4.14. Гістероскопічне зображення множинних ПЕ пацієнтки К., 34 роки (6 день МЦ, група з ПЕ).



Рисунок 4.15. Гістероскопічне зображення ПЕ на тонкій основі пацієнтки Т., 46 років (5 день МЦ, група з ПЕ).

З огляду на наведені дані, можна говорити, що візуалізація та видалення ПЕ за допомогою ГС не представляє складнощів і дійсно є вдалим методом їх діагностики та лікування і повинна бути впроваджена в клінічну практику.

Проведення візуальної оцінки стану порожнини матки під час виконання ГС виявило особливості (табл. 4.10): виразність судинного малюнка, однорідність та

Таблиця 4.10

Гістероскопічні ознаки порожнини матки у жінок з неатиповою ГПЕ, n (%)

Ознака	Частота прояву, абс. (%)			Різниця, p
	I група (ГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (ГЕ+ПЕ, n=62)	
Поліпоподібні розростання	14 (23,33±5,46)	35 ^{1,3} (56,45±6,30)	23 (37,1±6,13)	<0,001
Поліпи ендометрія поодинокі	2 (3,33±2,32)	26 ¹ (41,94±6,27)	17 ¹ (27,42±5,67)	<0,001
Нерівномірність товщини ендометрія	30 (50,0±6,45)	28 (45,16±6,32)	28 (45,16±6,32)	0,83
Локалізація по правій стінці порожнини матки	5 (8,33±3,57)	10 (16,13±4,67)	10 (16,13±4,67)	0,35
Локалізація по лівій стінці порожнини матки	–	4 (6,45±3,12)	1 (1,61±1,60)	0,07
Локалізація по задній стінці порожнини матки	18 (30,0±5,92)	13 (20,97±5,17)	11 (17,74±4,85)	0,25
Локалізація по передній стінці порожнини матки	18 (30,0±5,92)	15 (24,19±5,44)	22 (35,48±6,08)	0,39
Локалізація в дні порожнини матки	19 (31,67±6,01)	20 (32,26±5,94)	18 (29,03±5,76)	0,92
Виразність судинного малюнка	25 (41,67±6,36)	26 (41,94±6,27)	25 (40,32±6,23)	0,98

Примітки:

¹ – відмінність від групи НГЕ статистично значима, p<0,05;

³ – відмінність від групи НГЕ+ПЕ статистично значима, p<0,05.

товщину слизової оболонки, локалізацію ГПЕ в порожнині матки.

Локалізація неатипової ГПЕ в порожнині матки: найбільш часто ці утворення візуалізувалися по задній, передній стінках порожнини матки та в її дні, визначаючись у 18 (30,00±5,92 %) та 19 (31,67±6,01 %) обстежених із НГЕ; у 13 (20,97±5,17 %), 15 (24,19±5,44 %) та 20 (32,26±5,94 %) осіб із ПЕ та у 11 (17,74±4,85 %), 22 (35,48±6,0 %) та 18 (29,03±5,76 %) жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ, відповідно, не маючи різниці серед жодної з груп обстежених.

Виразність судинного малюнку виявилась однорідною ознакою, констатуючись у 25 (41,67±6,36 %) обстежених із НГЕ, у 26 (41,94±6,27 %) осіб із ПЕ та у 25 (40,32±6,23 %) жінок із поєднанням цих патологій, $p=0,98$.

Вищевказані результати свідчать, що ГС є необхідним етапом для діагностики та прицільної біопсії при підозрі на наявність ГПЕ, але, вона не може мати остаточних відповідей щодо її будови та онконастороженості.

Підсумовуючи особливості клінічної картини та результати діагностичних досліджень слід зазначити, що неатипова ГПЕ займає одне з провідних місць в структурі гінекологічної патології серед жінок репродуктивного віку, які звертаються за стаціонарною гінекологічною допомогою – це майже три жінки з чотирьох (73,9±1,4 %).

Безплідність є актуальною проблемою для пацієнток з неатиповою ГПЕ, яка на тлі хронічного сальпінгоофориту виявлена майже в половині випадків (44,5 % – серед обстежених із ПЕ, 40,0 % – серед пацієнток з НГЕ та 48,3 % – серед жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ).

Характерною ознакою неатипової гіперпроліферативної патології жіночих геніталій є поєднання такої патології у міо- та ендометрії: НГЕ поєднується у 40,4 % жінок із лейоміомою матки та у 30,3 % осіб із аденоміозом. Аналогічні поєднання характерні і для жінок із ПЕ: із лейоміомою матки – у 30,1 % обстежених, із аденоміозом – у 36,3 % випадках.

Порушення менструального циклу патогномічне для жінок із неатиповою ГПЕ та визначено із найвищими показниками у осіб, які мали морфологічні ознаки НГЕ – в 53,3 % випадках та у жінок з поєднанням НГЕ з

ПЕ – в 61,3 %, відповідно, в той час, як у обстежених лише з ПЕ цей діагноз встановлений у третини – у 32,3 % випадках, що мало статистичну відмінність на рівні значимості $p=0,004$.

Жінки основних груп на момент настання менархе були старшими порівняно з контрольною групою і при відсутній різниці у тривалості менструального циклу зафіксована більша тривалість самої менструації у пацієнток всіх трьох груп порівняно зі здоровими жінками ($4,24\pm 0,60$ днів).

Підводячи підсумки розділу, слід зазначити, що патогенетично обґрунтованою профілактикою розвитку неатипової ГПЕ є стратегія, спрямована на своєчасне виявлення та адекватне лікування запальних процесів ОМТ, раннє виявлення причин порушень в менструальній сфері та профілактику «гіперпроліферативного» синдрому в гінекологічній практиці.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами даного розділу:

1. Горбань НЕ. Полип и гиперплазия эндометрия – этиопатогенетические аспекты рационального подхода к проблеме. Вісник наукових досліджень. 2017;89(4):67-72.

2. Vovk IB, Gorban NE, Kondratiuk VK. Clinicopathologic Aspects of Endometrial Proliferous Processes in Women of Reproductive Age. Галицький лікарський вісник. 2017;4(24):7-11.

3. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;22(2):52-7.

4. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Бесплодность як основний аспект порушення генеративної функції жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;39(3):62-72.

5. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша ІІ. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. Актуальні питання

педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;24(2):32-8.

6. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;3(81):77-83.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ СТАТЕВИХ ШЛЯХІВ, ПОРОЖНИНИ МАТКИ ТА ВМІСТУ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

5.1. Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Постійний розвиток медичної науки характеризується розкриттям нових патогенетичних аспектів гіперпроліферативної патології у жінок, що обумовлює необхідність проведення диференційного підходу в кожному конкретному випадку, пов'язаного не лише з корекцією гормонального гомеостазу, а й з антибактеріальним, протизапальним лікуванням, корекцією мікробіоценозу [340]. Попередні наукові дослідження показали, що дестабілізація екосистеми статевих шляхів може бути безпосереднім тригерним фактором у виникненні гіперпроліферативної патології не лише у нижніх відділах статевих шляхів, але і в міо- та ендометрії, яєчниках, що має бути враховане при виборі тактики лікування таких жінок [41; 55; 56; 57].

Тільки комплексний підхід до вирішення проблеми гіперпроліферації дозволить розробити ефективний алгоритм ведення жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ.

У дослідженні встановлено, що патологічні зміни мікробіоценозу піхви у жінок з неатиповою ГПЕ мали переважно три варіанти проявів: бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт та кандидоз [107].

Частота бактеріального вагінозу у обстежених з ПЕ дорівнювала $20,97 \pm 5,17$ %, що було достовірно менше, ніж у осіб з НГЕ та поєднанням цих патологій, де цей стан був верифікований майже у кожної другої жінки ($58,33 \pm 6,36$ та $46,77 \pm 6,34$ % при $p < 0,001$ та $p < 0,01$, відповідно).

В той же час найменша частота аеробного вагініту відмічалася у осіб з

НГЕ ($23,33 \pm 5,46$ %), що відрізнялося від такої у жінок з ПЕ ($51,61 \pm 6,35$ %, $p=0,002$) та у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ ($40,32 \pm 6,23$ %, $p=0,07$).

Найменша частота кандидозу зафіксована серед жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ ($12,9 \pm 4,26$ %) на противагу групі обстежених з ПЕ, де він виявлений у $27,42 \pm 5,67$ % осіб, $p=0,07$. Серед жінок з НГЕ кандидоз діагностований у $18,33 \pm 5,0$ % випадків, що статистично не відрізнялося від двох інших груп дослідження.

Видовий склад аеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій мікробіому статевих шляхів обстежених жінок мав свої особливості.

Слід відзначити, що кожен варіант змін мікроекології характеризувався наявністю в спектрі виділеної флори як агресивних видів бактерій, що обумовлюють прояви патології, так і кількох видів супутньої стабілізуючої мікрофлори (табл. 5.1).

Так, у жінок з НГЕ в спектрі виділеної мікрофлори переважали мікроаерофіли – *Gardnerella vaginalis* у 24 ($40,0 \pm 6,32$ %) осіб та *Atopobium vaginae* у 17 ($28,33 \pm 5,82$ %) обстежених, також реєструвались представники факультативної аеробної мікрофлори (*Str. faecalis* – у 12 ($23,33 \pm 5,46$ %) жінок, *E. coli* – у 11 ($18,33 \pm 5,0$ %) випадках та *Klebsiella spp.* – у 10 ($16,67 \pm 4,8$ %) осіб. Представники облигатної анаеробної мікрофлори у жінок з НГЕ виявлені: *Peptostreptococcus spp.* – у 19 ($31,67 \pm 6,01$ %) осіб, *Bacteroides spp.* – у 34 ($56,67 \pm 6,40$ %) обстежених (що відрізнялось від аналогічного показника у жінок з ПЕ, $p=0,004$), *Fusobacterium spp.* – у 16 ($26,67 \pm 5,71$ %) осіб, *Prevotella spp.* – у 11 ($18,33 \pm 5,0$ %) жінок, *Eubacterium spp.* – у 16 ($26,67 \pm 5,71$ %) випадках в діагностично значимих концентраціях.

Частота реєстрації облигатних анаеробів знаходилась в межах від 18,3 до 56,7 %. Склад асоціацій представлений 3–6 видами аеробної та анаеробної мікрофлори. Слід зазначити, що показники обсіменіння статевих шляхів аеробною мікрофлори у жінок з НГЕ не досягали високого рівня (8,3–23,3 %). В матеріалі, одержаному зі статевих шляхів таких жінок, виявлено дефіцит захисної мікрофлори – лактобацил у $25,00 \pm 5,59$ % випадків.

Таблиця 5.1

Частота бактеріальної контамінації цервікального каналу у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок, %

Мікроорганізм	Частота			Здорові жінки (n=30)
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	
<i>St. epidermidis</i>	16,67±4,81	25,81±5,56	30,65±5,85	20,00±7,3
<i>St. epidermidis</i> (зем+)	8,33±3,57	33,87±6,01*	20,97±5,17	6,67±4,55
<i>St. aureus</i>	13,33±4,39	22,58±5,31*	17,74±4,85	3,33±3,28
<i>Str. agalactiae</i>	15,00±4,61	29,03±5,76*	24,19±5,44	6,67±4,55
<i>Str. faecalis</i>	23,33±5,46	38,71±6,19*	30,65±5,85	13,33±6,21
<i>E. coli</i>	18,33±5,0	33,87±6,01*	32,26±5,94*	10,00±5,48
<i>Enterobacter spp.</i>	15,00±4,61	17,74±4,85	16,13±4,67	6,67±4,55
<i>Klebsiella spp.</i>	16,67±4,81	20,97±5,17	17,74±4,85	3,33±3,28
<i>Candida albicans</i>	23,33±5,46	27,42±5,67	25,81±5,56	10,0±5,48
<i>Lactobacillus spp.</i>	75,0±5,59*	66,13±6,01*	72,58±5,67*	100,0±0,0
<i>Bacteroides spp.</i>	56,67±6,40**	29,03±5,76	33,87±6,01	43,33±9,05
<i>Peptococcus spp.</i>	21,67±5,32	14,52±4,47*	20,97±5,17	36,67±8,8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	31,67±6,01	16,13±4,67	22,58±5,31	33,33±8,61
<i>Fusobacterium spp.</i>	26,67±5,71	12,90±4,26	20,97±5,17	13,33±6,21
<i>Veillonella spp.</i>	21,67±5,32	17,74±4,85	19,35±5,02	10,0±5,48
<i>Prevotella spp.</i>	18,33±5,0*	19,35±5,02*	16,13±4,67*	56,67±9,05
<i>Eubacterium spp.</i>	26,67±5,71	22,58±5,31	24,19±5,44	16,67±6,8
<i>Atopobium vaginae</i>	28,33±5,82*	16,13±4,67	22,58±5,31*	3,33±3,28
<i>Gardnerella vaginalis</i>	40,00±6,32*	35,48±6,08*	37,10±6,13*	10,00±5,48
<i>Mycoplasma hominis</i>	25,00±5,59*	27,42±5,67*	24,19±5,44*	3,33±3,28
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	28,33±5,82*	33,87±6,01*	30,65±5,85*	6,67±4,55
<i>Chlamydia trachomatis</i>	23,33±5,46*	29,03±5,76*	25,81±5,56*	3,33±3,28

Примітки:

* – різниця з групою здорових жінок при $p \leq 0,05$;

** – різниця з групою ПЕ при $p \leq 0,05$.

Мікроекологія статевих шляхів у жінок репродуктивного віку з ПЕ також характеризувалась формуванням дисбіотичних змін, які за проявами

відповідали основним варіантам, виявленим у осіб з НГЕ.

До спектру аеробної мікрофлори статевих шляхів у жінок з ПЕ входили потенційно-патогенні грампозитивні коки (*St. epidermidis* – у 16 (25,81±5,56 %) осіб, *St. epidermidis* гем⁺ – у 21 (33,87±6,01 %) жінки, що мало статистичну відмінність від показників в групі обстежених з НГЕ (p=0,003): *St. aureus* – у 14 (22,58±5,31 %) випадках, *Str. faecalis* – у 24 (38,71±6,19 %) осіб, *Str. agalactiae* – у 18 (29,03±5,76 %) жінок, що також було відмінним від показників в групі обстежених з НГЕ, (p=0,01) та грамнегативні палички (*E.coli* – у 21 (33,87±6,01 %) та *Klebsiella spp.* – у 13 (20,97±5,17 %) осіб, відповідно). У жінок даної групи кількісні показники цих умовно-патогенних мікроорганізмів суттєво перевищували діагностичний рівень (lg 4,6–lg 5,6 КУО/мл). Також в складі бактеріальних асоціацій спостерігалось збільшення частоти реєстрації мікрофлори, що мала фактори патогенності (гемолітична та лецитиназна активність, плазмокоагуляція). В спектрі виділеної мікрофлори у жінок з ПЕ було виявлено збільшення питомої ваги грибів р. *Candida* – визначені у 17 (27,42±5,67 %) осіб.

Анаеробна мікрофлора зі статевих шляхів жінок цієї групи висівалась з незначною частотою в високих концентраціях, а її спектр суттєво не відрізнявся від виявленого у обстежених з НГЕ: мікроаерофіли – *Gardnerella vaginalis* – у 22 (35,48±6,08 %) жінок, *Atopobium vaginae* – у 10 (16,13±4,67 %) обстежених, а також облігатні анаероби *Fusobacterium spp.* – у 8 (12,90±4,26 %) осіб, *Peptostreptococcus* – у 10 (16,13±4,67 %) жінок, *Eubacterium spp.* – у 14 (22,58±5,31 %) обстежених. Статистично значиму відмінність (p=0,004) мали лише показники *Bacteroides spp.*, визначаючись у 18 (29,03±5,76 %) представниць групи з ПЕ, на відміну від показників в групі осіб з НГЕ – у 34 (56,67±6,40 %). Облігатні анаеробні мікроорганізми висівались в діагностичних концентраціях (lg 4,0–4,6 КУО/мл).

У жінок з ПЕ виявлено контамінацію статевих шляхів асоціаціями грибів р. *Candida* та умовно-патогенної мікрофлори. Кількісні показники висіву грибів р. *Candida* досягали високого рівня (lg 4,6–5,8 КУО/мл). Присутність

представників анаеробної мікрофлори в складі асоціацій була незначною (14,5–17,7 %). У більшості жінок з кандидозом гриби р. *Candida* знаходились як в псевдоміцеліальній формі, так і у вигляді дріжджових клітин. Також слід відзначити, що найчастіше гриби р. *Candida* контамінували статеві шляхи в асоціаціях з представниками потенційно-патогенної аеробної мікрофлори.

Стан бактеріального вагінозу статевих шляхів у жінок з ПЕ реєструвався з меншою частотою (в 2,6 рази), ніж у обстежених з НГЕ.

Переважно до складу анаеробного спектра мікрофлори входили *Peptostreptococcus spp.*, висіваючись у 10 (16,13±4,67 %) випадках, *Fusobacterium spp.* – виявляючись у 8 (12,90±4,26 %) жінок. Концентрація цих мікроорганізмів не досягала високого рівня (lg 4,4–5,2 КУО/мл).

В порівнянні з даними, виявленими в групі обстежених з НГЕ, у жінок з ПЕ виявлено меншу частоту реєстрації мікроаерофілів (*Gardnerella vaginalis* – до 35,5 %, *Atopobium vaginae* – до 16,1 %).

Також слід зазначити, що у осіб даної групи реєструвалися асоціації аеробної та анаеробної мікрофлори, до яких входило три-чотири вида бактерій. Як у жінок з НГЕ, у осіб з ПЕ також виявлено дефіцит лактобацил – вони визначались лише у 41 (66,13±6,01 %) випадках.

У обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ майже з однаковою частотою зареєстровано випадки бактеріального вагінозу (46,77±6,34 %) та аеробного вагініту (40,32±6,23 %), відповідно.

Найчастіше в цій групі виділялися *Bacteroides spp.* – у 21 (33,87±6,01 %) жінки, *E.coli* – у 20 (32,26±5,94 %) осіб, *St. epidermidis* – у 19 (30,65±5,85 %) обстежених, *Str. faecalis* – у 19 (30,65±5,85 %) випадках та *Gardnerella vaginalis* – у 23 (37,10±6,13 %) осіб, але, концентрація цих мікроорганізмів не досягала високого рівня (lg 4,2–5,2 КУО/мл). Також, звернуло на себе увагу зниження частоти виявлення представників лактобацил, які були відсутні у 27,42±5,67 % жінок.

При обстеженні здорових жінок, в порівнянні з обстеженими, які мали неатипову ГПЕ, встановлено значно меншу частоту асоціативних форм

бактеріальної та грибової контамінації статевих шляхів. Так, лише у 2 (6,67±4,55 %) здорових жінок виявлено асоціації мікроаерофілів з окремими представниками облигатної анаеробної мікрофлори (*Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*). Асоціації представників аеробної умовно-патогенної мікрофлори (*St. aureus*, *St. epidermidis* (гем⁺), *E. coli*, *Str. faecalis*, *Klebsiella spp.*) з сапрофітними мікроорганізмами виявлено у 3 (10,00±5,48 %) здорових жінок. Гриби р. *Candida* в асоціації з аеробною мікрофлорою зареєстровано в 4 (13,33±6,21 %) випадках. На відміну від осіб з неатиповою ГПЕ, у здорових жінок склад асоціацій був представлений лише двома-трьома видами мікрофлори, а щільність мікробної або грибової контамінації статевих шляхів була незначною. Кількісні показники висіву анаеробної та аеробної мікрофлори знаходились нижче рівнів діагностичних значень, а лактобацили були виявлені у всіх жінок.

Слід відзначити, що в групі здорових жінок було зареєстровано по одному випадку висівання з піхви *Mycoplasma hominis* та *Chlamydia trachomatis* (3,33±3,28 %), два (6,67±4,55 %) випадки виявлення *Ureaplasma urealyticum* та у трьох (10,00±5,48 %) жінок висівалася *Gardnerella vaginalis*. В усіх випадках частоти при $p < 0,05$ відрізнялися від аналогічних у жінок з неатиповою ГПЕ.

Для проведення статистичного аналізу бактеріологічного обсіменіння цервікального каналу жінок з неатиповою ГПЕ в порівнянні із здоровими жінками, застосовано критерій Крускала-Уолліса та постеріорні порівняння за критерієм Данна, які дозволили вирахувати достовірність відмінностей кількісних показників обсіменіння по всім групам обстежених (табл. 5.2).

Проведений аналіз кількісних показників обсіменіння статевих шляхів встановив, що у обстежених основних груп в порівнянні з групою здорових жінок, був достовірно вищий показник реєстрації *St. epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Candida albicans*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.* та достовірно нижчий показник *Lactobacillus spp.* Окрім того у здорових жінок порівняно з обстеженими з поєднанням НГЕ з ПЕ був

Таблиця 5.2

Кількісні показники обсіменіння статевих шляхів у жінок з неатиповою ГПЕ та здорових жінок, Іg КУО/мл (М±m)

Мікроорганізм	Групи обстежених			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові (n=30)
<i>St. epidermidis</i>	4,60±0,31*	4,38±0,20**	5,00±0,22*	3,33±0,42
<i>St. epidermidis</i> гем ⁺	4,0	4,76±0,22	4,62±0,27**	2,50±0,5
<i>St. aureus</i>	4,75±0,37	5,57±0,23	4,82±0,3	—***
<i>Str. agalactiae</i>	3,67±0,53	5,00±0,18	4,67±0,25**	2,50±0,50
<i>Str. faecalis</i>	4,29±0,35	5,38±0,17*	5,05±0,28*	3,50±0,29
<i>E.coli</i>	4,36±0,24**	5,62±0,18*	4,60±0,21*	3,33±0,33
<i>Enterobacter spp.</i>	4,11±0,35*	4,64±0,39*	4,0*	3,0
<i>Klebsiella spp.</i>	4,0	5,0	4,36±0,24	—***
<i>Candida albicans</i>	5,29±0,34*	5,76±0,16*	5,44±0,22*	3,33±0,33
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,44±0,17*	3,02±0,16*	3,18±0,15*	6,17±0,1
<i>Bacteroides spp.</i>	5,56±0,14*	5,22±0,24*	5,43±0,2*	3,00±0,14
<i>Peptococcus spp.</i>	4,92±0,43*	4,22±0,22*	4,77±0,26*	3,27±0,14
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	5,16±0,23*	4,40±0,50*	5,21±0,26*	2,50±0,17
<i>Fusobacterium spp.</i>	4,81±0,33*	4,25±0,45*	4,62±0,27*	2,50±0,29
<i>Veillonella spp.</i>	4,62±0,35*	4,00±0,47*	4,92±0,29*	2,33±0,33
<i>Prevotella spp.</i>	4,73±0,49*	4,08±0,40**	5,00±0,33*	3,18±0,21
<i>Eubacterium spp.</i>	5,25±0,25*	4,00±0,0*	4,60±0,31*	2,40±0,24
<i>Atopobium vaginae</i>	5,18±0,25	4,20±0,2	4,57±0,44	—***

Примітки:

* – різниця з групою здорових жінок при $p \leq 0,05$;

** – різниця з групою здорових жінок при $p > 0,05$, але $< 0,10$;

*** – в групі лише одна жінка, тому середня величина не визначалась.

достовірно нижчим показник *St. epidermidis* гем⁺ та *Str. agalactiae*, а порівняно з жінками з ПЕ та поєднанням НГЕ з ПЕ – *Str. faecalis*.

Результати кількісних показників обсіменіння статевих шляхів довели, що у осіб з ПЕ порівняно з жінками, які мали НГЕ, виявилися достовірно вищими показники: *St. epidermidis* гем⁺ (Іg 4,76±0,22 КУО/мл проти Іg 4,00 КУО/мл, $p < 0,01$), *St. aureus* (Іg 5,57±0,23 КУО/мл проти Іg 4,75±0,37 КУО/мл,

p=0,08), *Str. agalactiae* (lg 5,00±0,18 КУО/мл проти lg 3,67±0,53 КУО/мл, p=0,04), *Str. faecalis* (lg 5,38±0,17 КУО/мл проти lg 4,29±0,35 КУО/мл, p=0,01), *E. coli* (lg 5,62±0,18 КУО/мл проти lg 4,36±0,24 КУО/мл, p<0,001), *Klebsiella spp.* (lg 5,00 КУО/мл проти lg 4,00 КУО/мл, p=0,02), тоді як достовірно нищим були показники: *Lactobacillus spp.* (lg 3,02±0,16 КУО/мл проти lg 3,44±0,17 КУО/мл, p=0,08), *Eubacterium spp.* (lg 4,00±0,00 КУО/мл проти lg 5,25±0,25 КУО/мл, p<0,001), *Atopobium vaginae* (lg 4,20±0,20 КУО/мл проти lg 5,18±0,25 КУО/мл, p<0,01).

Показано також, що у осіб з ПЕ порівняно з жінками з поєднанням НГЕ з ПЕ були достовірно нищими показники *St. epidermidis* (lg 4,38±0,20 КУО/мл проти lg 5,00±0,22 КУО/мл, p=0,04), *Prevotella spp.* (lg 4,08±0,40 КУО/мл проти lg 5,00±0,33 КУО/мл, p<0,001), *Eubacterium spp.* (lg 4,00±0,00 КУО/мл проти lg 4,60±0,31 КУО/мл, p=0,07) та вищим показник *St. aureus* (lg 5,57±0,23 КУО/мл проти lg 4,82±0,30 КУО/мл, p=0,06) і *E. coli* (lg 5,62±0,18 КУО/мл проти lg 4,60±0,21 КУО/мл, p<0,001).

Відмічено також у осіб з НГЕ порівняно з жінками з поєднанням НГЕ з ПЕ меншим був показник *St. epidermidis gem⁺* (lg 4,00 КУО/мл проти lg 4,62±0,27 КУО/мл %, p=0,04).

Якщо підсумувати вищеописані особливості частоти обсіменіння статевих шляхів бактеріальними агентами у жінок з неатиповою ГПЕ, встановлено, що у групі з НГЕ у посівах з ЦК частіше виявлялися анаеробні грамнегативні бактерії – *Bacteroides spp.* (56,67±6,40 %) та *Peptostreptococcus spp.* (31,67±6,01 %). Високою була частота обсіменіння ЦК *Gardnerella vaginalis* (40,00±6,32 %), *Atopobium vaginae* та *Ureaplasma urealyticum* (по 28,33±5,82 %), *Eubacterium spp.* та *Fusobacterium spp.* (по 26,67±5,71 %), *Mycoplasma hominis* (25,00±5,59 %), відмічався дефіцит *Lactobacillus spp.* у 25,00±5,59 % жінок.

lg 4,60±0,31 КУО/мл, p=0,07) та вищим показник *St. aureus* (lg 5,57±0,23 КУО/мл проти lg 4,82±0,30 КУО/мл, p=0,06) і *E. coli* (lg 5,62±0,18 КУО/мл проти lg 4,60±0,21 КУО/мл, p<0,001).

Відмічено також у осіб з НГЕ порівняно з жінками з поєднанням НГЕ з

ПЕ меншим був показник *St. epidermidis* $гем^+$ ($lg\ 4,00$ КУО/мл проти $lg\ 4,62 \pm 0,27$ КУО/мл %, $p=0,04$).

Якщо підсумувати вищеописані особливості частоти обсіменіння статевих шляхів бактеріальними агентами у жінок з неатиповою ГПЕ, встановлено, що у групі з НГЕ у посівах з ЦК частіше виявлялися анаеробні грамнегативні бактерії – *Bacteroides spp.* ($56,67 \pm 6,40$ %) та *Peptostreptococcus spp.* ($31,67 \pm 6,01$ %). Високою була частота обсіменіння ЦК *Gardnerella vaginalis* ($40,00 \pm 6,32$ %), *Atopobium vaginae* та *Ureaplasma urealyticum* (по $28,33 \pm 5,82$ %), *Eubacterium spp.* та *Fusobacterium spp.* (по $26,67 \pm 5,71$ %), *Mycoplasma hominis* ($25,00 \pm 5,59$ %), відмічався дефіцит *Lactobacillus spp.* у $25,00 \pm 5,59$ % жінок.

В групі обстежених з ПЕ найчастіше з ЦК виділялися *Str. faecalis* ($38,71 \pm 6,19$ %). Майже у кожній третій жінки виявлялись *Gardnerella vaginalis* ($35,48 \pm 6,08$ %), *St. epidermidis* ($гем^+$), *E. coli* та *Ureaplasma urealyticum* (по $33,87 \pm 6,01$ %), *Str. agalactiae*, *Bacteroides spp.* і *Chlamydia trachomatis* (по $29,03 \pm 5,76$ %). При цьому *Lactobacillus spp.* були присутні лише у двох третин пацієнток ($66,13 \pm 6,01$ %).

У жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ реєструвалась значна частота *Gardnerella vaginalis* ($37,10 \pm 6,13$ %). У кожній третій особи виявлено *Bacteroides spp.* ($33,87 \pm 6,01$ %), *E. coli* ($32,26 \pm 5,94$ %), *St. epidermidis*, *Str. faecalis*, *Ureaplasma urealyticum* (по $30,65 \pm 5,85$ %); у кожній четвертій – гриби р. *Candida* та *Chlamydia trachomatis* (по $25,81 \pm 5,56$ %), *Str. agalactiae*, *Eubacterium spp.* і *Mycoplasma hominis* (по $24,19 \pm 5,44$ %). При цьому відсутність *Lactobacillus spp.* була виявлена у $27,42 \pm 5,67$ % жінок цієї групи.

В цілому порівняння показників бактеріальної контамінації статевих шляхів у жінок всіх груп дозволило встановити підвищення частоти та концентрації аеробних представників *Firmicutes* у жінок з ПЕ, анаеробної мікрофлори у особ з НГЕ та поєднанням НГЕ з ПЕ. Висока частота багатоконпонентних бактеріально-грибкових асоціацій на тлі найменшого рівня лактобацил зареєстрована переважно у обстежених з ПЕ.

Таким чином, проведене бактеріологічне обстеження жінок з неатиповою

ГПЕ дозволило виявити суттєві порушення структури мікробіоти ЦК, які полягали в активній проліферації потенційно патогенної аеробної та анаеробної мікрофлори, збільшенні частоти реєстрації збудників ПСШ, формуванні бактеріально-грибкових асоціацій на тлі дефіциту стабілізуючої мікрофлори – лактобацил.

Порушення нормального співвідношення лактофлори та умовно-патогенної мікрофлори, збільшення в складі асоціацій мікроаерофілів та облигатних анаеробів може супроводжуватись зміною ферментативних та інших метаболічних процесів, які ведуть до деструкції епітеліальних клітин слизової оболонки статевих шляхів [47; 127; 371; 400]. Одержані дані свідчать про доцільність моніторингу показників мікробіоценозу статевих шляхів у жінок з неатиповою ГПЕ.

5.2. Особливості мікробіоценозу порожнини матки у жінок з неатиповою неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Зважаючи на дискусійність питання та нестачу чітких відповідей щодо мікробіологічних показників порожнини матки за наявності різної гінекологічної патології, особливо за її гіперпроліферативних змін, в рамках наукового дослідження було проведено обстеження її на предмет обсіменіння бактеріальними агентами. Оцінювались будь-які результати росту бактеріальних агентів на поживних середовищах (від $1g$ 2 КУО/мл). Матеріал для дослідження з порожнини матки у жінок отримували з додержанням умов стерильності та запобігання випадків бактеріального заносу.

Важливою знахідкою було те, що результати бактеріологічних досліджень матеріалу з порожнини матки у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ засвідчили про реєстрацію у обстежених різних видів мікрофлори (табл. 5.3) [34; 314].

До спектру аеробної грампозитивної мікрофлори, виділеної з порожнини

Таблиця 5.3

Частота реєстрації бактеріальних агентів у посівах з порожнини матки жінок з неатиповою ГПЕ, %

Мікроорганізм	Групи обстежених		
	I група (НГЕ, n=60)	II група (НПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)
<i>St. epidermidis</i>	11,67±4,14	25,81±5,56	22,58±5,31
<i>St. epidermidis</i> (гем ⁺)	16,67±4,81	22,58±5,31	17,74±4,85
<i>St. aureus</i>	8,33±3,57	17,74±4,85	20,97±5,17
<i>Str. agalactiae</i>	13,33±4,39	19,35±5,02	22,58±5,31
<i>Str. faecalis</i>	20,00±5,16	20,97±5,17	24,19±5,44
<i>E. coli</i>	21,67±5,32	22,58±5,31	30,65±5,85
<i>Enterobacter spp.</i>	11,67±4,14	12,90±4,26	19,35±5,02
<i>Klebsiella spp.</i>	6,67±3,22	8,06±3,46	12,90±4,26
<i>Candida albicans</i>	5,00±2,81	6,45±3,12	11,29±4,02
<i>Lactobacillus spp.</i>	18,33±5,00	19,35±5,02	17,74±4,85
<i>Bacteroides spp.</i>	30,00±5,92	38,71±6,19	33,87±6,01
<i>Peptococcus spp.</i>	15,00±4,61	16,13±4,67	11,29±4,02
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	18,33±5,00	24,19±5,44	17,74±4,85
<i>Fusobacterium spp.</i>	16,67±4,81	25,81±5,56	24,19±5,44
<i>Veillonella spp.</i>	13,33±4,39	22,58±5,31	20,97±5,17
<i>Prevotella spp.</i>	8,33±3,57	19,35±5,02	16,13±4,67
<i>Eubacterium spp.</i>	10,00±3,87	22,58±5,31	20,97±5,17

матки у жінок з НГЕ, найчастіше входили: *Str. faecalis* – у 12 (20,00±5,16 %) осіб, *Str. agalactiae* – у 8 (13,33±4,39 %) обстежених, *St. epidermidis* (гем⁺) – у 10 (16,67±4,81 %) жінок та *St. epidermidis* – у 7 (11,67±4,14 %) випадках.

Серед ентеробактерій зареєстровано найбільшу частоту контамінації порожнини матки *E. coli* – у 13 (21,67±5,32 %) обстежених. З меншою частотою висівались *Enterobacter spp.* – у 7 (11,67±4,14 %) жінок та *Klebsiella spp.* – у 4 (6,67±3,22 %) осіб. Гриби р. *Candida* виділялись з порожнини матки лише у 3 (5,00±2,81 %) обстежених.

Слід зазначити, що кількісні показники висіву аеробної умовно-

патогенної мікрофлори не досягали високого рівня (lg 2-4 КУО/мл).

Анаеробна мікрофлора, яка була виділена з порожнини матки у жінок з НГЕ найчастіше була представлена *Bacteroides spp.* – виявляючись у 18 (30,00±5,92 %) осіб та *Peptostreptococcus spp.* – висіваючись у 11 (18,33±5,0 %) жінок. Також до спектру анаеробної мікрофлори входили *Prevotella spp.* – у 5 (8,33±3,57 %) обстежених, *Fusobacterium spp.* – у 10 (16,67±4,81 %) випадках, *Peptococcus spp.* – у 9 (15,00±4,61 %) жінок, *Veillonella spp.* – у 8 (13,33±4,39 %) пробах та *Eubacterium spp.* – у 6 (10,0±3,87 %) осіб. Кількісні показники висіву облигатних анаеробів з порожнини матки у осіб цієї групи не досягали високого рівня (lg 2–4 КУО/мл).

За наявності у жінок ПЕ було встановлено більш високий рівень бактеріальної контамінації порожнини матки, ніж у осіб з НГЕ.

Аероби, які були виділені з порожнини матки у жінок з ПЕ, переважно були представлені коками різних таксонів (*Str. faecalis* – у 13 (20,97±5,17 %) осіб, *Str. agalactiae* – у 12 (19,35±5,02 %) жінок, *St. aureus* – у 11 (17,74±4,85 %) обстежених, *St. epidermidis* – у 16 (25,81±5,56 %) жінок, *St. epidermidis* (зем⁺) – у 14 (22,58±5,31 %) випадках та ентеробактеріями (*E. coli* – у 14 (22,58±5,31 %) осіб, *Enterobacter spp.* – у 8 (12,90±4,26 %) обстежених) та *Klebsiella spp.* – у 5 (8,06±3,46 %) жінок. Частота висіву грибів р. *Candida* склала 6,45±3,12 %, визначаючись у 4 випадках. Концентрація виділеної аеробної потенційно патогенної мікрофлори в матеріалі з порожнини матки дещо перевищувала показники, одержані у жінок в групі з НГЕ, але, статистично не маючи достовірної різниці.

Серед анаеробної мікрофлори домінуючим видом виділеним із порожнини матки у осіб з ПЕ, як і у жінок з НГЕ були *Bacteroides spp.*, виявлений у 24 (38,71±6,19 %) випадках. Також, у жінок цієї групи зареєстровано деяке підвищення вмісту інших видів анаеробної флори (*Peptostreptococcus spp.* – у 15 (24,19±5,44 %) осіб, *Prevotella spp.* – у 12 (19,35±5,02 %) жінок, *Fusobacterium spp.* – у 16 (25,81±5,56 %) випадках та *Eubacterium spp.* – у 14 (22,58±5,31 %) осіб.

Кількісні показники висіву анаеробної мікрофлори з порожнини матки у жінок з ПЕ знаходились на більш високому рівні (переважно Іг 4 КУО/мл).

При бактеріологічному дослідженні матеріалу з порожнини матки у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ зареєстровано деяке збільшення частоти ідентифікації *St. aureus* порівняно з особами, які мали НГЕ (20,97±5,17 % проти 8,33±3,57 %, $p=0,09$). У цій групі жінок найчастіше зустрічались *E. coli* (у 19 (30,65±5,85 %) випадках), *Str. faecalis* (15 (24,19±5,44 %) випадків), *St. epidermidis* та *Str. agalactiae* (по 14 (22,58±5,31 %) жінок). Частота висіву грибів р. *Candida* склала 11,29±4,02 %, виявляючись у 7 випадках.

Частота висіву анаеробних мікроорганізмів з порожнини матки жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ мала характеристики: *Bacteroides spp.* виявлені у 21 (33,87±6,01 %) жінки, *Peptostreptococcus spp.* – у 11 (17,74±4,85 %) осіб, *Prevotella spp.* – у 10 (16,13±4,67 %) обстежених, *Fusobacterium spp.* – у 15 (24,19±5,44 %) жінок та *Veillonella spp.* – у 13 (20,97±5,17 %) осіб. Концентрація анаеробних мікроорганізмів складала Іг 2–4 КУО/мл, як і в переважній більшості інших обстежених.

Під час аналізу кількісних показників бактеріального обсіменіння порожнини матки у жінок з неатиповою ГПЕ (табл. 5.4), найбільші їх значення встановлені в групі з НГЕ для *Bacteroides spp.* (Іг 4,78±0,22 КУО/мл), *E. coli* (Іг 4,62±0,27 КУО/мл) та *St. epidermidis* (Іг 4,57±0,37 КУО/мл). Показники вище діагностичного рівня (Іг 4,00) КУО/мл були відмічені також для *St. aureus* (Іг 4,40±0,40 КУО/мл), *Peptostreptococcus spp.* (Іг 4,36± ±0,36 КУО/мл), *Eubacterium spp.* (Іг 4,33±0,21 КУО/мл), *Peptococcus spp.* (Іг 4,22±0,22 КУО/мл), *Str. faecalis* (Іг 4,17±0,17 КУО/мл) та *Enterobacter spp.* (Іг 4,14±0,46 КУО/мл). Кількісні показники на рівні Іг 4,00 КУО/мл були діагностовані для *Fusobacterium spp.*, *St. epidermidis* (gem^+) та *Klebsiella spp.*, тоді як менші показники були відмічені для *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, *Str. agalactiae*, *Candida albicans*, *Veillonella spp.* Серед жінок з ПЕ найбільші кількісні показники бактеріального обсіменіння порожнини матки були показані для *Prevotella spp.* (Іг 5,83±0,17 КУО/мл), *Eubacterium spp.* (Іг 5,64±0,20 КУО/мл),

Кількісні показники бактеріального обсіменіння порожнини матки жінок з неатиповою ГПЕ, Іg КУО/мл

Мікроорганізм	Групи обстежених		
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)
<i>St. epidermidis</i>	4,57±0,37	4,40±0,21	4,79±0,26
<i>St. epidermidis</i> (гем ⁺)	4,00*	4,64±0,25***	4,0
<i>St. aureus</i>	4,40±0,4	4,82±0,30	4,77±0,28
<i>Str. agalactiae</i>	3,63±0,6*	5,0***	4,00±0,3
<i>Str. faecalis</i>	4,17±0,17*	5,23±0,20	4,80±0,33
<i>E. coli</i>	4,62±0,27*	5,57±0,23	5,16±0,23
<i>Enterobacter spp.</i>	4,14±0,46	4,38±0,38	4,00±0,0
<i>Klebsiella spp.</i>	4,00	4,20±0,49	4,38±0,26
<i>Candida albicans</i>	3,67±0,33	3,75±0,63	4,29±0,18
<i>Lactobacillus spp.</i>	3,18±0,3	3,00±0,3	3,36±0,28
<i>Bacteroides spp.</i>	4,78±0,22**	4,42±0,27	4,19±0,24
<i>Peptococcus spp.</i>	4,22±0,22	4,80±0,33	5,00±0,38
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4,36±0,36*,**	5,60±0,21	5,36±0,28
<i>Fusobacterium spp.</i>	4,00*	5,00±0,26***	4,33±0,19
<i>Veillonella spp.</i>	3,75±0,25*,**	5,57±0,23	5,23±0,28
<i>Prevotella spp.</i>	3,60±0,75*	5,83±0,17***	5,00±0,33
<i>Eubacterium spp.</i>	4,33±0,21*	5,64±0,20***	4,77±0,28

Примітки:

* – різниця групи НГЕ з групою ПЕ при $p \leq 0,05$;

** – різниця групи НГЕ з групою НГЕ+ПЕ при $p \leq 0,05$;

*** – різниця групи ПЕ з групою НГЕ+ПЕ при $p \leq 0,05$.

Peptostreptococcus spp. (Іg 5,60±0,21 КУО/мл), *Veillonella spp.* та *E. coli* (по Іg 5,57±0,23 КУО/мл). Загалом, якщо порівняти середні величини в групі жінок з ПЕ з аналогічними показниками у осіб з НГЕ, то для восьми видів мікроорганізмів вони не відрізнялися між собою, тоді як для дев'яти у групі обстежених з ПЕ були більшими (при $p < 0,05$).

Вищі кількісні показники бактеріального обсіменіння у жінок з ПЕ відмічені для: *St. epidermidis* (гем⁺) (Іg 4,64±0,25 КУО/мл проти Іg 4,00 КУО/мл,

$p=0,02$), *Str. agalactiae* ($\lg 5,00$ КУО/мл проти $\lg 3,63\pm 0,60$ КУО/мл, $p=0,05$), *Str. faecalis* ($\lg 5,23\pm 0,20$ КУО/мл проти $\lg 4,17\pm 0,17$ КУО/мл, $p<0,001$), *E. coli* ($\lg 5,57\pm 0,23$ КУО/мл проти $\lg 4,62\pm 0,27$ КУО/мл, $p=0,01$), *Peptostreptococcus spp.* ($\lg 5,60\pm 0,21$ КУО/мл проти $\lg 4,36\pm 0,36$ КУО/мл, $p=0,01$), *Fusobacterium spp.* ($\lg 5,00\pm 0,26$ КУО/мл проти $\lg 4,00$ КУО/мл, $p=0,01$), *Veillonella spp.* ($\lg 5,57\pm 0,23$ КУО/мл проти $\lg 3,75\pm 0,25$ КУО/мл, $p<0,001$), *Prevotella spp.* ($\lg 5,83\pm 0,17$ КУО/мл проти $\lg 3,60\pm 0,75$ КУО/мл, $p=0,04$), *Eubacterium spp.* ($\lg 5,64\pm 0,20$ КУО/мл проти $\lg 4,33\pm 0,21$ КУО/мл, $p<0,001$).

Характеризуючи групу жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, слід відмітити, що найбільші кількісні показники обсіменіння порожнини матки були у анаеробів: *Peptostreptococcus spp.* ($\lg 5,36\pm 0,28$ КУО/мл), *Veillonella spp.* ($\lg 5,23\pm 0,28$ КУО/мл), *E. coli* ($\lg 5,16\pm 0,23$ КУО/мл) та *Prevotella spp.* ($\lg 5,00\pm 0,33$ КУО/мл). Для більшості мікроорганізмів кількісні показники обсіменіння у групі жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ не відрізнялися від аналогічних показників у жінок двох інших груп. Виняток склали лише мікроорганізми з меншими значеннями порівняно з групою жінок, які мали лише ПЕ (*St. epidermidis* (гем^+) – $\lg 4,00$ КУО/мл проти $\lg 4,64\pm 0,25$ КУО/мл при $p=0,02$, *Str. agalactiae* – $\lg 4,00\pm 0,30$ КУО/мл проти $\lg 5,00$ КУО/мл при $p=0,01$, *Fusobacterium spp.* – $\lg 4,33\pm 0,19$ КУО/мл проти $\lg 5,00\pm 0,26$ КУО/мл при $p=0,05$, *Prevotella spp.* – $\lg 5,00\pm 0,33$ КУО/мл проти $\lg 5,83\pm 0,17$ КУО/мл при $p=0,04$, *Eubacterium spp.* – $\lg 4,77\pm 0,28$ КУО/мл проти $\lg 5,64\pm 0,20$ КУО/мл при $p=0,02$) та мікроорганізми з більшими значеннями порівняно з жінками, які мали лише НГЕ (*Peptostreptococcus spp.* – $\lg 5,36\pm 0,28$ КУО/мл проти $\lg 4,36\pm 0,36$ КУО/мл, $p=0,04$ та *Veillonella spp.* – $\lg 5,23\pm 0,28$ КУО/мл проти $\lg 3,75\pm 0,25$ КУО/мл, $p<0,001$).

Таким чином, показники бактеріального обсіменіння порожнини матки жінок з неатиповою ГПЕ демонструють той факт, що найбільші значення були відмічені у осіб з ПЕ порівняно з жінками: з НГЕ як монопатології, так і в поєднанні з ПЕ для *Eubacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *St. epidermidis* (гем^+), *Str. agalactiae*; та з НГЕ для *E.coli* та *Str. faecalis*, *Veillonella*

та *Peptostreptococcus spp.* Для останніх двох мікроорганізмів показники обсіменіння порожнини матки у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ були більшою, ніж у обстежених, які мали лише НГЕ. В усіх випадках різниця між групами порівняння була статистично достовірною (табл. 5.4).

Підсумовуючи отримані дані, можна сказати, що в групі жінок з НГЕ у посівах з порожнини матки найчастіше виявлялися анаеробні мікроорганізми – *Bacteroides spp.* (30,00±5,92 %). Аероби були представлені переважно *E. coli* (21,67±5,32 %) та *Str. faecalis* (20,00±5,16 %).

Серед групі осіб з ПЕ спектр та частота виділених мікроорганізмів з порожнини матки були ширшими ніж у жінок з НГЕ: *Bacteroides spp.* (38,71±6,19 %), *Fusobacterium spp.* (25,81±5,56 %), *Peptostreptococcus spp.* (24,19±5,44 %), *Veillonella spp.* та *Eubacterium spp.* (по 22,58±5,31 %). Високою була частота висівання *St. epidermidis* (25,81±5,56 %), *St. epidermidis* (гем⁺) та *E. coli* (по 22,58±5,31 %), *Str. faecalis* (20,97±5,17 %).

У жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ у посівах з порожнини матки найчастіше виділялися *Bacteroides spp.* (33,87±6,01 %), *E. coli* (30,65±5,85 %) та *Str. faecalis* (24,19±5,44 %), що було схоже на результати, отримані у осіб з НГЕ. Проте, досить високою була частота виявлення *Fusobacterium spp.* (24,19±5,44 %), *St. epidermidis* та *Str. agalactiae* (по 22,58±5,31 %), *St. aureus*, *Veillonella spp.* та *Eubacterium spp.* (по 20,97±5,17 %), що було характерним для жінок з ПЕ.

Для пошуку можливих корелятивних зв'язків між мікроорганізмами з різних біотопів у жінок з неатиповою ГПЕ, було вираховано розподіл рівнів коефіцієнтів кореляцій Спірмена, який виявив, що в обстежених осіб простежується сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками обсіменіння ЦК та порожнини матки коковою флорою (*St. epidermidis* (r=0,801); *St. aureus* (r=0,754); *Str. agalactiae* (r=0,928) та *Str. faecalis* (r=0,904)), кишковою паличкою (*E. coli* (r=0,905)), анаеробами (*Peptococcus spp.* (r=0,806); *Fusobacterium spp.* (r=0,736); *Veillonella spp.* (r=0,715)) у жінок з наявністю НГЕ, відповідно (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Дані кореляційного аналізу ступенів зв'язку між різними біотопами (порожнина матки та цервікальний канал) у жінок з неатиповою ГПЕ

Мікроорганізм	Групи обстежених					
	І група (НГЕ, n=60)		ІІ група (ПЕ, n=62)		ІІІ група (НГЕ+ПЕ, n=62)	
	≥ 0,7	0,3-0,7	≥ 0,7	0,3-0,7	≥ 0,7	0,3-0,7
<i>St. epidermidis</i>	0,801	–	1	–	0,765	–
<i>St. epidermidis</i> (гем ⁺)	–	0,645	–	0,627	0,864	–
<i>St. aureus</i>	0,754	–	0,859	–	0,904	–
<i>Str. agalactiae</i>	0,928	–	–	0,744	0,923	–
<i>Str. faecalis</i>	0,904	–	–	0,601	0,864	–
<i>E. coli</i>	0,905	–	0,736	–	0,958	–
<i>Enterobacter spp.</i>	–	0,587	0,819	–	0,893	–
<i>Klebsiella spp.</i>	–	0,552	–	0,517	0,834	–
<i>Candida albicans</i>	–	–	–	–	–	0,519
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Bacteroides spp.</i>	–	0,45	–	0,542	0,792	–
<i>Peptococcus spp.</i>	0,806	–	0,924	–	0,708	–
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	–	0,634	0,763	–	0,875	–
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,736	–	–	0,678	0,904	–
<i>Veillonella spp.</i>	0,715	–	0,836	–	0,938	–
<i>Prevotella spp.</i>	–	0,615	0,992	–	1	–
<i>Eubacterium spp.</i>	–	0,545	0,994	–	–	0,639

Примітка: коефіцієнти кореляції за Спірменом, r при p<0,05.

В групі жінок, які мали ПЕ відзначено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками обсіменіння ЦК та порожнини матки коковою флорою (*St. epidermidis* (r=1) та *St. aureus* (r=0,859)), кишковою паличкою (*E. coli* (r=0,736)), ентеробактером (*Enterobacter spp.* (r=0,819)) та анаеробами (*Peptococcus spp.* (r=0,924); *Peptostreptococcus spp.* (r=0,763); *Veillonella spp.* (r=0,836); *Prevotella spp.* (r=0,992) та *Eubacterium spp.* (r=0,994)), відповідно. На відміну від групи жінок з НГЕ, у осіб з ПЕ не простежено сильного позитивного кореляційного зв'язку між обсіменінням ЦК та порожнини матки

стрептококами ((*Str. agalactiae* ($r=0,744$) та *Str. faecalis* ($r=0,601$)) й анаеробами (*Fusobacterium spp.* ($r=0,678$)), відповідно. Слід зазначити, що найбільш сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками обсіменіння ЦК та порожниною матки виявлявся в групі з поєднанням НГЕ з ПЕ.

Встановлено, що найбільший рівень бактеріального обсіменіння порожнини матки переважно представлений анаеробною мікрофлорою, виявленою у жінок з ПЕ та у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ.

Встановлена наявність середнього позитивного кореляційного зв'язку при обсіменінні ЦК та порожнини матки грибами р. *Candida* ($r=0,519$), що не було виявлено у попередніх групах обстежених.

Наявність бактерій родини *Enterococcaceae* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів у невластивому для них ЦК та порожнині матки може свідчити про процес транслокації бактерій з кишкового біотопу на фоні зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок у жінок з неатиповою ГПЕ.

Таким чином результати дослідження мікробіоти порожнини матки у жінок з неатиповою ГПЕ свідчить про наявність мікробної контамінації у більшості обстежених.

5.3. Характеристика мікробіоценозу вмісту товстого кишечника у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

У клінічній практиці ведення жінок з неатиповою ГПЕ, які, зокрема, підлягають ГС, рідко враховуються дані про «мікроекологічний статус» кишечника і уrogenітального тракту. Слід пам'ятати, що порушення рівноваги слизових оболонок може суттєво впливати на перебіг післяопераційного періоду у випадку ендогенної інфекції внаслідок транслокації кишкової мікрофлори у внутрішнє середовище макроорганізма [134; 224; 339].

Так, в роботі досліджений вміст товстого кишечника жінок з неатиповою ГПЕ та вивчено видовий склад мікроорганізмів в біотопі. Аналіз отриманих

результатів свідчить: у більшості осіб зареєстровані виражені зміни якісного та кількісного складу мікрофлори. Показники бактеріальної контамінації у посівах випорожнень кишечника обстежених наведено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Частота бактеріальної контамінації вмісту товстого кишечника жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ та здорових жінок, %

Мікроорганізми	Групи обстежених			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові (n=25)
<i>St. epidermidis</i>	16,67±4,81	12,90±4,26	17,74±4,85	24,00±8,54
<i>St. epidermidis</i> (зем ⁺)	23,33±5,46	25,81±5,56	27,42±5,67	8,00±5,43
<i>St. aureus</i>	15,00±4,61	22,58±5,31	19,35±5,02	8,00±5,43
<i>Str. faecalis</i>	43,33±6,40	29,03±5,76*	33,87±6,01*	68,00±9,33
<i>E. coli</i>	98,33±1,65	96,77±2,24	98,39±1,60	100,00
<i>E. coli</i> (зем ⁺)	16,67±4,81	20,97±5,17*	19,35±5,02*	0,00
<i>Enterobacter spp.</i>	23,33±5,46	27,42±5,67	25,81±5,56	8,00±5,43
<i>Klebsiella spp.</i>	25,00±5,59	30,65±5,85	27,42±5,67	12,00±6,50
<i>Candida albicans</i>	33,33±6,09	41,94±6,27*	37,10±6,13*	12,00±6,50
<i>Lactobacillus spp.</i>	80,00±5,16*	77,42±5,31*	83,87±4,67	100,0
<i>Bifidumbacterium spp.</i>	91,67±3,57	80,65±5,02*	85,48±4,47	100,0
<i>Bacteroides spp.</i>	75,00±5,59	79,03±5,17	77,42±5,31	76,00±8,54
<i>Peptococcus spp.</i>	70,00±5,92*	75,81±5,44*	72,58±5,67*	28±8,98
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	73,33±5,7*	79,03±5,17*	75,81±5,44*	36,00±9,60
<i>Fusobacterium spp.</i>	65,00±6,16*	70,97±5,76*	67,74±5,94*	32,00±9,33
<i>Veillonella spp.</i>	31,67±6,01	45,16±6,32	33,87±6,01	32,00±9,33
<i>Eubacterium spp.</i>	20,00±5,16	25,81±5,56	22,58±5,31	36,00±9,60

Примітка. * – різниця з групою здорових жінок при $p \leq 0,05$

Як свідчать представлені дані, мікробіоценоз кишечника у жінок основних груп характеризувався схожими дисбіотичними порушеннями, які проявлялися зростанням вмісту умовно-патогенних бактерій.

В групі жінок з НГЕ виявлено зміни мікробіоценозу, які відповідали у 47 (78,33±5,32 %) осіб дисбактеріозу II ступеня, у 13 (21,67±5,32 %) жінок – дисбактеріозу III ступеня. Спостерігалось зниження частоти виявлення

нормофлори, переважання штамів кишкової палички зі зміненими ферментативними та гемолітичними властивостями. Виявлено істотне пригнічення росту нормальної мікрофлори (*Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.*) на тлі надмірної проліферації різних видів умовно-патогенної мікрофлори. У всіх обстежених з НГЕ виявлено асоціативні форми бактеріальної контамінації кишечника. Значну питому вагу в складі асоціацій мали представники анаеробної мікрофлори (*Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.*).

Показники мікробіоценозу товстого кишечника в групі жінок з ПЕ також мали особливості: на відміну від результатів, отриманих у осіб з НГЕ, у жінок з ПЕ встановлено більшу частоту формування дисбіозу кишечника

III ступеня (24 (38,71±6,19 %)) та меншу частоту реєстрації дисбіозу II ступеня (38 (61,29±6,19 %)). Видовий спектр аеробної та анаеробної мікрофлори кишечника у представниць обох груп суттєво не відрізнявся.

У осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ порушення мікроекології кишечника проявлялись дисбіозом III ступеня у 25 (40,32±6,23 %) жінок, II ступеня – у 37 (59,68±6,23 %) обстежених.

З найбільшою частотою у посівах вмісту з товстого кишечника жінок всіх основних груп та здорових осіб зустрічались *E. coli* (табл. 5.6). Дещо менш поширеними були *Bifidumbacterium spp.*, які за поширеністю зайняли друге місце, а також *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, відповідно у групах жінок з НГЕ як в поєднанні з ПЕ, так і без них. З меншою частотою до мікробного спектру входили *Peptococcus spp.* У здорових жінок *E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.* були виявлені у всіх осіб. Також у здорових жінок часто реєструвались *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*.

Проведений аналіз частоти виявлення бактеріальних агентів у посівах вмісту товстого кишечника жінок з неатиповою ГПЕ встановив більш високу частоту бактеріальної контамінації і в порівнянні зі здоровими жінками. Так, у здорових жінок був достовірно нижчий показник реєстрації *E. coli*, *Candida*

albicans, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* та достовірно вищий показник *Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.* та *Str. faecalis*. Окрім того для *Enterobacter spp.* частота у здорових також була меншою, ніж серед основних груп жінок, хоча статистично достовірна різниця була показана лише для жінок з ПЕ.

Слід відмітити, що частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів у посівах вмістимого товстого кишечника жінок з неатиповою ГПЕ статистично достовірно не відрізнялася між собою.

Щодо якісних показників виділеної умовно-патогенної мікрофлори у посівах випорожнень обстежених з неатиповою ГПЕ та здорових жінок, то у останніх вони були достовірно менші для *St. epidermidis (gem⁺)*, *St. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Candida albicans*, тоді як вищим – для *E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.* та *Eubacterium spp.* (табл. 5.7).

Показано також, що у осіб з ПЕ порівняно з жінками, які мали НГЕ для *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Candida albicans* спостерігалось збільшення середнього значення виявлення бактеріальних агентів у посівах вмісту, а для *Lactobacillus spp.* і *Bifidumbacterium spp.*, навпаки, його зниження. В усіх випадках різниця між групами порівняння була статистично достовірною. Аналогічна відмічалась картина і для *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.* (але не завжди різниця між групами була статистично достовірною). Варто виділити *St. epidermidis (gem⁺)*, *St. aureus*, які у високих концентраціях виявлялись у посівах випорожнень серед осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ порівняно з двома іншими групами та здоровими жінками із статистично достовірною різницею.

Таким чином, підсумовуючи результати проведених досліджень виявлено, що у всіх жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ має місце формування патологічної мікробіоти кишечника.

Так, у жінок з ПЕ зареєстровано зростання контамінації вмісту товстого кишечника гемолітичною кишковою паличкою та стафілококами з гемолітичними властивостями. Збільшення рівня висіву мікрофлори з

патогенними властивостями може сприяти деструкції слизової оболонки кишечника та розповсюдженню цих мікроорганізмів гематогенним шляхом в різні органи макроорганізму.

Таблиця 5.7

Кількісні показники виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів
у посівах вмісту товстого кишечника жінок з неатиповою ГПЕ
та здорових жінок, Іг КУО/г

Мікроорганізми	Групи обстежених			
	I група (НГЕ, n=60)	II група (ПЕ, n=62)	III група (НГЕ+ПЕ, n=62)	Здорові (n=25)
<i>St. epidermidis</i>	4,30±0,15*	3,75±0,45	3,73±0,14	3,33±0,21
<i>St. epidermidis</i> (гем ⁺)	4,14±0,14*	4,06±0,21*	4,59±0,12*	3,00
<i>St. aureus</i>	4,22±0,15*	4,21±0,21*	5,00*	3,00
<i>Str. faecalis</i>	6,12±0,15	5,11±0,08*	5,76±0,15	6,12±0,21
<i>E. coli</i>	7,08±0,07*	6,32±0,06*	6,85±0,07*	8,02±0,05
<i>E. coli</i> (гем ⁺)	6,00±0,00	7,31±0,13	7,08±0,08	0,00
<i>Enterobacter spp.</i>	5,36±0,34*	7,29±0,19*	6,06±0,06*	3,00
<i>Klebsiella spp.</i>	6,00	7,21±0,12**	6,82±0,18	4,00±1,00
<i>Candida albicans</i>	4,20±0,09*	5,31±0,09*	4,70±0,10*	3,00
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,50±0,07*	5,23±0,06*	6,08±0,09*	8,00±0,08
<i>Bifidumbacterium spp.</i>	8,07±0,12*	6,16±0,07*	7,38±0,12*	10,20±0,20
<i>Bacteroides spp.</i>	6,82±0,14*	6,57±0,08*	6,44±0,11*	10,16±0,23
<i>Peptococcus spp.</i>	5,83±0,08*	6,47±0,11	6,02±0,17	6,21±0,12
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6,00*	6,33±0,09	6,21±0,13	6,44±0,18
<i>Fusobacterium spp.</i>	5,38±0,17*	5,16±0,10*	5,76±0,12*	8,00
<i>Veillonella spp.</i>	4,16±0,28*	4,61±0,14*	4,38±0,15*	8,00±0,33
<i>Eubacterium spp.</i>	4,17±0,11*	4,50±0,13*	4,43±0,17*	10,33±0,17

Примітки:

* – різниця з групою здорових жінок при $p \leq 0,05$;

** – різниця з групою здорових жінок при $p > 0,05$, але $< 0,10$.

Проведення порівняльного аналізу показників мікроекології порожнини матки та вмісту товстого кишечника виявило наступні особливості: у жінок з НГЕ співпадіння таксономічної характеристики мікрофлори висіяної з

кишечника та порожнини матки зареєстровано в 22 (36,67±6,22 %) випадках, у обстежених з ПЕ – у 30 (48,39±6,35 %) осіб, у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ – в 28 (45,16±6,32 %) випадках.

Серед жінок основних груп домінуючими представниками мікрофлори, що одночасно виділені з порожнини матки та товстого кишечника були аеробні грампозитивні коки (*St. epidermidis*, *Str. faecalis*), а також ентеробактерії (*E. coli*, *Klebsiella spp.*), а також встановлено збіг таксономічного складу анаеробної мікрофлори виділеної з порожнини матки та кишечника. Найчастіше одночасно висівались *Bacteroides spp.* та *Peptostreptococcus spp.*

Слід визначити, що за біохімічними, морфологічними та серологічними ознаками мікроорганізми виділені одночасно з порожнини матки та товстого кишечника співпадали (здатність розщеплювати цукор, амінокислоти, гемоліз, лецитиназа, плазмокоагуляція, чутливість до антибіотиків). Однак, звертає увагу, що мікрофлора одночасно виділена з порожнини матки та кишечника суттєво відрізнялась за кількісними параметрами в бік зниження її концентрації в матеріалі, одержаному з порожнини матки.

Проведені дослідження мікрофлори різних біотопів показали, що у всіх групах жінок з неатиповою ГПЕ спостерігалися асоціативні порушення мікробіоценозу генітального тракту і кишечника. Дисбіотичні порушення зареєстровані в ЦК та вмісті товстого кишечника були пов'язані зі зменшенням кількості лактобактерій на тлі підвищення вмісту представників умовно-патогенної флори.

Найбільш виражені дисбіотичні порушення спостерігалися у генітальному тракті і товстому кишечнику жінок з ПЕ, зареєстровані порушення співвідношень між анаеробним та аеробним компонентом мікробіоценозу з суттєвим залученням в патологічний процес аеробної умовно-патогенної мікрофлори.

Результати співставлення мікрофлори порожнини матки та вмісту товстого кишечника у жінок з неатиповою ГПЕ свідчать про можливість впливу дисбіотичних змін в кишечнику на формування порушень мікроекології

репродуктивного тракту. У зв'язку з цим, доцільним є дослідження мікроекологічних характеристик різних біотопів організму у жінок з неатиповою ГПЕ для з метою оцінювання ступеня порушень мікробіоценозу статевого тракту та для визначення індивідуалізованих, патогенетично обґрунтованих методів терапії, підвищення ефективності застосованого комплексу.

Дослідження стану мікрофлори кишечника і статевих шляхів є першочерговими питаннями для вибору раціональної патогенетичної терапії неатипової ГПЕ.

Наукові праці, опубліковані за матеріалами даного розділу:

1. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів при лейоміомі матки на тлі запальних захворювань статевих органів. Здоров'є жінщини. 2015;100(4):122-5.

2. Лісяна ТО, Пономарьова ІГ, Ковальчук ОА, Кацалап ОМ, Горбань НЄ. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія. Світ медицини та біології. 2017;62(4):54-8.

3. Horban NE, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. Journal of Medicine and Life. 2019;3(12):266-70.

4. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку з проліферативною патологією статевих органів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. 2016;(25):23-32.

5. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лісяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. Здоров'є жінщини. 2016;108(2):102-7.

6. Kondratiuk VK, Nikitina IM, Gorban NE. Optimization tactics of diagnosis and treatment of women of reproductive age with dysplastic lesions of squamous cervical epithelium and hyperproliferative diseases of the uterus. Збірник наукових праць 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology; 2017 May 17; Antalya. p.602-11.

7. Горбань НЄ. Оптимізація лікування поєднаної доброякісної гіперпроліферативної патології матки. Журнал Національної академії медичних наук України. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю НАМН України. Матеріали конференції. Спеціальний випуск. 2018. С. 26-7.

8. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Чубей ГВ, Ракша П, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики особливостей диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки. Патент України UA 135178 U. 2019 черв. 25. 5 с.

РОЗДІЛ 6

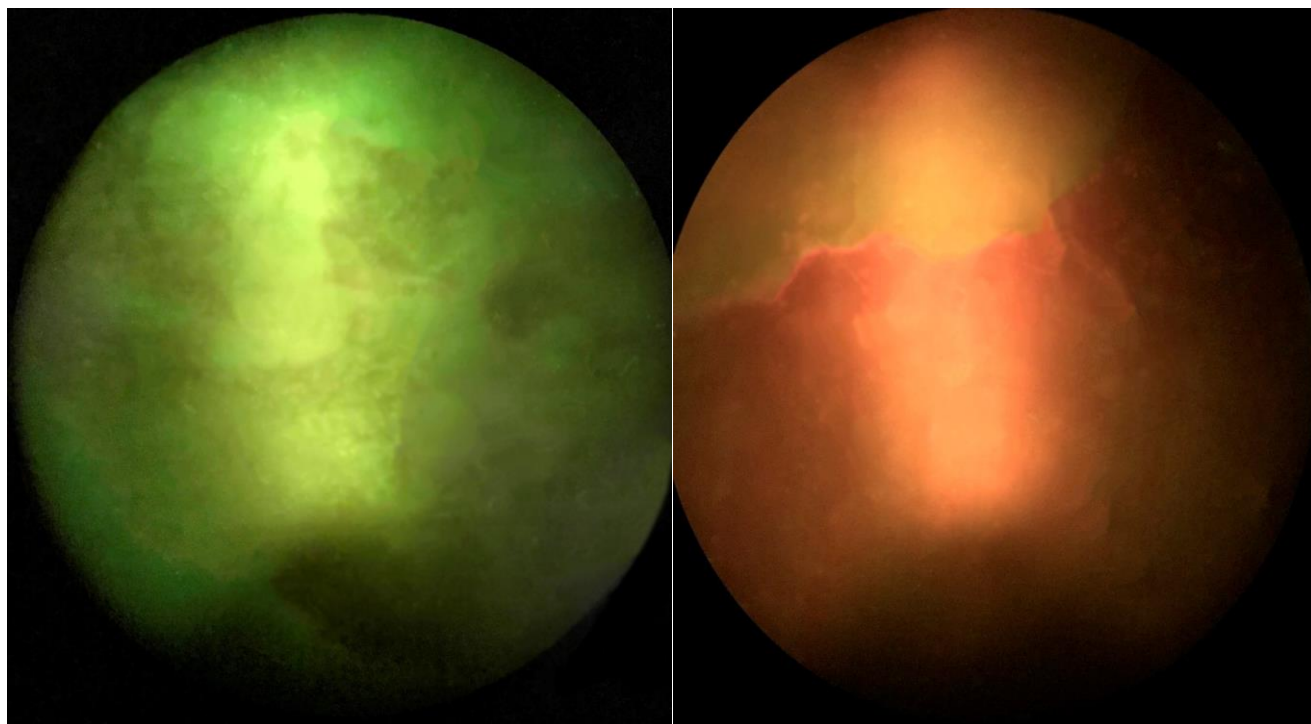
ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ РІЗНИХ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

6.1. Особливості експресії антигенів цитомегаловірусу та вірусів звичайного герпесу 1 та 2 типів в епітелії статевих шляхів та порожнини матки у жінок репродуктивного віку за наявності неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія

Зважаючи на значну роль вірусного інфікування у запальному процесі статевих шляхів жінок та імовірну його участь в розвитку гіперпроліферативної трансформації [86; 383; 435], було досліджено особливості розподілу антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 при неатиповій ГПЕ в залежності від наявності або відсутності зазначеної інфекції. Вкрай важливим є пошук методів виявлення ознак інфікованості родиною герпесвірусів, що асоціюється із формуванням гіперпроліферативних змін ендометрія та порушує репродуктивну функцію на різних етапах та може, імовірно, загрожувати онкологічною трансформацією з плином часу, хронізацією та реактивацією у разі відсутності проведення адекватної противірусної терапії у жінок репродуктивного віку [103; 214; 412].

В результаті проведених досліджень щодо вірусологічного обсіменіння тканини ендометрія у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на особливу увагу привернув той факт, що у жінок з такою патологією виявляється інфікування ендометрія вірусом як цитомегалії, так і генітального герпесу, в зв'язку із чим подальші пошуки відштовхувались від цієї наукової знахідки.

Встановлено, що найчастіше експресія антигенів ЦМВ в тканині ендометрія визначалась в групі жінок із ПЕ – у $54,84 \pm 6,32$ % випадків, на противагу $45,16 \pm 6,32$ % особам в групі із поєднанням НГЕ з ПЕ та у $38,33 \pm 6,28$ % обстежених в групі із НГЕ (рис. 6.1) [34].



А

Б

Рисунок 6.1. Специфічна люмінесценція антигенів вірусу цитомегалії в тканині поліпа ендометрія (рис. А). Відсутність люмінесценції антигенів вірусу цитомегалії в гіперпластично зміненій тканині ендометрія (рис. Б).

Примітка: непрямий метод Кунса в модифікації з використанням мічених флуоресцируючим барвником моноклональних антитіл до ЦМВ. Мікрофотографія. Об.*90. Ок.*5.

Розподіл виявлення антигенів ВПГ-2 в ендометрії визначався у значно меншій кількості обстежених, найменша частка була також відмічена серед жінок з НГЕ ($8,33 \pm 3,57$ %), а найбільша – у осіб з ПЕ ($22,58 \pm 5,31$ %). В групі із поєднанням НГЕ з ПЕ антигени ВПГ-2 зустрічались у $19,35 \pm 5,02$ %, як і у випадку об'єднання всіх трьох груп жінок ($16,85 \pm 2,76$ %).

Заслужовує уваги той факт, що, незважаючи на найменші значення частоти виявлення експресії антигенів ВПГ-2 та ЦМВ в ендометрії серед жінок з НГЕ, порівняно з іншими групами, різниця між частотою цих обох вірусів майже п'ятиразова, тоді як у інших групах вона не перебільшує 2,5 разів (рис. 6.2).

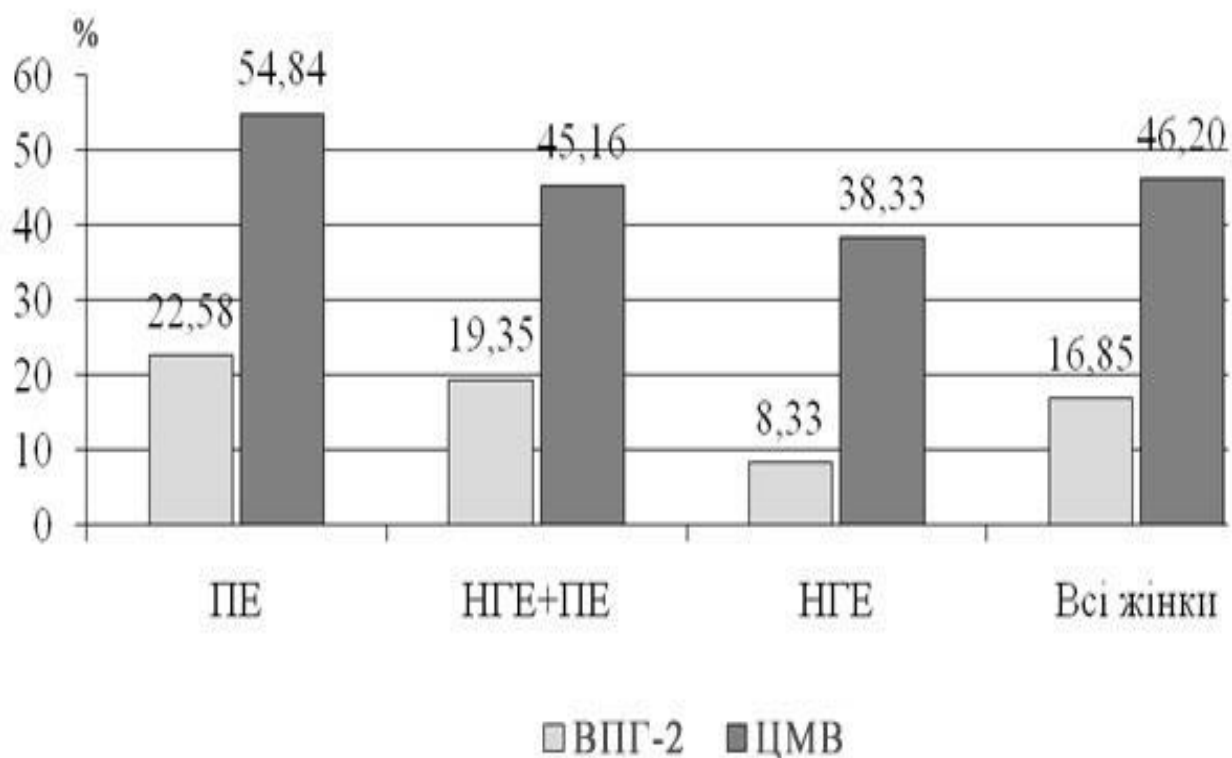


Рисунок 6.2. Частка жінок, у яких виявлено наявність антигенів ВПГ-2 та ЦМВ у тканині ендометрія за її неатипових гіперпроліферативних змін, %.

Одночасна детекція експресії антигенів ЦМВ та ВПГ-2 в ендометрії визначена у $10,33 \pm 2,24$ % серед усіх обстежених з неатиповою ГПЕ, з розподілом за групами: $8,33 \pm 3,57$ % (в групі з НГЕ), $9,68 \pm 3,75$ % (в групі з поєднанням НГЕ з ПЕ) та $12,90 \pm 4,26$ % (в групі з ПЕ) без статистичної різниці між показниками.

На підставі результатів обсіменіння ендометрія антигенами родини герпесвірусів у жінок репродуктивного віку встановлено факт, який переконливо свідчить що на тлі неатипової ГПЕ, майже у половини обстежених ($46,20 \pm 3,68$ %) визначалась експресія антигенів ЦМВ, а у кожної шостої жінки ($16,85 \pm 2,76$ %) – ВПГ-2 в локусі (в ендометрії). Це дає підстави вважати, що гіперпроліферація формується в умовах персистування вірусних часток із відповідним їхнім негативним впливом, що в умовах хронічного запального процесу може потенціювати виникнення порушень функціонування репродуктивної системи жінки та підтверджує роль вірусного фактору у формуванні неатипової ГПЕ.

Неоднозначність та дискутабельність вищевказаних результатів спонукала до проведення більш глибоких та системних досліджень щодо вірусного обсіменіння організму жінок з неатиповою ГПЕ.

Тому, наступним етапом дослідження став вірусологічний аналіз зразків епітелію ЦК та бічної поверхні піхви щодо обсіменіння їх вірусними агентами.

Встановлено, що у вагінальному епітелії жінок з неатиповою ГПЕ майже в два рази частіше діагностувався ВПГ-2, ніж ВПГ-1 ($60,33 \pm 3,61$ проти $35,33 \pm 3,52$ %, $p < 0,0001$) (рис. 6.3). При розподілі за групами, найчастіше

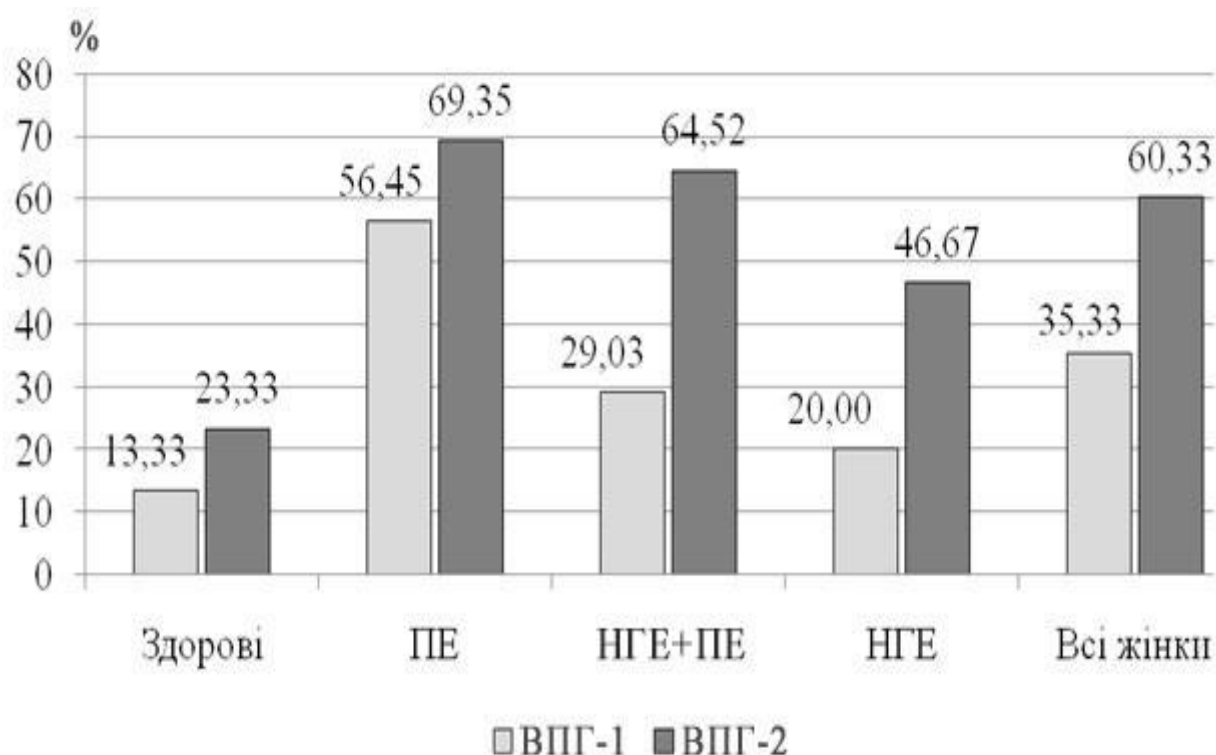


Рисунок 6.3. Розподіл виявлення антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 у вагінальному епітелії у жінок з неатиповою ГПЕ та у здорових жінок, %.

експресія антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 виявлена у жінок з ПЕ ($56,45 \pm 6,30$ % та $69,35 \pm 5,85$ %). При цьому, якщо у всіх інших групах частота виявлення антигенів ВПГ-2 була вищою, ніж ВПГ-1, в два рази, то для жінок з ПЕ ця різниця була незначною (лише 1,2 рази). У обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ

антигени ВПГ-2 у вагінальному епітелії зустрічались з частотою $64,52 \pm 6,08$ % проти $46,67 \pm 6,44$ % у жінок, які мали лише тільки НГЕ ($p=0,07$).

У вагінальному епітелії здорових жінок антигени ВПГ-2 також зустрічались частіше, ніж антигени ВПГ-1 ($23,33 \pm 7,72$ % проти $13,33 \pm 6,21$ %), хоча різниця була статистично недостовірною ($p=0,50$). Якщо ж порівнювати показники здорових жінок з групами дослідження, то різниця на рівні $p < 0,05$ була відмічена лише для ВПГ-2 для груп обстежених з ПЕ та поєднанням їх з НГЕ, тоді як для ВПГ-1 – лише для групи пацієток з ПЕ.

У епітелії ЦК антигени ВПГ-1 та ВПГ-2 зустрічались у 1,2–2,3 рази рідше, ніж у вагінальному епітелії, що може бути обумовлене функціонуванням фізіологічного бар'єра – цервікального слизу. Як і у випадку з вагінальним епітелієм, в епітелії ЦК в два рази частіше виявлялись антигени ВПГ-2, ніж ВПГ-1 ($43,48 \pm 3,65$ % проти $22,83 \pm 3,09$ % серед усіх жінок з неатиповою ГПЕ, $p < 0,0001$) (рис. 6.4). Найбільше жінок, у яких виявлено наявність антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 було в групі з ПЕ ($32,26 \pm 5,94$ та $56,45 \pm 6,30$ %), найменше – в групі з НГЕ ($13,33 \pm 4,39$ та $30,00 \pm 5,92$ %, відповідно, при $p=0,02$ та $p=0,006$).

У епітелії ЦК здорових жінок антигени ВПГ-2 та ВПГ-1 зустрічались з однаковою частотою ($10,00 \pm 5,48$ проти $6,67 \pm 4,55$ %, $p=0,99$), хоча, різниця між показниками була півторакратною. При порівнянні показників здорових жінок з групами дослідження, то різниця на рівні $p < 0,05$ була відмічена лише для ВПГ-2 для груп жінок з ПЕ та поєднанням НГЕ з ПЕ, тоді як для ВПГ-1 – лише для групи обстежених з ПЕ. Такий розподіл повторює картину розподілу аналогічних вірусних антигенів у вагінальному епітелії.

Одночасно антигени ВПГ-1 та ВПГ-2 визначались майже у третини жінок з неатиповою ГПЕ у вагінальному епітелії ($28,26 \pm 3,32$ %), в $17,93 \pm 2,83$ % випадків – у епітелії ЦК та $15,76 \pm 2,69$ % – одночасно в обох біотопах. При розгляді за групами найчастіше одночасно виявлялися антигени герпесвірусів у вагінальному епітелії жінок з ПЕ ($46,77 \pm 6,34$ %) проти ($25,81 \pm 5,56$ %) у обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та у ($11,67 \pm 4,14$ %) осіб з НГЕ.

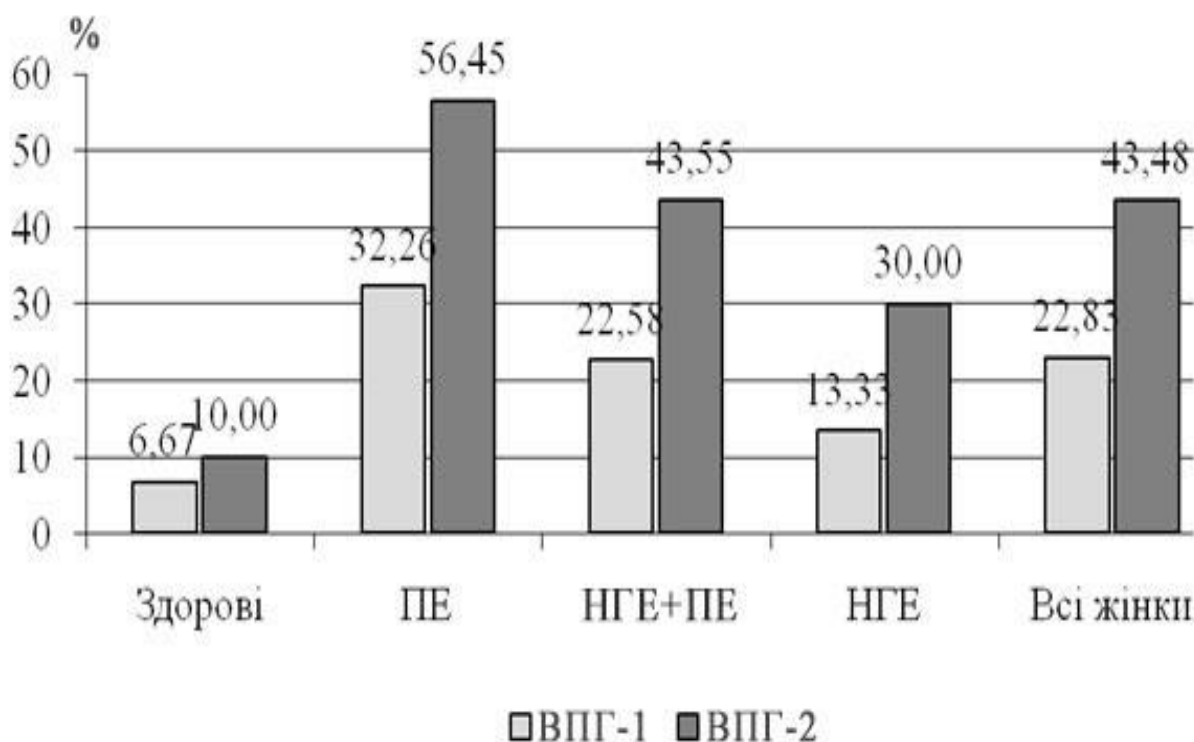


Рисунок 6.4. Розподіл виявлення антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу у жінок з неатиповою ГПЕ та у здорових жінок, %.

В епітелії ЦК антигени обох герпесвірусів одночасно виявлялися у $25,81 \pm 5,56$ % жінок з ПЕ, у $19,35 \pm 5,02$ % обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та у $8,33 \pm 3,57$ % осіб з НГЕ. Одночасно в обох біотопах статевих шляхів антигени до ВПГ-1 та ВПГ-2 виявлялися у $20,97 \pm 5,17$ % жінок з ПЕ, у $17,74 \pm 4,85$ % обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ та у $8,33 \pm 3,57$ % осіб з НГЕ. У $6,67 \pm 4,55$ % здорових жінок зустрічалися одночасно антигени обох типів ВПГ.

Наступним етапом дослідження була поглиблена оцінка експресії антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 в епітелії піхви та ЦК у жінок із неатиповою ГПЕ залежно від вірусного обсіменіння порожнини матки (табл. 6.1).

Установлено, що у жінок із НГЕ, у яких була виявлена експресія антигенів ЦМВ в мазках-відбитках ендометрія, виявляються також антигени ВПГ-2 як в епітелії піхви, так і ЦК.

У групи обстежених із ПЕ, у яких виявлено експресію антигенів ЦМВ в ендометрії, антигени ВПГ-1 виявляються значною мірою у вагінальному

Таблиця 6.1

Експресія антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 в епітелії піхви та цервікального каналу жінок із неатиповою ГПЕ залежно від експресії антигенів ЦМВ в ендометрії

Групи жінок АГ вірусу	Експресія антигенів ЦМВ в ендометрії		Рівень значимості відмінності, р
	позитивна	відсутня	
НГЕ (n=60)			
Кількість (n)	23	37	
ВПГ-1 (піхва)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,96
ВПГ-2 (піхва)	2 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,03
ВПГ-1 (ЦК)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,43
ВПГ-2 (ЦК)	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,05
ПЕ (n=62)			
Кількість (n)	34	28	
ВПГ-1 (піхва)	2 (0 – 2)	2 (0 – 3)	0,39
ВПГ-2 (піхва)	2 (1 – 3)	2 (0 – 3)	0,27
ВПГ-1 (ЦК)	0 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,72
ВПГ-2 (ЦК)	2 (0 – 3)	0 (0 – 2)	0,06
НГЕ +ПЕ (n=62)			
Кількість (n)	28	34	
ВПГ-1 (піхва)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,39
ВПГ-2 (піхва)	2 (1,5 – 2)	2 (0 – 3)	0,27
ВПГ-1 (ЦК)	0 (0 – 1,5)	0 (0 – 0)	0,72
ВПГ-2 (ЦК)	2 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,06

Примітка: указане значення медіани (першого квантилю – третього квантилю). Для порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

епітелії, в той час, як антигени ВПГ-2 – вже як і у епітелії піхви, так і у ЦК. У жінок із цієї групи, у яких антигени ЦМВ в локусі не експресувалися, присутність антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 спостерігалася лише у епітелії піхви.

Щодо вірусного навантаження статевих шляхів в групі жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, на тлі верифікації антигенів ЦМВ в ендометрії, у епітелії піхви та ЦК виявлялися значна кількість лише антигенів ВПГ-2.

У когорти таких жінок без ознак інфікування тканини ендометрія вірусом

ЦМВ, епітелій піхви та ЦК мав ознаки експресії лише ВПГ-2, але ЦК – меншою мірою, порівняно із картиною, яка розгорталася на тлі ЦМВ-інфекції в локусі.

Отримані результати щодо вірусологічного обсіменіння вірусами родини герпесу (ВПГ-1 та ВПГ-2) статевих шляхів у жінок з неатиповою ГПЕ не дали чітких відповідей та не встановили взаємозв'язків із ступенем вірусного навантаження ЦМВ у таких жінок локально – в ендометрії, що спонукало до пошуку більш інформативних та клінічно значимих маркерів.

Жінкам з неатиповою ГПЕ було проведено вірусологічне обстеження епітелію піхви та ЦК в залежності від наявності або відсутності інфікування ендометрія антигенами ВПГ-2, що виявило більш значущі показники (табл. 6.2).

Так, в групі жінок з НГЕ, у яких виявлена експресія антигенів ВПГ-2 в ендометрії, в епітелії піхви та ЦК визначалась експресія переважно ВПГ-2, ніж ВПГ-1, але значима відмінність спостерігалась лише щодо експресії антигенів ВПГ-2 в клітинах епітелію ЦК: 2 (1,75–2,25) проти 0 (0–1,75), при $p=0,005$. В той час, як в клітинах епітелію піхви ці показники мали лише тенденцію до відмінності, складаючи 2 (1,75–2,25) проти 0 (0–2), при $p=0,09$.

Активність експресії ВПГ-1 в статевих шляхах цієї групи жінок не досягала клінічно значимих величин та не мала відмінностей між обстеженими в залежності від наявності або відсутності експресії ВПГ-2 в ендометрії: в епітелії піхви значення виявлялись на рівні 0 (0–1,5) проти 0 (0–0), при $p=0,37$, відповідно, в епітелії ЦК на рівні 0 (0–0,75) проти 0 (0–0), при $p=0,80$.

При аналізі експресії антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 в групі осіб із ПЕ, в залежності від інфікування ендометрія ВПГ-2, ситуація з розподілом отриманих результатів нагадувала таку в групі жінок із НГЕ, не маючи відмінностей між собою. Так, епітелій піхви таких жінок експресувались антигени ВПГ-1 у 2 (0–3) ступені за вірусологічного обсіменіння ендометрія та 2 (0–3) за його негативної експресії, $p=0,39$. Антигени ВПГ-1 у цієї групи жінок (з ВПГ-2 експресією в ендометрії) в епітелії ЦК експресувались у 0,5 (0–2) ступені проти

0 (0–2) за відсутності інфікування ендометрія, $p=0,35$.

Таблиця 6.2

Експресія антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 в епітелії піхви та цервікального каналу жінок із неатиповою ГПЕ залежно від експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії

Групи жінок АГ вірусу	Експресія антигенів ВПГ-2 в ендометрії		Рівень значимості відмінності, p
	позитивна	відсутня	
НГЕ (n=60)			
Кількість (n)	5	55	
ВПГ-1 (піхва)	0 (0 – 1,5)	0 (0 – 0)	0,37
ВПГ-2 (піхва)	2 (1,75– 2,25)	0 (0 – 2)	0,09
ВПГ-1 (ЦК)	0 (0 – 0,75)	0 (0 – 0)	0,80
ВПГ-2 (ЦК)	2 (1,75 – 2,25)	0 (0 – 1,75)	0,005
ПЕ (n=62)			
Кількість (n)	14	48	
ВПГ-1 (піхва)	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	0,39
ВПГ-2 (піхва)	2 (2 – 3)	2 (0 – 3)	0,41
ВПГ-1 (ЦК)	0,5 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0,35
ВПГ-2 (ЦК)	2 (2 – 2)	1 (0 – 3)	0,39
НГЕ +ПЕ (n=62)			
Кількість (n)	12	50	
ВПГ-1 (піхва)	2 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,02
ВПГ-2 (піхва)	3 (2 – 3)	2 (0 – 2)	0,005
ВПГ-1 (ЦК)	1,5 (0 – 2)	0 (0 – 0)	0,02
ВПГ-2 (ЦК)	2 (2 – 2)	1 (0 – 2)	0,008

Примітка: указане значення медіани (першого квартилю – третього квартилю). Для порівняння використано критерій Манна-Уїтні.

Щодо результатів визначення експресії ВПГ-2 місцево у жінок із ПЕ на тлі інфікування ендометрія антигенами ВПГ-2, експресія в епітелії піхви визначалась у 2 (2–3) ступені, що майже співпадало із показниками аналогічної експресії у жінок цієї групи без інфікування тканини ендометрія: 2 (0–3), $p=0,41$. В епітелії ЦК ступінь експресії антигенів ВПГ-2 у когорти жінок із позитивною експресією ВПГ-2 в ендометрії складав 2 (2– 2), проти значення у 1

(0–3) у жінок із відсутньою експресією ВПГ-2 в ендометрії, $p=0,39$.

Цікавими виявилися показники експресії антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 у жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ в залежності від наявності або відсутності обсіменіння ендометрія антигенами ВПГ-2.

У епітелії піхви жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ, які мали вірусне ураження ендометрія ВПГ-2, експресія ВПГ-1 склала 2 (0–2), в той час, як у обстежених із відсутністю експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії цей показник дорівнював 0 (0–1), маючи відмінність на рівні $p=0,02$. Схожий розподіл визначався і в епітелії ЦК таких жінок, із ступенями експресії 1,5 (0–2) за наявності антигенів ВПГ-2 в ендометрії та 0 (0–0) без нього, відповідно, $p=0,02$.

Експресія ВПГ-2 в статевих шляхах була виявлена в обох когортах жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ – як в вагінальному біотопі – 3 (2–3) за вірусного обсіменіння ендометрія ВПГ-2 проти 2 (0–2) у обстежених без ознак експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії, $p=0,005$. Схожими були середні значення ступенів експресії антигенів ВПГ-2 у епітелії ЦК в залежності від вірусного навантаження ВПГ-2 ендометрія: 2 (2–2) проти 1 (0–2), відповідно, $p=0,008$.

Підсумовуючи результати експресії ВПГ-1 та ВПГ-2 в різних відділах статевих шляхів в залежності від наявності або відсутності вірусологічної експресії в ендометрії, ми можемо висловити припущення, що такі дослідження не можуть бути надійним лабораторним маркером ситуації щодо обсіменіння більш високих відділів статевого тракту, відображаючи лише місцеві зміни, які залежать від партнерської мікрофлори, опортуністичних бактеріальних агентів та стану локальної імунної відповіді цервікального слизу.

Науковий результат спонукав до пошуку більш надійних та патогномонічних маркерів, які могли б давати чітку, практичну та достовірну оцінку вірусологічного ураження ендометрія. Вибір подальшого дослідження був продовжений в аспекті визначення рівнів концентрацій основних видів сироваткових імуноглобулінів у жінок з неатиповою ГПЕ.

6.2. Аналіз рівнів концентрацій основних класів імуноглобулінів до вірусів цитомегалії та генітального герпесу в сироватці крові жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Об'єктивним показником динаміки перебігу інфекційного вірусного процесу є співвідношення рівнів концентрацій IgM- та IgG-антитіл (АТ) до вірусних антигенів в сироватці крові. Враховуючи зазначене, був проведений аналіз особливостей концентрацій IgM- та IgG-АТ до ЦМВ та ВПГ-2 у сироватці крові жінок репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ.

В ході лабораторного дослідження встановлено, що у жінок із НГЕ, у яких виявили позитивну експресію антигенів ЦМВ в ендометрії, рівні специфічних антитіл до ЦМВ в сироватці крові були достовірно вищими порівняно із рівнями концентрацій як IgM- так і IgG-АТ до ЦМВ в сироватці крові жінок, у яких антигени ЦМВ в ендометрії не визначались [302].

Так, середній рівень концентрацій IgM-АТ до ЦМВ у жінок із НГЕ та інфікуванням ендометрія вірусом ЦМВ склав 15,0 (12,25–17,75) ум. од., аналогічні показники IgG-АТ – 26,0 (21–28) ум. од., що у порівнянні із результатами обстежених цієї групи, але без ознак інфікування ендометрія антигенами ЦМВ становив щодо IgM-АТ – 8,0 (6–10) ум. од. та IgG-АТ – 11,0 (9,75–12,25) ум. од., що мало відмінність на рівні значимості ($p \leq 0,001$).

В групі жінок із ПЕ на тлі ЦМВ інфікування ендометрія також визначався достовірно вищий рівень концентрації IgG-АТ у сироватці крові, складаючи 19,5 (11–31) ум. од., порівняно з 9 (6–17) ум. од. у жінок даної групи, в ендометрії яких антигени ЦМВ не експресувалися (відмінність при $p=0,008$).

Слід зазначити, що рівні концентрацій IgM-АТ до ЦМВ у сироватці крові обстежених цієї групи не мали статистичної різниці, складаючи у жінок з ендометрієм, інфікованим ЦМВ 11 (8–12) ум. од., а без детекції ЦМВ в локусі лише 8 (6–12) ум. од. ($p=0,17$).

У осіб, які мали поєднання НГЕ з ПЕ та ендометрій з позитивною експресією антигенів ЦМВ, рівні концентрацій IgM-АТ та IgG-АТ до ЦМВ

достовірно перевищували такі показники у жінок цієї ж групи, в ендометрії яких не виявили експресію антигенів ЦМВ: IgM-АТ – 14 (11–16) ум. од. та IgG-АТ – 22,5 (17–28,5) ум. од. на противагу значенням рівнів концентрацій IgM-АТ – 6,5 (6–9) ум. од. та IgG-АТ – 12 (11–14) ум. од., відповідно ($p \leq 0,001$).

Для наочності представлені рисунки із розподілом рівнів концентрацій IgM-АТ та IgG-АТ до ЦМВ в залежності від ознак його експресії в ендометрії у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ (рис. 6.5).

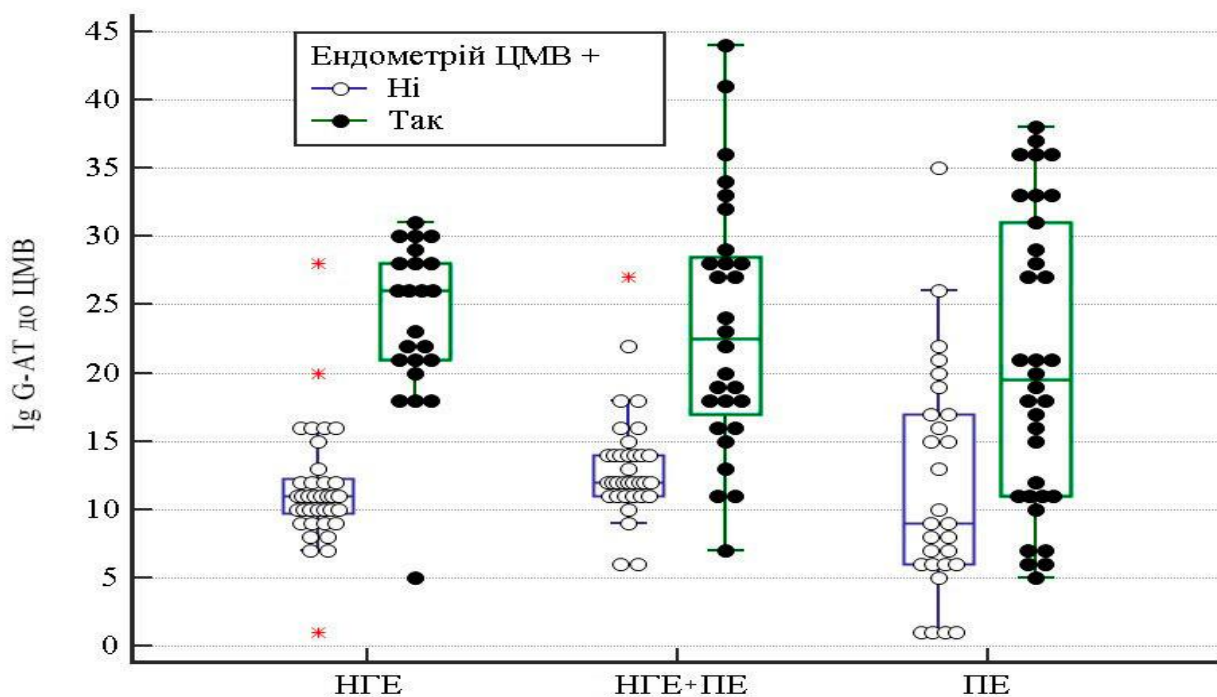
Отримані результати доводять, що рівні концентрації як IgG-АТ, так і IgM-АТ до ЦМВ в сироватці крові обстежених жінок мають чітку залежність від ступеня експресії антигенів в ендометрії: так, у разі позитивної експресії антигенів до ЦМВ в ендометрії, фіксуються достовірно підвищені сироваткові рівні концентрацій IgG-АТ у всіх жінок із неатиповою ГПЕ, що може бути маркером латентного чи персистуючого перебігу або, у випадках із поєднанням з позитивним рівнем IgM-АТ до ЦМВ – ознакою реінфікування.

Щодо IgM-АТ – цей показник також виявив залежність у обстежених жінок, за виключенням групи обстежених з НГЕ.

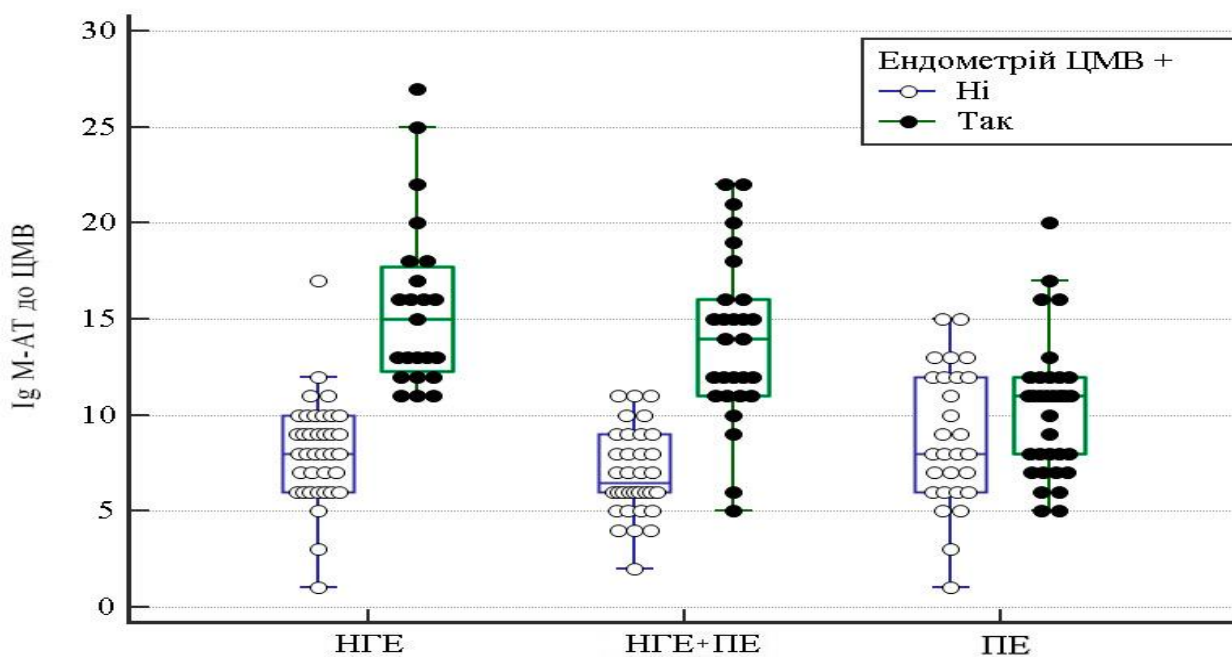
Аналіз отриманих результатів засвідчив, що можна прослідкувати чіткий зв'язок між наявністю інфікування тканини-мішені (ендометрія) вірусом ЦМВ та визначенням позитивних його рівнів концентрацій IgG-АТ в периферичній крові, що може бути маркером наявності хронічної ЦМВ інфекції в організмі жінки та потребувати проведення специфічного лікування за наявності клінічних ознак (в нашому випадку – підтвердженої неатипової ГПЕ).

Для проведення перехресної перевірки реакцій гуморальної ланки імунітету та наукових гіпотез, проаналізовано середні рівні концентрацій IgG- та IgM-АТ вже до ВПГ-2 в сироватці крові обстежених з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ЦМВ в ендометрії. Отримані дані показали діаметрально протилежні результати (рис. 6.6).

В групі жінок з ПЕ, за наявності ознак інфікування ендометрія ЦМВ чи без детекції вірусу локально, рівні концентрацій IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 не мали особливих відмінностей, визначаючись, здебільшого, на рівні негативних

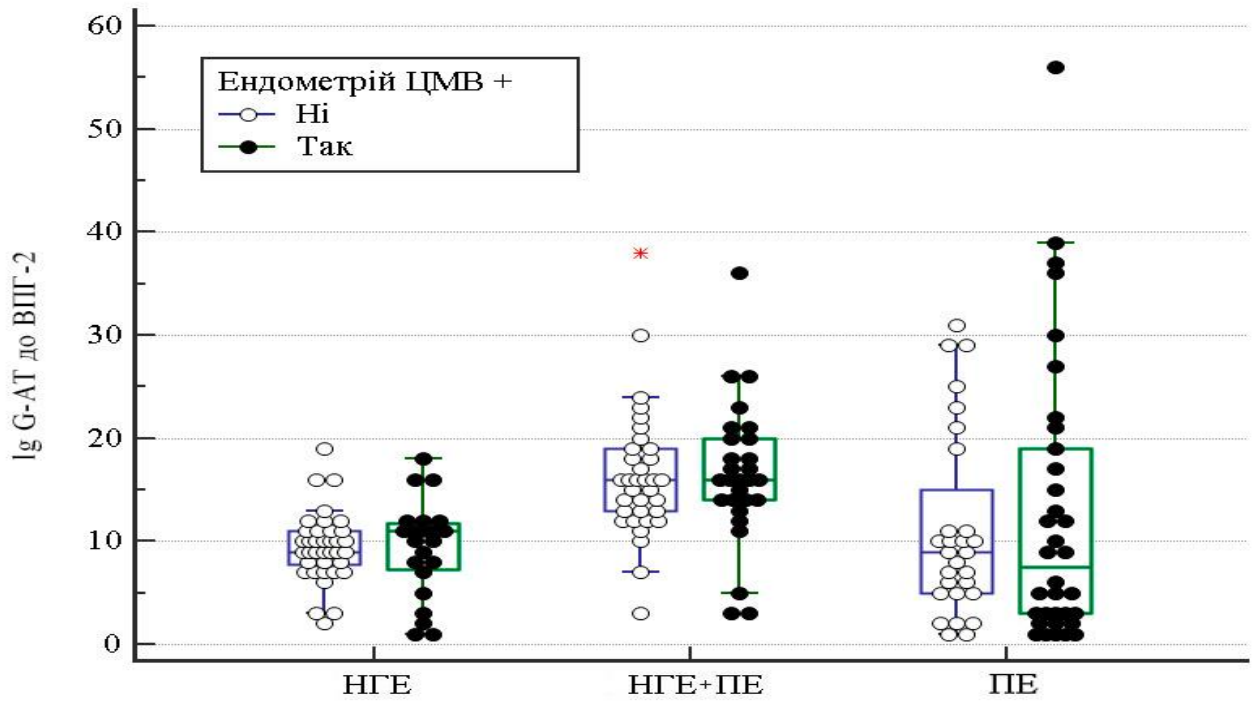


А.

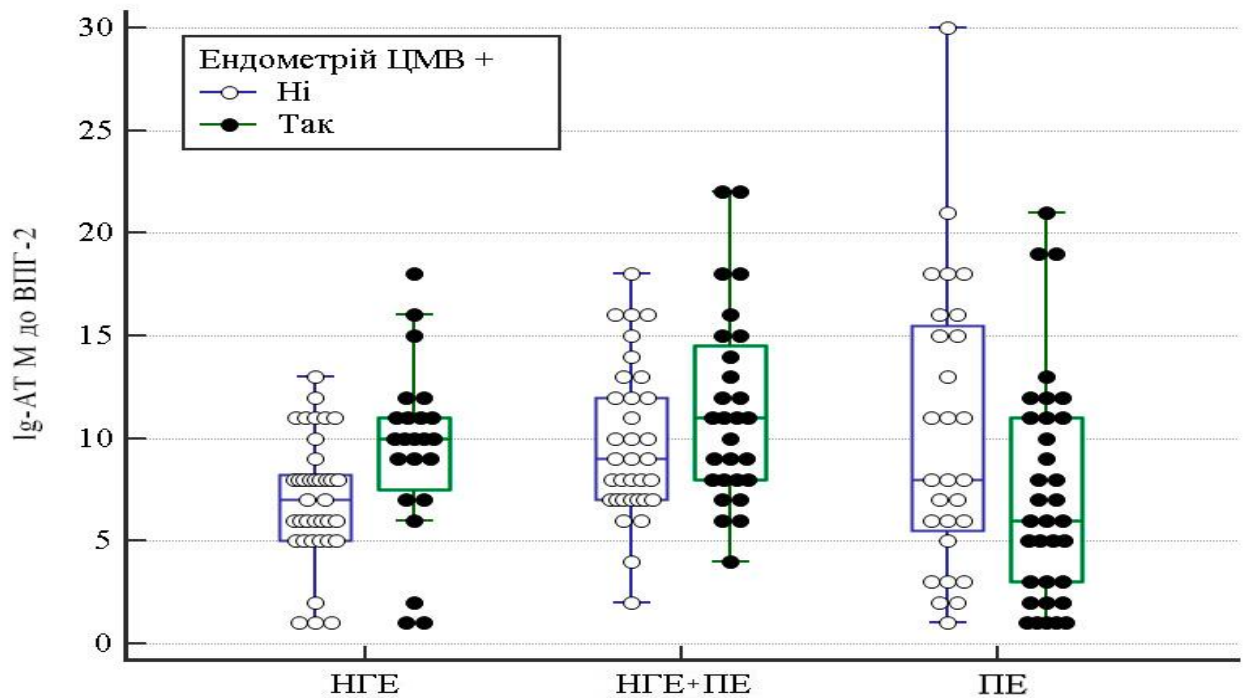


Б.

Рисунок 6.5. Рівні концентрацій сироваткових імуноглобулінів IgG-AT (рис. А) та IgM-AT (рис. Б) до ЦМВ в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ЦМВ в ендометрії.



А.



Б.

Рисунок 6.6. Рівні концентрацій сироваткових імуноглобулінів IgG-AT (рис. А) та IgM-AT (рис. Б) до ВПГ-2 в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ЦМВ в ендометрії.

значень: IgM-АТ – 6 (3–11) ум. од. проти 8 (5,5–15,5) ум. од., відповідно ($p=0,08$) та IgG-АТ – 7,5 (3–19) ум. од. проти 9 (5–15) ум. од., відповідно ($p=0,71$).

У жінок з НГЕ результати сироваткових рівнів концентрацій IgG-АТ до ВПГ-2 за наявності або відсутності експресії антигенів ЦМВ в ендометрії також не мали відмінностей, переважно, з негативними або слабкопозитивними значеннями: 11 (7,25–11,75) ум. од. та 9 (7,75–11) ум. од., відповідно, $p=0,58$. В той час, як для рівнів концентарцій IgM-АТ до ВПГ-2 у цієї групи жінок була виявлена відмінність: за позитивної експресії антигенів ЦМВ в ендометрії, значення склали 10 (7,5–11) ум. од., за її відсутності – 7 (5–8,25) ум. од., $p=0,007$.

В групі з поєднанням НГЕ з ПЕ в сироватці жінок рівні концентрації IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 не виявили відмінностей/залежності від експресії антигенів ЦМВ в ендометрії: за позитивної експресії антигенів ЦМВ рівні концентрації IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 склали 16 (14–20) ум. од. та 11 (8–14,5) ум. од., за відсутності експресії ЦМВ в ендометрії визначались на рівнях 16 (13–19) ум. од. та 9 (7–12) ум. од., відповідно ($p=0,18$ для IgM-АТ та $p=0,59$ для IgG-АТ).

Цією частиною дослідження доведена типоспецифічність відповіді циркулюючих сироваткових IgG- та IgM-АТ до активності експресії антигенів в ендометрії.

Зважаючи на результати роботи, наведеної на початку розділу, щодо експресії не тільки антигенів ЦМВ, а й антигенів ВПГ-2 в ендометрії жінок з неатиповою ГПЕ, також проаналізовано всі випадки щодо експресії антигенів ВПГ-2 в локусі із паралельним вивченням рівнів концентрацій сироваткових IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 у таких обстежених.

Встановлено, що у жінок, у яких зафіксована позитивна експресія антигенів ВПГ-2 в ендометрії, рівні концентрацій специфічних антитіл до цього вірусу у сироватці крові були достовірно вищими, порівняно із цим показником в сироватці крові жінок, у яких антигени ВПГ-2 в локусі не визначені. Ця

картина повторює аналогічні співвідношення реакції формування імунної відповіді на наявність типоспецифічного антигену щодо вірусу ЦМВ (рис. 6.7).

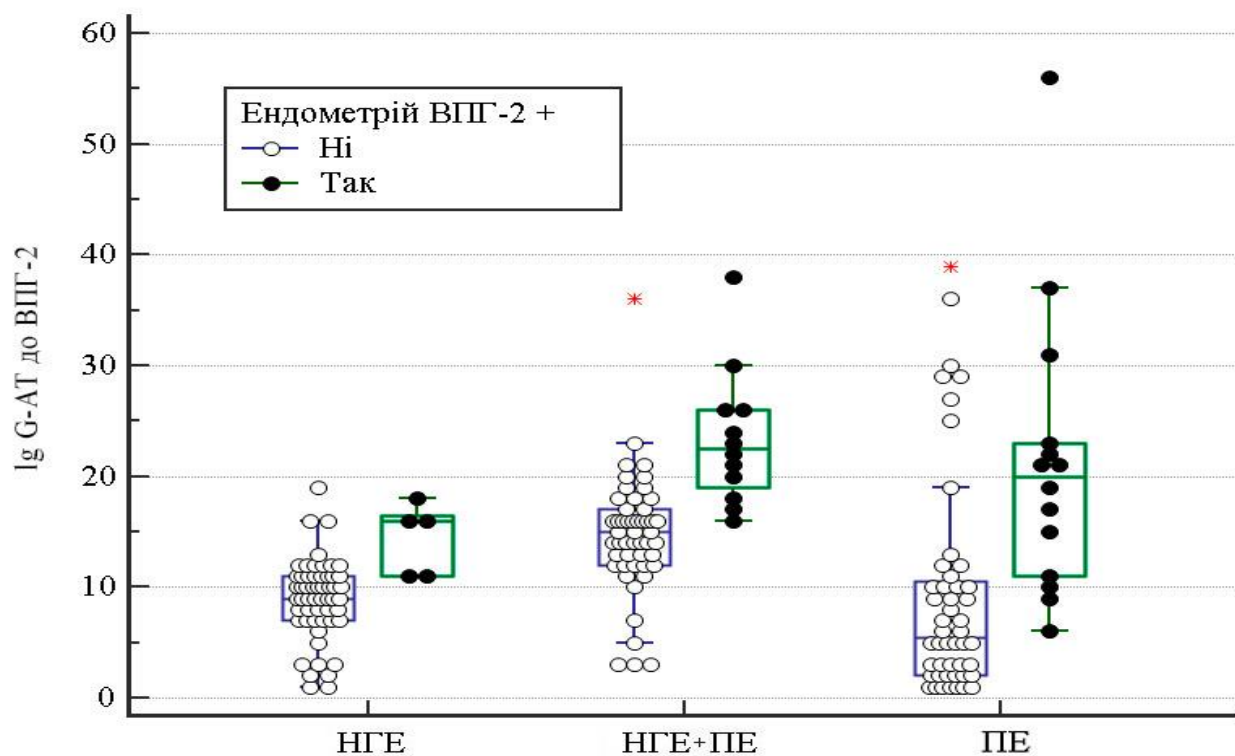
Так, в групі жінок із НГЕ, які мали експресію антигенів ВПГ-2 в ендометрії, рівні концентрацій IgM-АТ до ВПГ-2 мали відмінність та склали: 11 (10,75–13) ум. од. проти 8 (6–10) ум. од. у жінок із відсутньою експресією антигенів ВПГ-2, при $p=0,007$. Аналогічний розподіл рівнів концентрацій визначався і щодо IgG-АТ до ВПГ-2 у цієї групи осіб, складаючи 16 (11–16,5) ум. од. у жінок, ендометрій яких був інфікований ВПГ-2 та дорівнюючи 9 (7–11) ум. од. у обстежених без детекції ВПГ-2 в ендометрії (відмінність при $p=0,005$).

У жінок із ПЕ відмічались аналогічні однонаправлені зміни, як і в попередній групі обстежених: так, на тлі інфікування ендометрія антигенами ВПГ-2, в сироватці крові таких жінок достовірно вищими були рівні концентрації IgM-АТ – 12 (11–15) ум. од. проти 6 (3–10,5) ум. од. за відсутності антигенів ВПГ-2 в ендометрії, $p=0,002$.

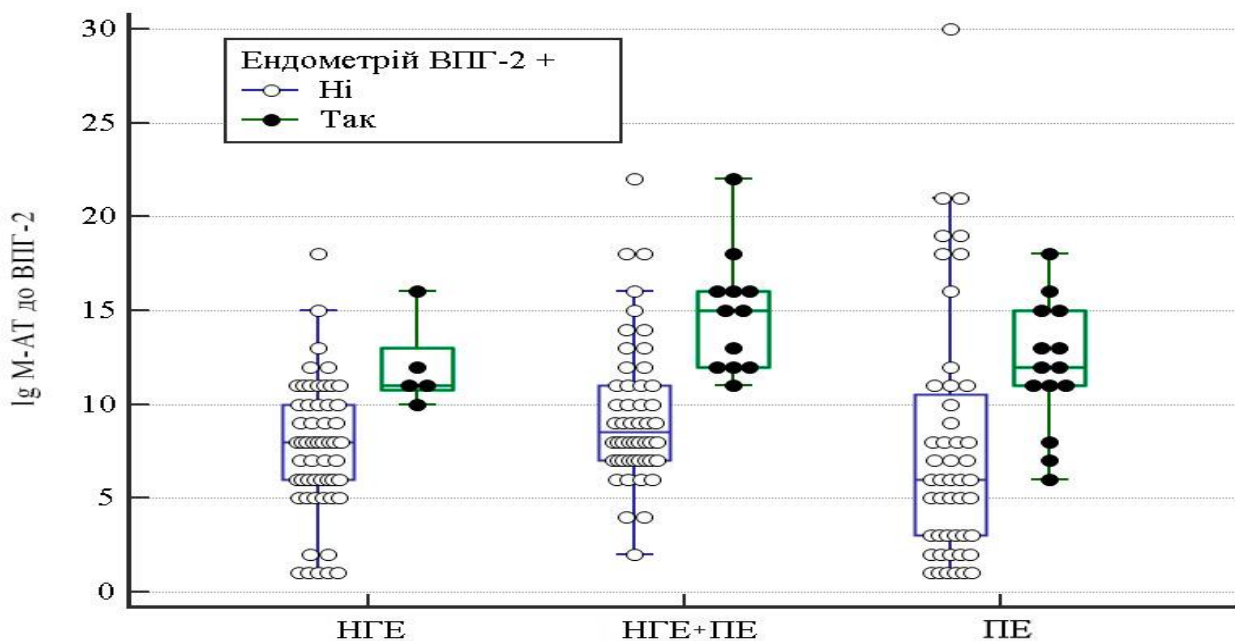
Щодо показників IgG-АТ, в сироватці крові жінок із експресією антигенів ВПГ-2 в ендометрії – вони склали 20 (11–23) ум. од., що було відмінним від аналогічного показника в крові осіб без вірусного обсіменіння ендометрія, порівняно – 5,5 (2–10,5) ум. од. ($p<0,001$).

У жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ, також виявлено відмінності між когортою осіб, які мали експресію ВПГ-2 в ендометрії та без неї: рівні концентрацій IgM-АТ до ВПГ-2 – 15 (12–16) ум. од. та 8,5 (7–11) ум. од. ($p<0,001$) та IgG-АТ до ВПГ-2 – 22,5 (19–26) ум. од. на противагу 15 (12–17) ум. од. ($p<0,001$).

В продовження аналізу вірусологічних проявів в біологічних середовищах у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії, проведено дослідження щодо аналізу рівнів концентрацій сироваткових IgG- та IgM-АТ до ЦМВ.



А.



Б.

Рисунок 6.7. Рівні концентрацій сироваткових імуноглобулінів IgG-AT (рис. А) та IgM-AT (рис. Б) до ВПГ-2 в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії.

Встановлено, що в групі обстежених із НГЕ, у яких зафіксована експресія антигенів ВПГ-2 в ендометрії, рівень концентрацій сироваткових IgG-АТ мав різкопозитивні значення, дорівнюючи 26 (20,75–28,25) ум. од., тоді, як у жінок цієї ж групи без наявності експресії антигенів в ендометрії ці рівні визначались як слабкопозитивні: 12 (10–21,75) ум. од. (відмінності на рівні значимості $p=0,02$).

Щодо значень рівнів концентрацій IgM-АТ у вищеописаної групи жінок, за наявності експресії ВПГ-2 в ендометрії, цей показник визначався на рівні 16 (12,75–19) ум. од., що мало відмінність від значення в 10 (7,25–12,75) ум. од. в разі відсутності верифікації антигенів ВПГ-2 в локусі ($p=0,009$).

Аналізі рівнів концентрацій сироваткових IgG- та IgM-АТ до ЦМВ в групі жінок із ПЕ встановив, що, на відміну від вищеописаних результатів, в цієї когорти осіб не було встановлено відмінностей між результатами концентрацій основних класів сироваткових імуноглобулінів в залежності від наявності чи відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії.

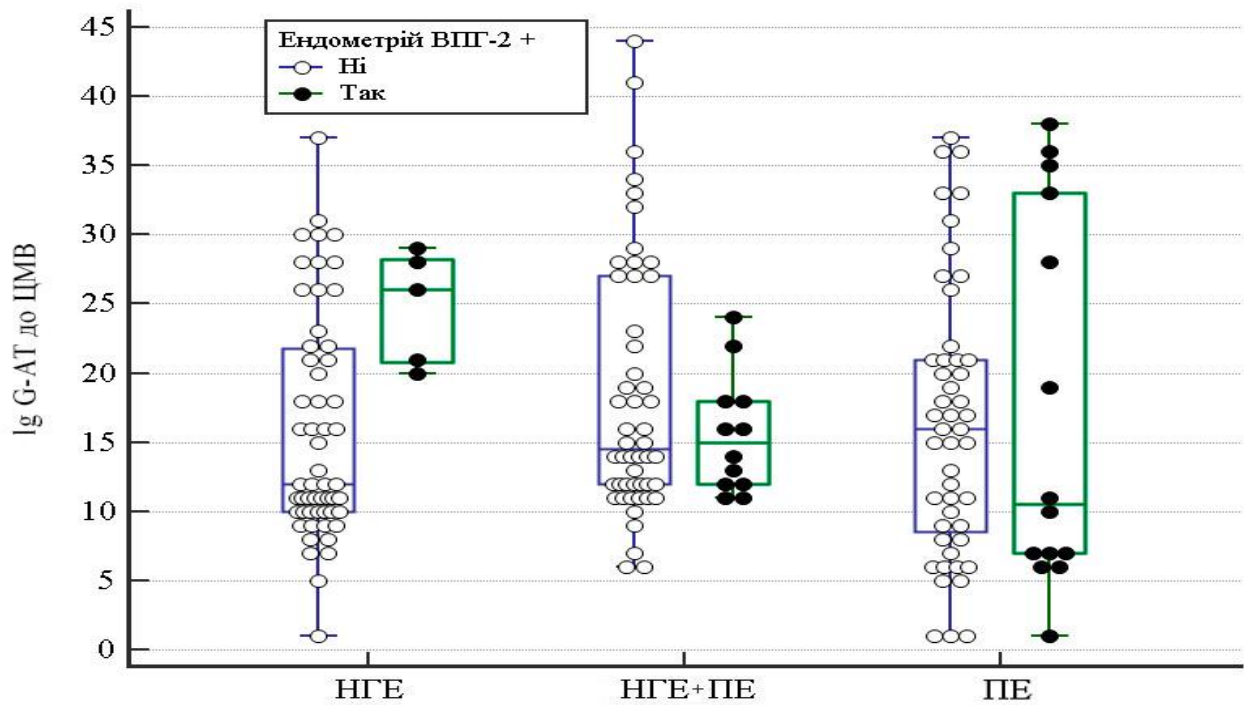
У обстежених із ПЕ як із наявною експресією антигенів ВПГ-2 в ендометрії, так і без, рівні концентрацій IgG- до ЦМВ мали слабкопозитивні значення, складаючи 10,5 (7–33) ум. од. та 16 (8,5–21) ум. од., відповідно, $p=0,91$.

Щодо рівнів концентрацій IgM-АТ до ЦМВ у осіб з ПЕ, середні значення в когорті жінок із ознаками ВПГ-2 інфікування ендометрія складала 11 (7–13) ум. од., що не відрізнялося від показника в 8,5 (7–12) ум. од. за відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії, $p=0,18$.

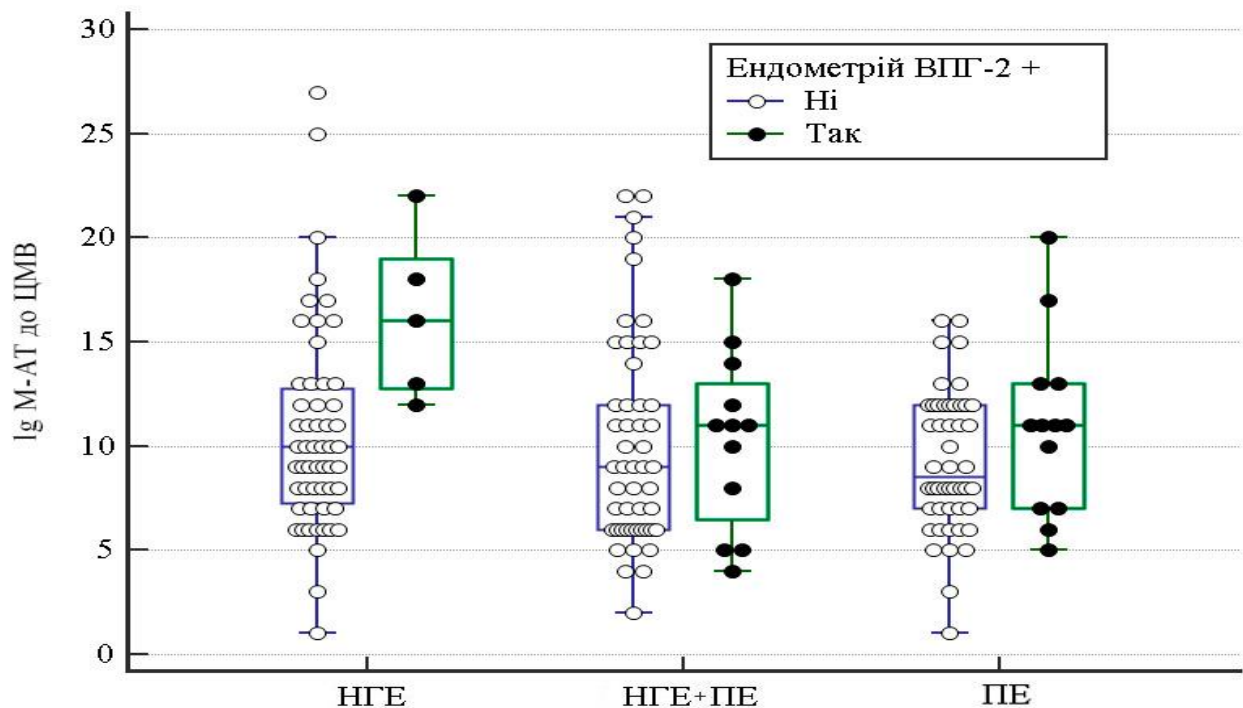
В групі жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ, середні рівні концентрацій основних рівнів сироваткових імуноглобулінів до ЦМВ були подібними до результатів в групі із ПЕ, не маючи відмінностей в залежності від наявності або відсутності ознак експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії.

Графічно вищеописані результати наведені на рис. 6.8.

За вірусного обсіменіння ендометрія антигенами ВПГ-2, середній рівень концентрації IgG-АТ до ЦМВ склав 15 (12–18) ум. од., в той час, як за



А.



Б.

Рисунок 6.8. Рівні концентрацій сироваткових імуноглобулінів IgG-AT (рис. А) та IgM-AT (рис. Б) до ВПГ-2 в сироватці крові у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ на тлі наявності або відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії.

відсутності експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії, показник дорівнював 14,4 (12–27) ум. од., визначаючись в межах слабкопозитивних значень, при $p=0,66$.

Рівні концентрацій сироваткових IgM-АТ до ЦМВ у жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ й з експресією антигенів ВПГ-2 в ендометрії склали як 11 (6,5–13) ум. од. так і 9 (6–12) ум. од. за відсутності його інфікування ВПГ-2, $p=0,75$.

Підсумовуючи результати вірусологічних обстежень жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ щодо визначення рівнів концентрацій сироваткових імуноглобулінів як до ЦМВ, так і до ВПГ-2 та результати вірусологічного навантаження ендометрія антигенами ЦМВ та ВПГ-2, нами зроблений важливий практичний висновок про наявність зв'язку між вірусним інфікуванням тканини-мішені (ендометрія) та визначенням позитивних рівнів концентрацій IgG-АТ в периферичній крові.

Так, за наявності неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку із експресією антигенів ЦМВ в ендометрії, в крові рівні концентрацій IgG-АТ до цього вірусу складають 26 (21–28) ум. од. у разі НГЕ, 22,5 (17–28,5) ум. од. за наявності поєднання НГЕ з ПЕ та 19,5 (11–31) ум. од. при ПЕ, що у всіх групах мало відмінність від жінок, які не мали вірусного ураження ендометрія

Аналогічний аналіз вірусологічного профілю таких осіб щодо ВПГ-2 в сироватці крові та експресії антигенів ВПГ-2 в ендометрії також встановив позитивні рівні концентрацій IgG-АТ: поєднання НГЕ з ПЕ – 22,5 (19–26) ум. од., ПЕ – 20 (11–23) ум. од., НГЕ – 16 (11–16,5) ум. од., що також мало відмінності від групи осіб, де антигени ВПГ-2 не експресувались в ендометрії.

Щодо значень сироваткових рівнів концентрацій IgM-АТ у жінок з неатиповою ГПЕ, тут також в переважній більшості випадків спостерігались позитивні рівні концентрацій за вірусного ураження ендометрія, але вони не завжди досягали позитивних рівнів й не завжди мали відмінність від показників у тих жінок, які не мали вірусного ураження ендометрія.

Також, в ході дослідження встановлено, що у жінок репродуктивного віку ЦМВ-інфекція виявляється від двох до чотирьох разів частіше за ВПГ-2 в

ендометрії в залежності від виду неатипової гіперпроліферативної патології. Найбільша частота виявлення антигенів ЦМВ в ендометрії визначена серед осіб із ПЕ – у $54,84 \pm 6,32$ % на противагу $45,16 \pm 6,32$ % – у групі жінок із поєднанням НГЕ з ПЕ та у $38,33 \pm 6,28$ % – у групі жінок, які мали НГЕ.

Результати дослідження вказують на прямий зв'язок рівня концентрації сироваткових специфічних антитіл як до ЦМВ, так і до ВПГ-2 із експресією антигенів цих вірусів в ендометрії у жінок із неатиповою ГПЕ.

За отриманими даними клінічно значущі рівні специфічних АТ до ЦМВ чи ВПГ-2, що виявлені в сироватці крові можуть слугувати індикатором присутності відповідного вірусу в гіперпроліферативно зміненому ендометрії.

Не можна виключати, що гіперпроліферативні зміни комбіновані із запаленням саме через вірусне місцеве навантаження та низку фізіологічних реакцій, що розгортається у відповідь на нього модифікують і чутливість ендометрія до гормональної терапії. Дане положення ілюструється неефективністю останньої у жінок із неатиповою ГПЕ на тлі вірусної інфекції, які не зазнавали попереднього етіотропного лікування.

Таким чином, інфікування тканин ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ антигенами саме ЦМВ відображає значну етіологічну роль цього вірусного агенту; найбільша частота виявлення антигенів ЦМВ в ендометрії верифікувалась в групі жінок із ПЕ – у $54,84 \pm 6,32$ % випадків, у $38,33 \pm 6,28$ % при НГЕ та при поєднанні цих патологій – у $45,16 \pm 6,32$ % осіб.

Розподіл виявлення антигенів ВПГ-2 в ендометрії визначався у значно меншій кількості жінок, але був аналогічний до інфікування ЦМВ – так, найменша його частка була також відмічена серед жінок з НГЕ ($8,33 \pm 3,57$ %), а найбільша – з ПЕ ($22,58 \pm 5,31$ %). В групі із поєднанням НГЕ з ПЕ антигени ВПГ-2 експресувались в ендометрії у $19,35 \pm 5,02$ %.

У епітелії піхви жінок з неатиповою ГПЕ майже в два рази частіше діагностувався ВПГ-2, ніж ВПГ-1 ($60,33 \pm 3,61$ проти $35,33 \pm 3,52$ %, $p < 0,0001$). При розподілі на групи найчастіше експресію антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 було виявлено серед жінок з ПЕ ($56,45 \pm 6,30$ та $69,35 \pm 5,85$ %). У осіб з НГЕ з ПЕ

антигени ВПГ-2 у епітелії піхви зустрічались з частотою $64,52 \pm 6,08$ % проти $46,67 \pm 6,44$ % у жінок, які мали лише НГЕ ($p=0,07$).

Доведений взаємозв'язок між наявністю інфікування тканини-мішені (ендометрія) вірусним агентом та визначенням позитивних його рівнів концентрацій IgG-АТ в периферичній крові може бути достовірним свідченням наявності хронічної персистоючої вірусної інфекції в організмі жінки [125; 126].

На підставі результатів обсіменіння ендометрія вірусними антигенами у жінок репродуктивного віку встановлено важливий факт, який переконливо свідчить, що на тлі неатипової ГПЕ майже у половини обстежених жінок ($46,20 \pm 3,68$ %) визначалась наявність ЦМВ, а у кожної шостої ($16,85 \pm 2,76$ %) – ВПГ-2 в локусі. Позитивні рівні концентрацій сироваткових імуноглобулінів G- та M-АТ до ЦМВ та ВПГ-2 у жінок з неатиповою ГПЕ є свідченням наявності персистоючої вірусної інфекції в організмі жінки та можуть бути маркерами вірусного ураження ендометрія.

Висвітлення результатів дисертаційної роботи:

1. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(8):1600-5.

2. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетреба НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;23(1):73-80.

3. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Нетреба НИ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики цитомегаловірусної інфекції у жінок. Патент України UA 105990 U. 2016 квіт.

11. 6 с.

4. Нетреба Ні, Вовк ІБ, Горбань НЄ, Басюк СМ, Доброчинська ЛІ, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб визначення антигену вірусу цитомегалії у жінок репродуктивного віку. Патент України UA 106004 U. 2016 квіт. 11, 4 с.

РОЗДІЛ 7

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

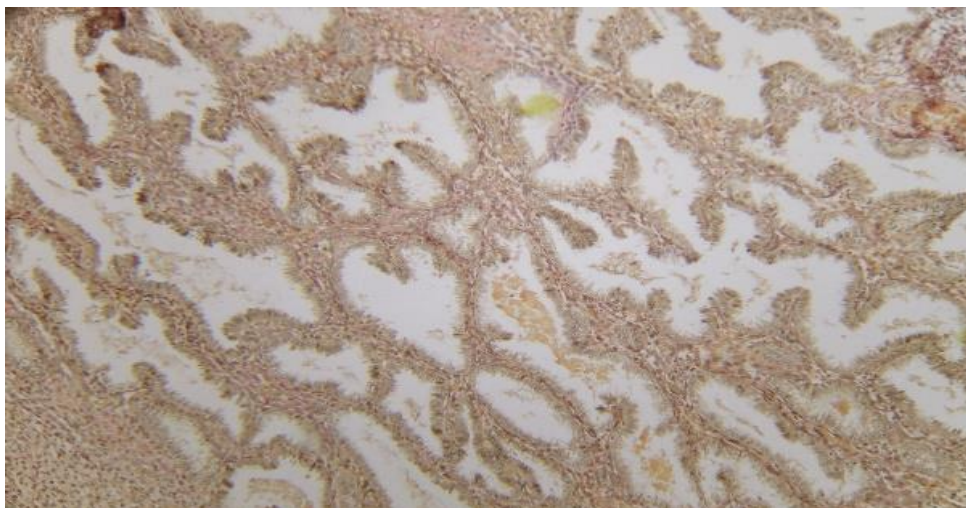
7.1. Гістологічна характеристика стану ендометрія за його неатипової гіперплазії та поліпів ендометрія

Після проведення детального аналізу ВБІ різних біотопів організму жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, який представлений у попередніх розділах, обов'язковим етапом було проведення морфологічного (гістологічного та імуногістохімічного) дослідження тканин слизової оболонки матки.

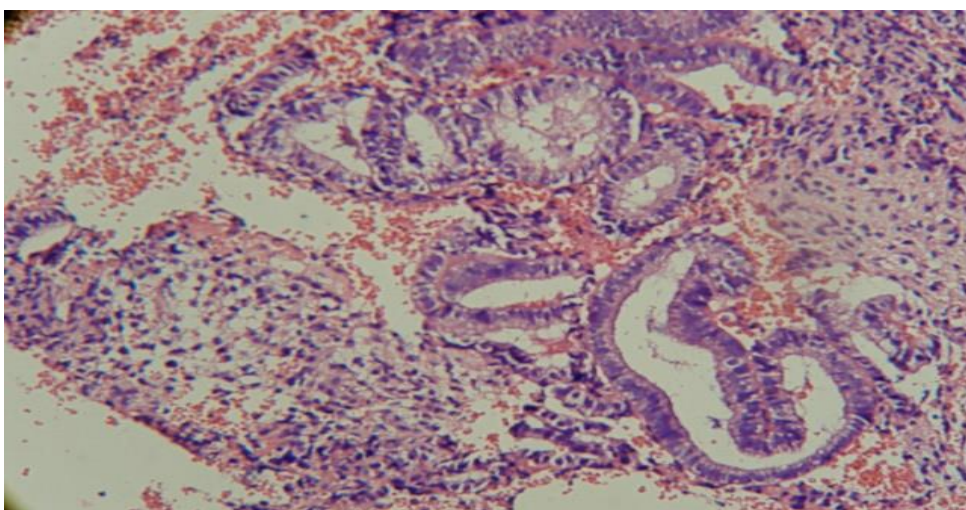
Різноманіття гістологічної будови зразків дозволило виділити різні види НГЕ: залозиста (виявлена у 34 (56,67±6,40 %) жінок); залозисто-кістозна (верифікована у 24 (40,00±6,32 %) осіб); стромальна та кістозно-атрофічна НГЕ (визначені по 1 випадку (1,67±1,65 %) обстежених) (рис. 7.1).

Залозиста НГЕ відзначалася наявністю секреторної трансформації, високим призматичним епітелієм; залозисто-кістозна НГЕ мала ознаки дисхронозу та фокальну ранню секреторну трансформацію залоз; стромальна НГЕ характеризувалася вираженим дисхронозом розвитку структур ендометрія з наявністю децидуалізації та предецидуалізації строми, в якій розташовані ділянки множинних судинних пучків та клубочків спіралеподібних артерій з фіброзом їхньої стінки, а також невелика кількість із зменшенням пропорцій залоз в стромі гіпоплазованих залоз, діаметр яких складав 20-30 мікрон з наявністю гіпо- та атрофічного епітелію; кістозно-атрофічна НГЕ мала ознаки вистелення залози тонким епітелієм, еозинофільною метаплазією.

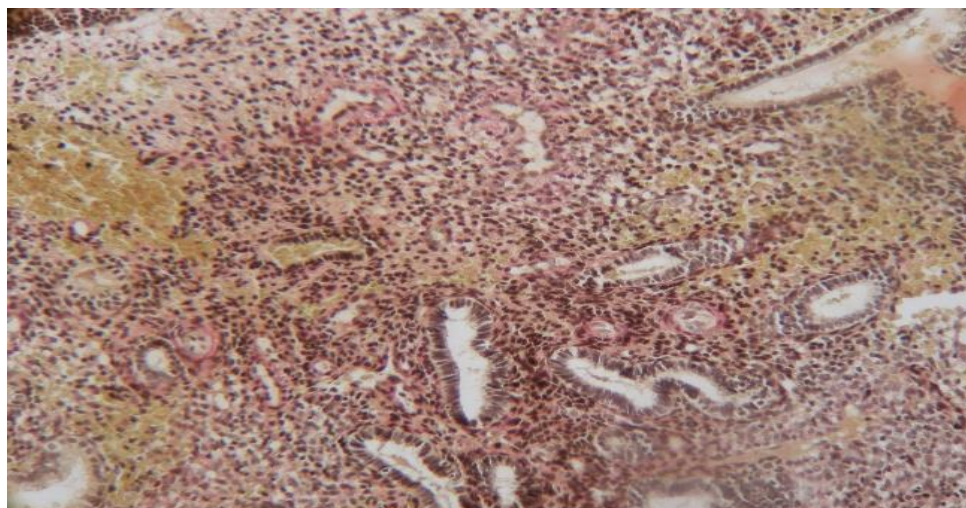
Зважаючи на визначення у ряді випадків неповноцінних циклічних перетворень в ендометрії, проаналізований розподіл наявності ознак запального процесу, що стало підґрунтям до визначення експресії маркера syndecan-1 (CD-138) у обстежених жінок (рис. 7.2), чутливість та специфічність якого



а



б



в

Рисунок 7.1. Неатипова гіперплазія ендометрія. Фаза секреції: залозиста НГЕ, пацієнтка К., 31 р. (рис. а); залозисто-кістозна НГЕ, пацієнтка П., 34 р. (рис. б); стромальна НГЕ, пацієнтка Д., 26 р. (рис. в).

Примітки: забарвлення за Ван-Гізоном (а); забарвлення гематоксилін-еозином (б, в). Зб. 200 (а, б, в).

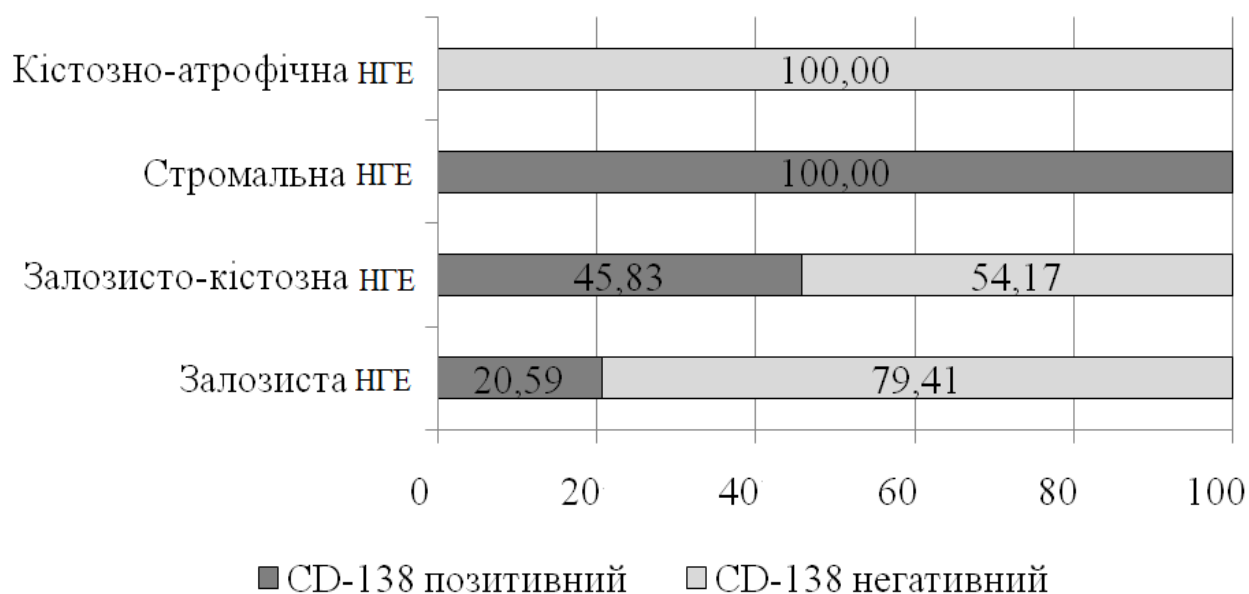


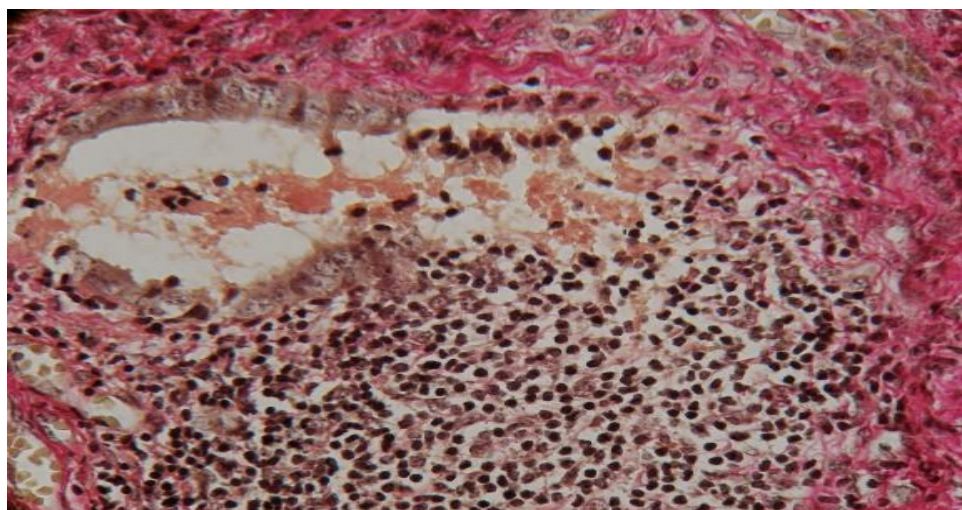
Рисунок 7.2. Ознаки маркера запального процесу CD-138 в тканинах НГЕ у жінок репродуктивного віку за наявності різних морфологічних типів, %

визначається на рівні 78 % та 65 %, відповідно, та останнім часом використовується як «золотий» стандарт у діагностиці ХЕ [40; 88; 230; 336; 465].

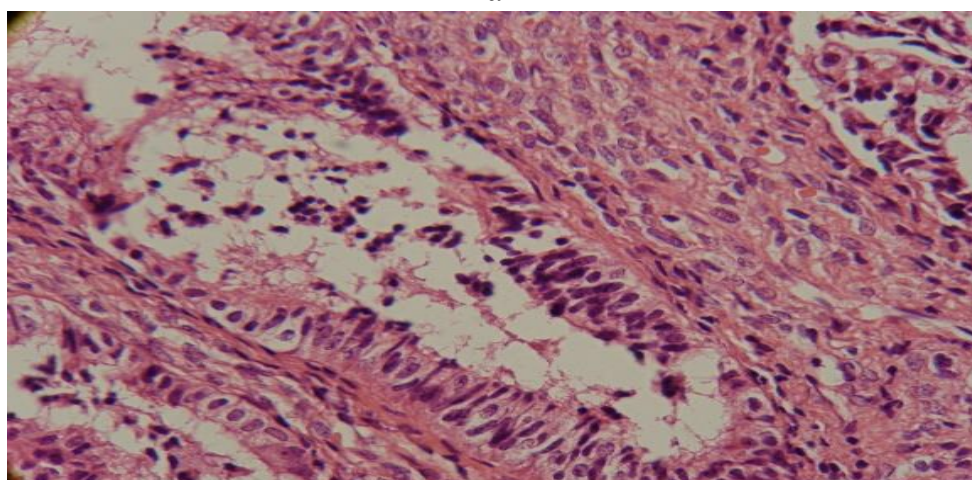
Серед жінок із залозистою НГЕ лише у 7 ($20,59 \pm 6,93$ %) осіб були верифіковані ознаки запального процесу в ендометрії, тоді як цей показник більш ніж в два рази збільшився за морфологічних ознак залозисто-кістозної НГЕ та склав вже 11 ($45,83 \pm 10,17$ %) випадків, відповідно.

Також ознаки ХЕ в ендометрії виявлені у жінки із стромальною НГЕ, в той час, як обстежена із кістозно-атрофічною формою НГЕ не мала його ознак. Структурно-морфологічні ознаки ХЕ, були виявлені у третини осіб – в 19 (31,7 %) випадках і проявлялися ознаками лімфоплазмоцитарної інфільтрації, що за класичними і сучасними канонами [90; 143] свідчило про наявність ХЕ. Встановлена: десквамація епітелію ендометрія, фокальне порушення його псевдостратифікації, лізис окремих епітеліальних структур залоз (рис. 7.3), що було свідченням наявності хронічного запального процесу в тканині [336; 401].

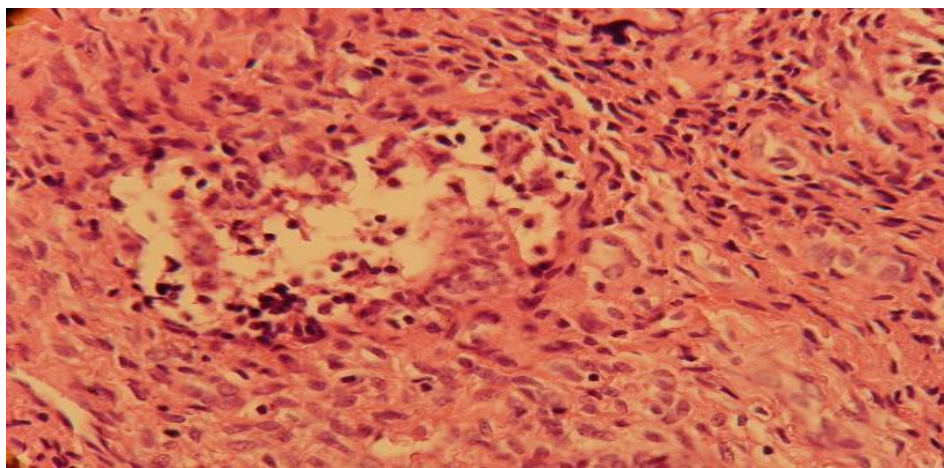
При верифікації ХЕ за допомогою імуногістохімічного маркера CD-138 у випадках залозисто-кістозної та стромальної НГЕ, встановлено: позитивна його



а



б

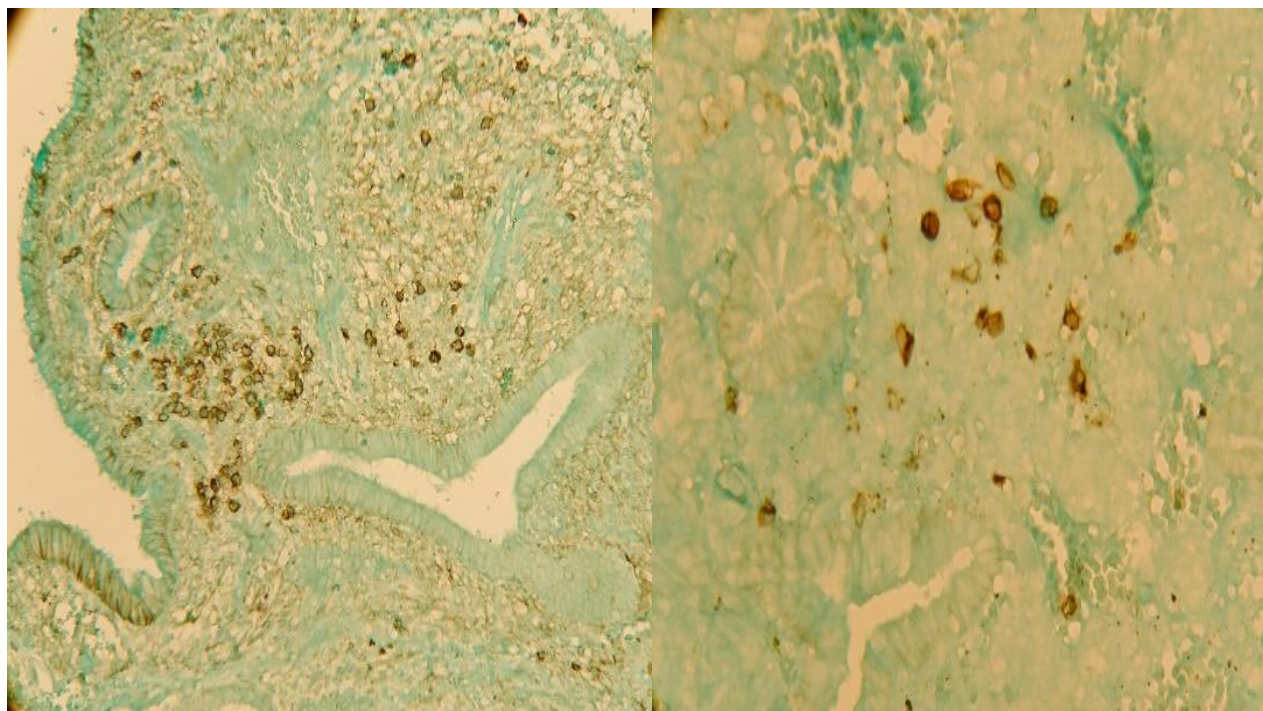


в

Рисунок 7.3. Неатипова гіперплазія ендометрія на тлі хронічного ендометриту: лімфоплазмоцитарна інфільтрація, пацієнтка Д., 40 р. (рис. а); порушення псевдостратифікації та десквамація епітелію, пацієнтка А., 22 р. (рис. б); лізис структурних елементів епітелію залоз, пацієнтка В, 22 р. (рис. в).

Примітки: забарвлення гематоксилін-еозином (а б); забарвлення за Ван-Гізеном (в). Зб. 300 (а, б, в).

експресія в плазмоцитах, інтенсивність позитивної вираженості на 2-3 бали, вогнищеве (більше 30 позитивно зафарбованих клітин) та дифузне розташування в стромі, ядро порожнисте, цитоплазма має коричневий колір (рис. 7.4) [40].



а

б

Рисунок 7.4. Неатипова гіперплазія ендометрія на тлі хронічного ендометриту. Позитивна експресія CD-138 в плазматичних клітинах: залозисто-кістозна НГЕ, фаза секреції, пацієнтка К., 33 р. (рис. а); залозиста НГЕ з ділянкою стромальної, фаза проліферації, пацієнтка С, 39 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис а), 300 (рис. б).

Вищенаведені дані щодо наявності об'єктивних імуногістохімічних маркерів запального процесу – плазмоцитів – в гіперплазованій тканині ендометрія у третини жінок репродуктивного віку вказує на участь запального фактору в етіології гіперпластичних змін та дозволяє сформулювати концепцію щодо патогенетичної ролі ХЕ при неатиповій ГПЕ.

З метою подальшого вивчення особливостей морфологічної будови неатипової ГПЕ, проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження ПЕ

у 62 жінок репродуктивного віку, у яких на амбулаторному етапі ехографічно було встановлено ознаки локальної ГПЕ.

При проведенні морфологічного дослідження встановлено, що гістологічна будова всіх зразків відповідала ПЕ: найчастіше у жінок репродуктивного віку верифікувалися ПЕ, які мали залозистий компонент – у 49 ($79,03 \pm 5,17$ %) випадках (залозисто-кістозна будова виявлена у 22 ($35,48 \pm 6,08$ %) жінок, залозисто-фіброзна – у 27 ($43,55 \pm 6,30$ %) осіб), приблизно однакові значення виявились щодо фіброзних ПЕ – у 8 ($12,90 \pm 4,26$ %) обстежених та мікрополіпів ендометрія – у 5 ($8,06 \pm 3,46$ %) випадках, відповідно [52].

Патогенетично обґрунтованим було проведення гістологічного аналізу прилеглих до ПЕ ділянок ендометрія, що виявило особливості (рис. 7.5).

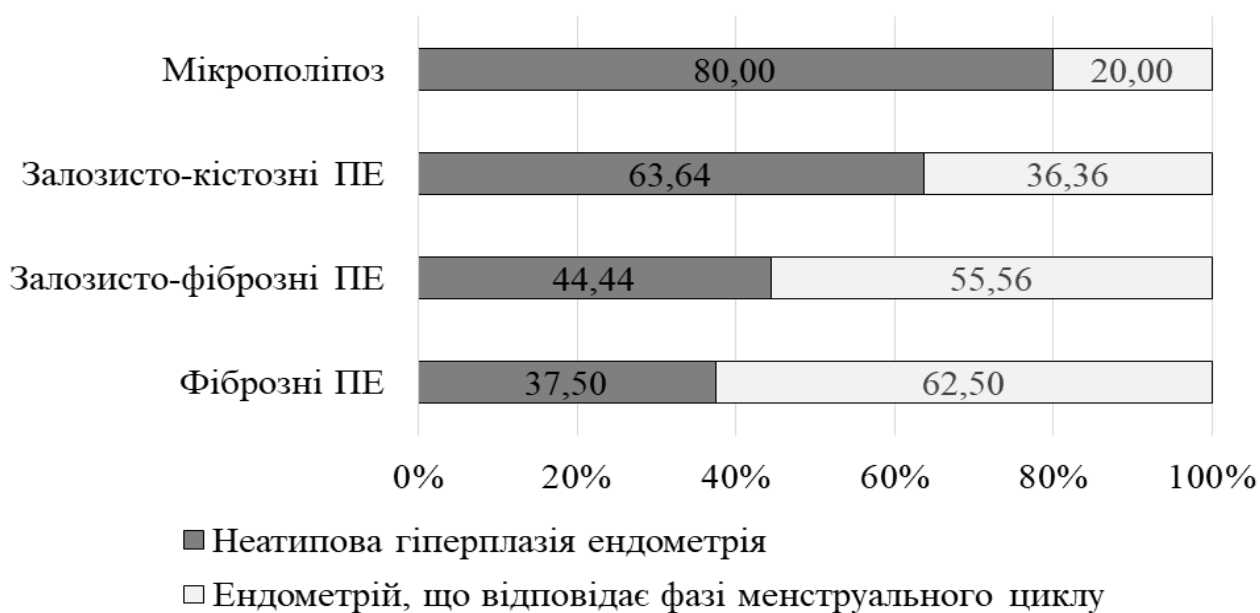


Рисунок 7.5. Гістологічна характеристика будови поліпів ендометрія та прилеглих ділянок ендометрія, абс. ч., (%).

Встановлено, що у всіх групах обстежених з ПЕ виявлялися ознаки НГЕ, що виявило важливий факт наявності поєднаної неатипової ГПЕ у чотирьох ($80,00 \pm 17,89$ %) жінок з ознаками мікрополіпозу, у 14 ($63,64 \pm 10,26$ %) осіб із

залозисто-кістозними ПЕ, у 12 ($44,44 \pm 9,56$ %) жінок із залозисто-фіброзними ПЕ та у трьох ($37,5 \pm 17,12$ %) обстежених із фіброзними ПЕ (рис. 7.6).

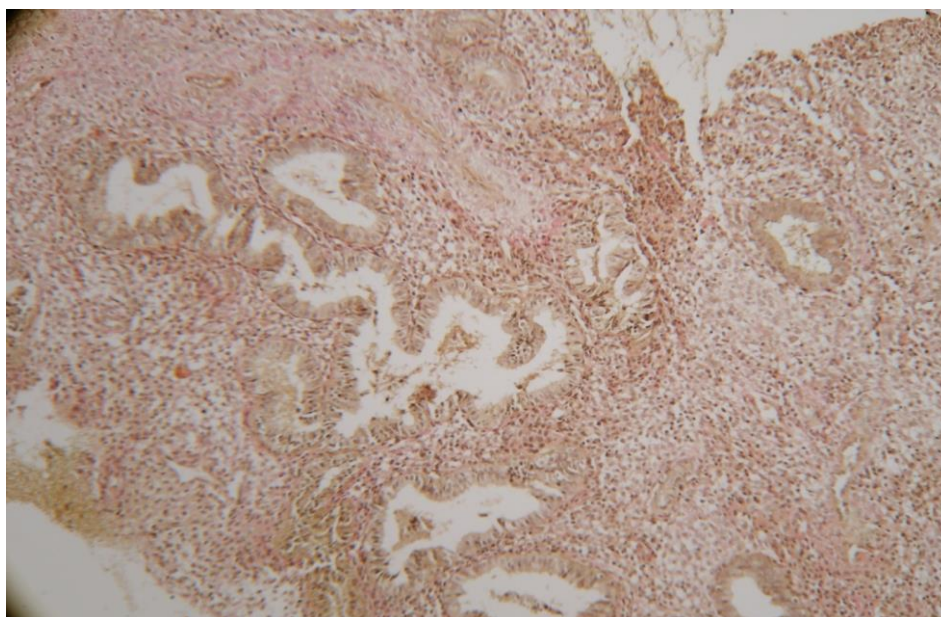


Рисунок 7.6. Фіброзний поліп ендометрія на широкій основі, базального прошарку, з мікроегніщем залозистої НГЕ. Фаза проліферації. Забарвлення за Ван-Гізеном. Пацієнтка Л., 41 р. Зб. 100.

Морфологічно ознаки НГЕ поза межами ПЕ характеризувались збільшеною кількістю нерівномірно розташованих залоз, розвинутою та гіперплазованою цитогенною строюю. Різноманітністю залоз (кількість, форма), вистілкою з високим призматичним епітелієм з багаторядним розташуванням ядер, чітко окресленим апікальним краєм клітин. Ядра овальні (витягнуті), багаті на хроматин, без ознак атипії. Цитоплазма епітеліальних клітин базофільна, (зустрічались клітини, які мали світлу прозору цитоплазму). Стромальні клітини були дещо збільшені в об'ємі, цитоплазма їх ацидофільна. В клітинах залоз і строми відмічалась помірна мітотична активність.

Продовжуючи морфологічний аналіз ПЕ у обстежених жінок, проведена оцінка їх гістологічних особливостей (за даними літератури виділяють такі, що містять елементи функціонуючого ендометрія та реагують на дію естрогенів і прогестерону, за структурою нагадуючи строю гіперплазованого ендометрія та

істині ПЕ, що виходять із залоз базального типу, незрілого базального прошарку (ці поліпи гормонально мало залежні), строма яких складається з фіброзних і гладком'язових елементів [151].

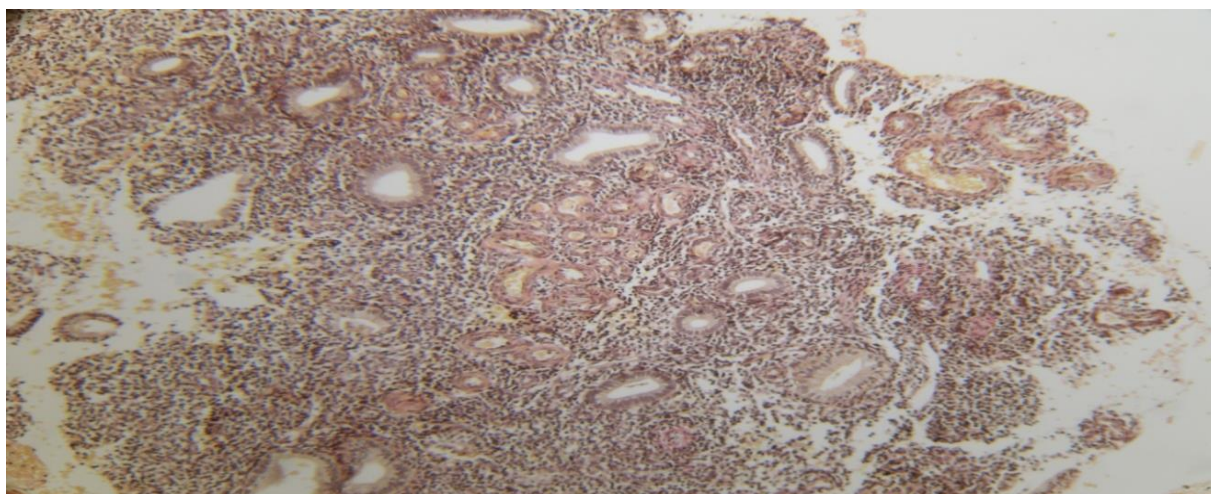
Серед обстежених зразків ознаки базального компонента визначались у 3 (37,50±17,12 %) випадках з фіброзними ПЕ, у 9 (18,37±5,53 %) – з ознаками залозистої будови ПЕ та не були виявлені за наявності мікрополіпів ендометрія.

Вищевказані особливості характеризують одну з патогенетичних ланок у тактиці ведення жінок з ПЕ в репродуктивному віці – більше третини осіб з фіброзними ПЕ та 19 % жінок із залозистими елементами ПЕ не будуть чутливими до гормонального впливу.

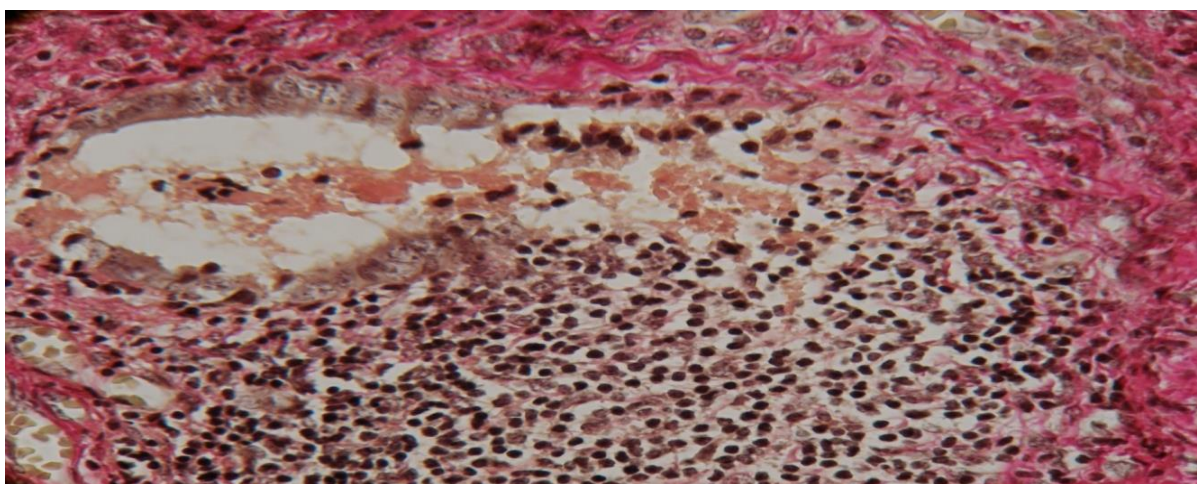
Наступним етапом була оцінка ознак ХЕ в тканинах ПЕ та оточуючому ендометрії, що проводилось як за допомогою морфологічного, так і імуногістохімічного дослідження та виявило ряд важливих взаємозв'язків.

При мікрополіпозі ендометрія ознаки ХЕ визначені у 4 (80,00±17,89 %) випадках, представлені явищами вираженої лімфоплазмодитарної інфільтрації, дисхронозу; при залозисто-кістозних ПЕ ознаки ХЕ виявилися у 10 (45,45±10,62 %) жінок; за наявності залозисто-фіброзних ПЕ ознаки ХЕ верифіковані у 10 (37,04±9,29 %) осіб, в ряді досліджень виявляючи ознаки руйнування стінок залози; у обстежених з фіброзними ПЕ ознаки ХЕ відмічені у 2 (25,0±15,31%) осіб.

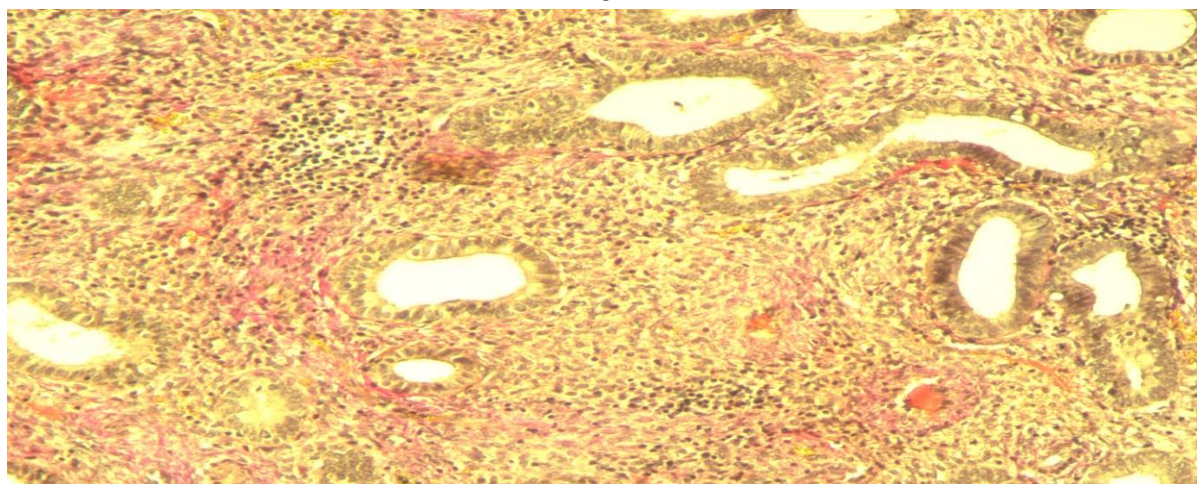
Характерними морфологічними ознаками ПЕ із залозистим компонентом на тлі ХЕ були: нерівномірне та невпорядковане розташування залоз різної форми та розміру; явища дифузного нерівномірного фіброзу в стромі, вогнища скупчення лімфоцитів, поодиноких плазмодитів. Просвіт частини залоз – вузький або розширений, деякі залози – звивисті. Залозисті структури вистелені високим призматичним епітелієм проліферативного типу. Фіброваскулярне ядро містило фіброзні та гладком'язеві волокна, залози – невпорядковані та витягнуті відповідно до форми ніжки ПЕ, кровоносні судини – склерозовані, потовщені, утворюють клубки (рис. 7.7).



а



б



в

Рисунок 7.7. ПЕ на тлі запальної, лімфоплазмоцитарної інфільтрації. Фаза проліферації: мікрополіп, ознаки дисхронозу, пацієнтка М., 34 р. (рис. а); залозисто-фіброзний ПЕ, розплавлення стінки залози, пацієнтка Д., 40 р. (рис. б); залозистий ПЕ, фібро-васкулярне ядро, хаотичні залози, пацієнтка Б., 36 р.

Примітки: забарвлення за Ван-Гізоном (а, в). забарвлення гематоксилін-еозином (б); Збільшення 100 (а, в), 200 (б). в).

Імуногістохімічно була досліджена активність реакції маркера CD-138 як в тканинах ПЕ, так і в оточуючому їх ендометрії.

За наявності поєднання морфологічних ознак мікрополіпозу ендометрія та НГЕ, що спостерігалось у 4 ($80,00 \pm 17,89$ %) жінок, виявлена позитивна реакція CD-138 у всіх випадках в обох субстратах – як в плазмоцитах мікрополіпів, так і в оточуючому його гіперплазованому ендометрії. У одному ($20,0 \pm 17,89$ %) випадку при відсутності гіперпластичних змін прилеглого до мікрополіпа ендометрія, реакція CD-138 була негативною, що було продубльовано в тканинах мікрополіпа.

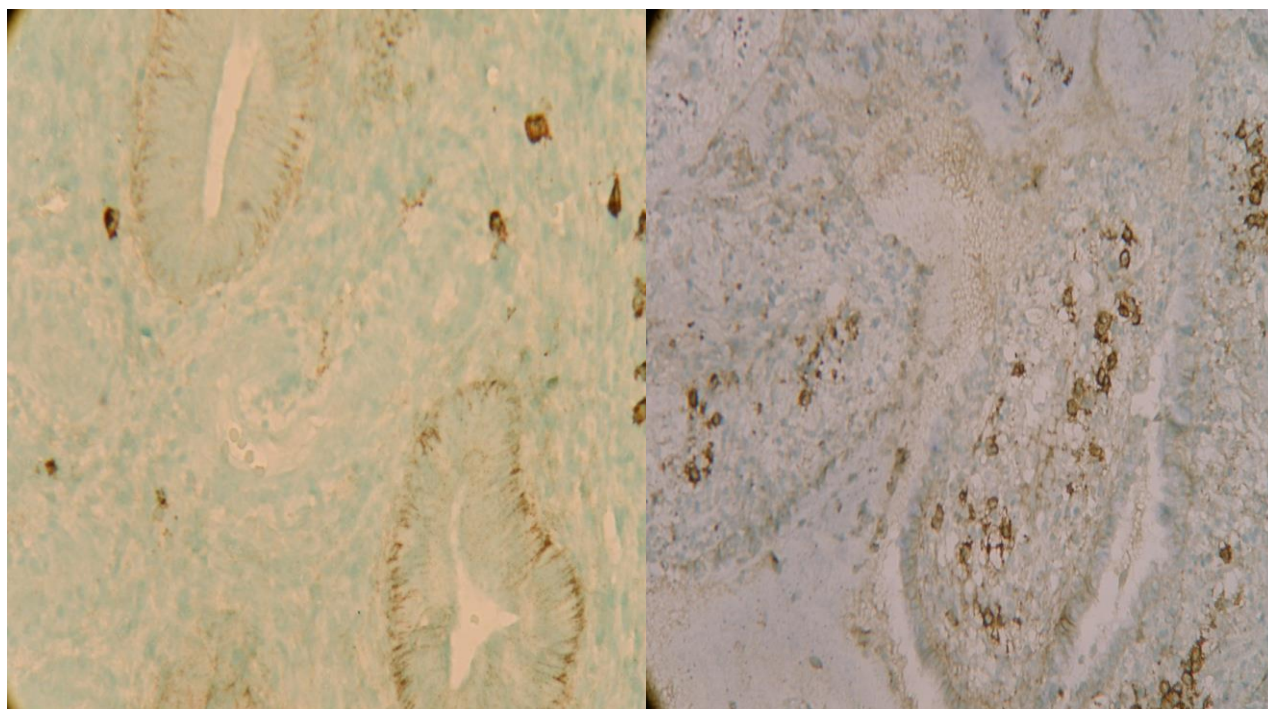
За верифікації залозисто-кістозних ПЕ – у переважної кількості обстежених – у 14 ($63,64 \pm 10,26$ %) осіб – спостерігалось їх поєднання з ознаками НГЕ, при якій плазмочитарний маркер CD-138 виявлявся як в тканині ПЕ, так і в гіперплазованому ендометрії у таких жінок – у 8 ($57,14 \pm 13,23$ %) осіб, в той час, як у тканинах ПЕ, що виникли на тлі нормального ендометрія, показник склав $25 \pm 15,31$ %, визначаючись у 2 випадках, що також імуногістохімічно зафіксовано в обох видах тканин.

У жінок із залозисто-фіброзними ПЕ поєднання з НГЕ спостерігалось у 12 ($44,44 \pm 9,56$ %) випадках, серед них виявлена однонаправлена позитивна реакція CD-138 у 5 ($41,67 \pm 14,23$ %) жінок як у фрагментах тканин ПЕ, так і в прилеглому до нього гіперпластично зміненому ендометрії. В той час як у 15 ($55,56 \pm 9,56$ %) осіб з цієї групи, які мали ознаки нормально функціонуючого ендометрія відсоток позитивної реакції CD-138 був виявлений лише у 5 ($33,3 \pm 12,17$ %) випадках.

У 8 випадках обстежених з фіброзними ПЕ ознаки НГЕ верифіковані у 3 ($37,50 \pm 17,12$ %) осіб, позитивна реакції CD-138 при цьому виявилась у 2 ($66,67 \pm 27,22$ %) жінок як в тканинах ПЕ, так і в оточуючому ендометрії (рис. 7.8).

Вищенаведені дані є важливим свідченням того, що однонаправлене визначення позитивної експресії запального маркера CD-138 як в тканинах ПЕ, так і в тканині ендометрія навколо нього вказують на єдність та роль запального фактору у патогенезі неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку

та обґрунтовують необхідність врахування цього факту в підходах до тактики лікування.



а

б

Рисунок 7.8. Поліпи ендометрія, позитивна експресія CD-138, фаза проліферації: залозистий ПЕ на тлі незміненого ендометрія, візуалізація позитивно зафарбованої цитоплазми плазмоцитів, неспецифічне мембранне зафарбовування, пацієнтка Л., 38 р. (рис. а); фіброзний ПЕ із мікровогнищем залозистої НГЕ, скупчення плазмоцитів із виразною реакцією CD-138, вогнища лімфоплазмоцитарної інфільтрації, пацієнтка Л., 33 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 250 (рис а,б).

Таким чином, за попередніми даними, отриманими в результаті дослідження структурних особливостей ПЕ у жінок репродуктивного віку, встановлено наявність морфологічних ознак ХЕ (від $80,0 \pm 17,89$ % у жінок з мікрополіпозом ендометрія до $25,0 \pm 15,31$ % у осіб з фіброзними ПЕ, при залозисто-кістозних ПЕ – $45,45 \pm 10,62$ % та залозисто-фіброзних ПЕ – $37,04 \pm 9,29$ % випадків, відповідно) та поєднання ПЕ з НГЕ (від $80,00 \pm 17,89$ % у жінок з мікрополіпозом ендометрія до $37,5 \pm 17,12$ % у разі верифікації

фіброзних ПЕ, при залозисто-кістозних – $63,64 \pm 10,26$ % та залозисто-фіброзних ПЕ – $44,44 \pm 9,56$ % випадків, відповідно).

Морфологічне дослідження тканин ПЕ в переважній більшості випадків виявило залозисто-кістозні та залозисто-фіброзні ПЕ, НГЕ та поєднання цих нозологічних одиниць між собою чи із ХЕ, що підтверджує теорію про єдині патогенетичні механізми виникнення неатипової ГПЕ.

Відсутність експресії CD-138 у 68 % обстежених жінок за наявності НГЕ та у 56,5 % осіб з ПЕ спонукало до проведення більш глибокого імуногістохімічного дослідження, а саме – визначення особливостей експресії рецепторів стероїдних гормонів та проявів експресії ЦОГ-2 в тканині ендометрія за її неатипових гіперпроліферативних зміні, що покладено в основу наступних блоку досліджень.

7.2. Аналіз рецептивності ендометрія до статевих стероїдних гормонів у жінок з неатиповою гіперплазією та поліпами ендометрія

Аналіз ступенів експресії естрогенових, прогестеронових та андрогенових рецепторів у ядрах епітелію та стромі гіперплазованого ендометрія жінок репродуктивного віку в порівнянні з жінками контрольної групи в динаміці МЦ: (середня фаза проліферації – 8-10 день МЦ – I фаза МЦ та середня фаза секреції – 19-23 день МЦ – II фаза МЦ), залежно від наявності або відсутності ознак ХЕ (експресія CD-138), виявив наступні результати (табл. 7.1).

При НГЕ на тлі ХЕ (позитивна експресія CD-138) в I фазу МЦ особливістю стала поява всіх ступенів експресії рецепторів – від виразного її забарвлення до відсутності. Експресія естрогенових рецепторів (EP) виявлялась в однакових відсоткових значеннях (експресія в ядрах клітин епітелію як стромі так і залоз в I фазу МЦ склала $94,74 \pm 5,12$ %, але була нерівномірною, із ознаками гетерогенності та мозаїцизму: виразна експресія визначена у $73,68 \pm 10,10$ % ядерно в стромі та у $63,16 \pm 11,07$ % в ядрах епітелію залоз;

Таблиця 7.1

Експресія рецепторів стероїдних гормонів в динаміці менструального циклу в стромі та залозах гіперплазованого ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від наявності ознак запального процесу («+++», «++»), n (%)

Групи жінок	Рецептори, n (%)		
	Естрогенові	Прогестеронові	Андрогенові
Строма, I фаза МЦ			
Контроль, n=10	9 (90,00±9,49)	8 (80,00±12,65)	4 (40,00±15,49)
НГЕ CD-138(-), n=41	41 (100,00)	23 (56,10±7,75)	17 (41,46±7,69)
НГЕ CD-138 (+), n=19	18 (94,74±5,12)	8 (42,11±11,33)	3 (15,79±8,37)
Строма, II фаза МЦ			
Контроль, n=10	3 (30,00±14,49) ^{2,3}	9 (90,00±9,49)	1 (10,00±9,49)
НГЕ CD-138(-), n=41	40 (97,56±2,41) ¹	23 (56,10±7,75)	18 ³ (43,90±7,75)
НГЕ CD-138 (+), n=19	17 (89,47±7,04) ¹	9 (47,37±11,45)	2 ² (10,53±7,04)
Залози, I фаза МЦ			
Контроль, n=10	10 (100,00)	9 (90,00±9,49)	1 (10,00±9,49)
НГЕ CD-138(-), n=41	40 (97,56±2,41)	31 (75,61±6,71)	19 (46,34±7,79)
НГЕ CD-138 (+), n=19	18 (94,74±5,12)	14 (73,68±10,10)	5 (26,32±10,10)
Залози, II фаза МЦ			
Контроль, n=10	2 (20,00±12,65) ^{2,3}	8 (80,00±12,65)	1 (10,00±9,49)
НГЕ CD-138(-), n=41	40 ¹ (97,56±2,41)	19 (46,34±7,79) ³	13 (31,71±7,27)
НГЕ CD-138 (+), n=19	18 ¹ (94,74±5,12)	6 (31,58±10,66) ^{1,2}	3 (15,79±8,37)

Примітки:

¹ – відмінність від групи контролю статистично значима, p<0,05;

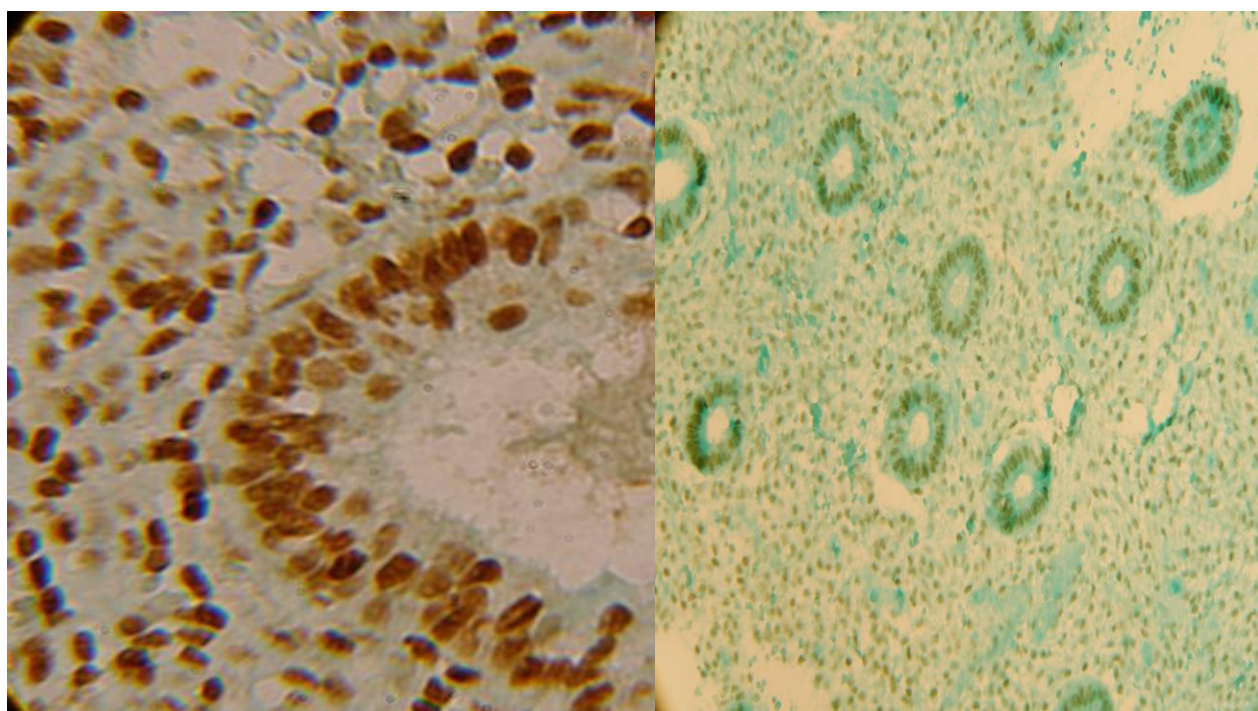
² – відмінність від групи НГЕ CD-138 (-) статистично значима, p<0,05;

³ – відмінність від групи НГЕ CD-138 (+) статистично значима, p<0,05.

помірна експресія – у $21,05 \pm 9,35$ % в ядрах епітелію строми та у $31,58 \pm 10,66$ % ядерно в залозах, відповідно). В одному випадку зафіксована відсутність експресії ER за наявності НГЕ на тлі ХЕ.

У випадках залозистої НГЕ без ознак ХЕ (відсутня експресія CD-138) у проліферативну фазу МЦ відмічалась майже збережена структура експресії як естрогенових (на рівні 100 % у клітинах строми та на рівні $97,56 \pm 2,41$ % у ядрах епітелію залоз), так і прогестеронових рецепторів (ПР) (строма – $56,10 \pm 7,75$ % випадків, залози – $75,61 \pm 6,71$ % досліджень).

В проліферативну фазу МЦ у жінок групи контролю відзначена однорідна і інтенсивна експресія як ER, так і ПР, що виражалось експресією ER на рівні 100 % в клітинах епітелію залоз і $90,00 \pm 9,49$ % в стромі, не маючи статистичної відмінності від результатів жінок з наявністю НГЕ. (рис. 7.9).



а

б

Рисунок 7.9. Експресія естрогенових рецепторів в ендометрії. Фаза проліферації: при НГЕ, пацієнтка Д, 27 р. (рис. а); ендометрій, що відповідає дню МЦ, обстежена К, 27 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 300 (рис а), 200 (рис. б).

Експресія ПР у жінок контрольної групи при цьому в епітелії залоз відзначалася у $90,00 \pm 9,49$ % випадках, в стромі – у $80,00 \pm 12,65$ %, відповідно.

Особливості експресії ПР у I фазу МЦ у жінок із НГЕ на тлі хронічного запального процесу виглядали так: позитивна їх експресія визначалась у $42,11 \pm 11,33$ % у ядрах епітелію стромі (однаковий розподіл виразної та помірної їх експресії: по $21,05 \pm 9,35$ %), а в ядрах епітелію залоз цей показник склав $73,68 \pm 10,10$ % із таким розподілом: виразна експресія спостерігалась у $52,63 \pm 11,45$ %, помірна – у $21,05 \pm 9,35$ % досліджень, відповідно.

При підсумковому аналізі показників експресії стероїдних рецепторів в гіперплазованому ендометрії в проліферативну фазу МЦ були встановлені наступні особливості: експресія ER виявлялась у більшості жінок всіх груп обстежених – в контрольній групі – у $90,00 \pm 9,49$ % випадків, в групі осіб з НГЕ та без ознак ХЕ – у $100,0$ % та у обстежених із НГЕ на тлі ХЕ – у $94,74 \pm 5,12$ % спостережень, стромально; в залозистому компоненті – у $100,0$ %, $97,56 \pm 2,41$ % та $94,74 \pm 5,12$ %, за наведеними групами, відповідно.

Експресія ПР у проліферативну фазу МЦ у осіб з НГЕ мала тенденцію до зниження порівняно з жінками контрольної групи як в стромі ($80,00 \pm 12,65$ % в контрольній групі проти $56,10 \pm 7,75$ % в групі жінок з НГЕ без ознак ХЕ та $42,11 \pm 11,33$ % у аналогічних обстежених на тлі ХЕ, при $p = 0,12$ в обох випадках), так і в залозах ($90,00 \pm 9,49$ % в контрольній групі проти $75,61 \pm 6,71$ % у осіб з НГЕ без ознак ХЕ та $73,68 \pm 10,10$ % у обстежених з НГЕ на тлі ХЕ).

При аналізі показників секреторної фази МЦ у жінок контрольної групи виявлялося: різке зниження експресії ER в клітинах епітелію залоз до $20,00 \pm 12,65$ %, в клітинах епітелію стромі до $30,00 \pm 14,49$ % (мало відмінність від показників груп жінок з НГЕ при $p < 0,05$) на тлі високих показників експресії ПР в II фазі МЦ у жінок контрольної групи – на рівні $80,0 \pm 12,65$ % в залозах і $90 \pm 9,49$ % в стромі незміненого ендометрія, що поєднується з висновками інших авторів [11]

Більш виразні реакції експресії рецепторів стероїдних гормонів спостерігались у жінок з НГЕ. Так, гіперекспресія ER на рівні $97,56 \pm 2,41$ % в

стромі та залозах гіперплазованого ендометрія спостерігалась у осіб без ознак ХЕ; показники на рівні $89,47 \pm 7,04$ % в ядрах епітелію строми та $94,74 \pm 5,12$ % в ядрах епітелію залоз гіперплазованого ендометрія визначено на тлі ХЕ, що мало достовірну відмінність від жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Характерною особливістю була гетерогенність інтенсивності фарбування, що проявлялося одиничними ділянками з відсутністю рецептивності, що може розвиватися на тлі тривало персистуючого ендометриту та призводити до фіброзу строми, сприяючи асинхронній роботі рецепторного апарата та неповноцінній секреторній трансформації ендометрія, викликаючи його патологічні зміни [353].

Таким чином, виявлені особливості експресії ER при НГЕ мали залежність від ознак наявності або відсутності ХЕ у II фазі МЦ: спостерігалось незначне пригнічення експресії ER за наявності ознак ХЕ, на відміну від випадків НГЕ, яка перебігала за відсутності ХЕ на тлі статистичних відмінностей від показників експресії ER у жінок контрольної групи.

Щодо PR у II фазу МЦ: відмічено зниження їх експресії в епітеліальних структурах гіперплазованого ендометрія як на тлі ХЕ, так і без, із статистичними відмінностями від показників експресії у жінок групи контролю (залозисто).

При НГЕ без ознак ХЕ, зниження експресії PR відмічено до рівня $56,10 \pm 7,75$ % в ядрах епітелію строми та до $46,34 \pm 7,79$ % в ядрах епітелію залоз із розподілом: стромально виразний ступінь визначався у $24,39 \pm 6,71$ %, помірний – у $31,71 \pm 7,27$ %, залозисто – у $29,27 \pm 7,11$ % та у $17,07 \pm 5,88$ %, відповідно.

При аналізі експресії PR в аналогічних структурах на тлі ХЕ в II фазу МЦ, зниження показників відмічено до рівнів $47,37 \pm 11,45$ % в епітелії строми та до $31,58 \pm 10,66$ % в епітелії залоз із розподілом експресивності: виразна експресія в епітелії строми виявлена лише у $21,05 \pm 9,35$ % жінок, помірна – у $26,32 \pm 10,10$ % обстежених, в епітелії залоз ці показники були рівномірно розподілені між цими ступенями та складали по $15,79$ %, відповідно (рис. 7.10).

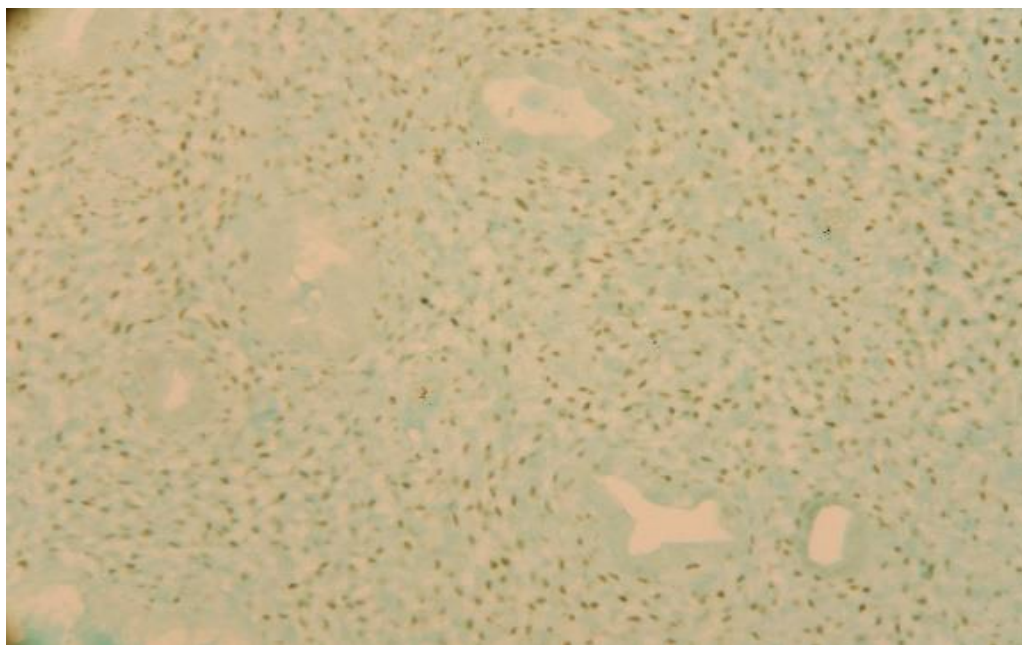


Рисунок 7.10. Неатипова гіперплазія ендометрія. Фаза проліферації. Пацієнтка В., 36 р. Експресія прогестеронових рецепторів. Зб. 200.

Необхідно зазначити, що у жінок з НГЕ спостерігається гіперекспресія ER на фоні зниження рівня експресії PR (залозисто). Ці однонаправлені зміни характерні для обох груп жінок з НГЕ, але, більш глибоко виражені в групі, де гіперпластичні зміни поєднані із ознаками ХЕ, ніж в порівнянні з групою жінок з НГЕ та без ХЕ.

Слід відмітити, що у жінок із НГЕ на тлі ХЕ виявлено більш мозаїчну експресію ER і PR за рівнем інтенсивності і за поширеністю розповсюдження змін у порівнянні із жінками, які мали НГЕ без ознак ХЕ, що може бути обумовлено тривалою персистенцією запального агента в порожнині матки.

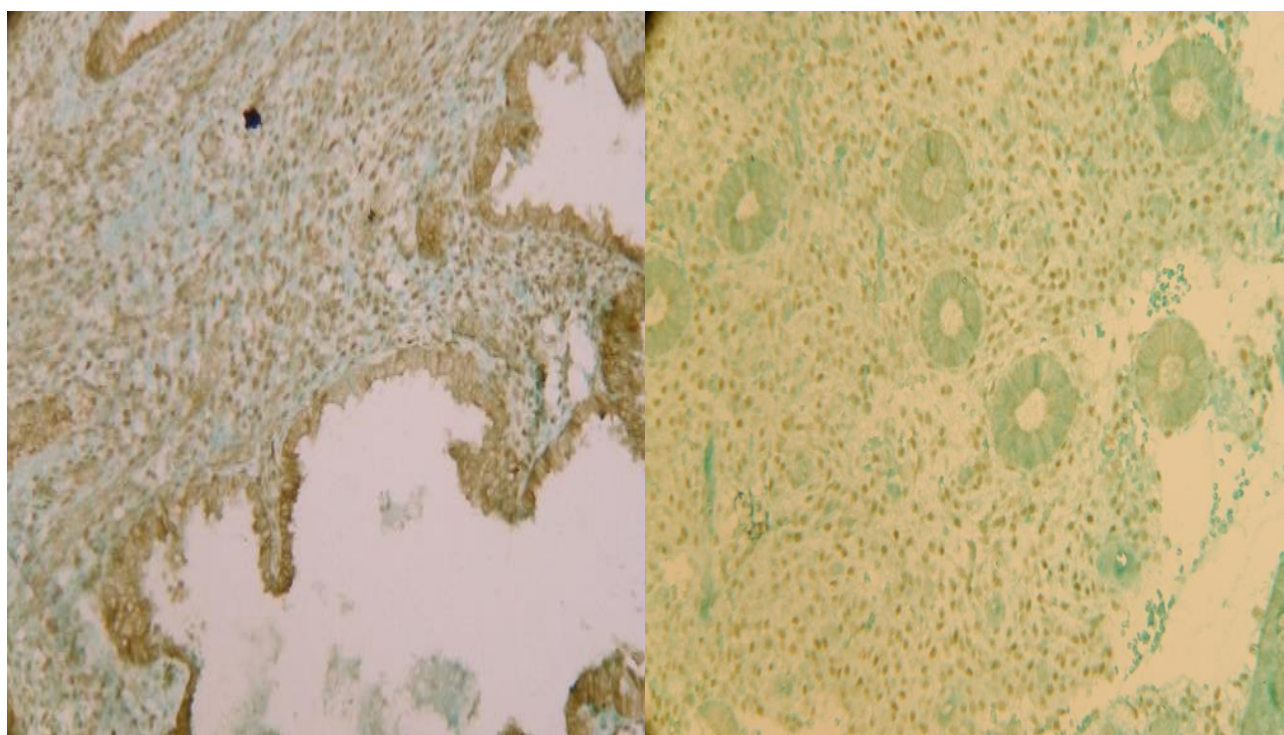
Аналізуючи вищенаведені дані, встановлено, що порушення функціонування ендометрія виявляються як за наявності НГЕ без ознак ХЕ, так і на тлі морфологічних ознак ХЕ у жінок з НГЕ, але, більш вагомими ці зміни виявилися саме при поєднанні цих патологій [34].

Зважаючи на поліетіологічність в розвитку НГЕ, на наступному етапі досліджено ступені експресії андрогенових рецепторів (AR) в тканині ендометрія. Слід відмітити незначну кількість повідомлень, опублікованих в цьому напрямку, що обґрунтувало новизну наших досліджень. Невизначеність

ролі андрогенів у розвитку неатипової ГПЕ спонукала до проведення такого наукового пошуку.

Одержані дані щодо експресії АР в ендометрії жінок репродуктивного віку з НГЕ та жінок групи контролю свідчать, що в проліферативну фазу МЦ у жінок групи контролю експресія АР була більш виразною в ядрах епітелію стромы та складала $40,0 \pm 15,49$ % випадків, при цьому в ядрах епітелію залоз показник склав $10,0 \pm 9,49$ % лише з помірною їх цитоплазматичною експресією.

При аналізі показників експресії АР I фази МЦ у жінок з НГЕ без ХЕ в ядрах епітелію стромы встановлено позитивну експресію у $41,46 \pm 7,69$ % осіб (з них – у $17,07 \pm 5,88$ % спостережень вона була виразною та у $24,39 \pm 6,71$ % випадків мала помірний ступінь експресії), що було аналогічним показникам проліферативної фази у жінок контрольної групи (рис. 7.11).



а

б

Рисунок 7.11. Експресія андрогенових рецепторів в ендометрії. Фаза проліферації: при НГЕ, пацієнтка В, 36 р. (рис. а); ендометрій, що відповідає дню МЦ, обстежена Р, 27 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а, б).

Результати аналізу показників експресії AP в ядрах епітелію залоз у жінок з НГЕ та без ознак ХЕ встановили більш високі рівні позитивної експресії – до $46,34 \pm 7,79$ % (при появі поодиноких забарвлених ядер клітин епітелію залоз), які розподілялись за ступенем експресії AP як виразні – у $19,51 \pm 6,19$ % спостережень та помірні – у $26,83 \pm 6,92$ % випадків. Ці показники мали тенденцію до відмінності від результатів експресії в епітелії залоз у жінок групи контролю ($10,00 \pm 9,49$ %).

При аналізі експресивності AP проліферативної фази МЦ у жінок з НГЕ на тлі ХЕ, виявлені деякі особливості: стромально AP експресувались нерівномірно, мозаїчно, визначаючись цитоплазматично у $15,79 \pm 8,37$ % обстежених (виразна експресія – у $5,26 \pm 5,12$ % випадків, помірною – у $10,53 \pm 7,04$ % спостережень).

Щодо аналізу показників експресії AP в залозах у осіб з НГЕ на тлі ХЕ, позитивною вона виявлялася в $26,32 \pm 10,10$ % випадків, розподіляючись: виразною вона була у $5,26 \pm 5,12$ % жінок, помірною визначалась у $21,05 \pm 9,35$ % випадків. Однак, особливістю експресії у таких осіб була поява як цитоплазменого так і мембранного її виявлення із наявністю ядер без хроматину – «порожніх» ядер.

Підсумовуючи особливості експресії AP в проліферативній фазі МЦ у жінок з НГЕ, можна стверджувати, що за наявності НГЕ без ознак ХЕ експресія AP в стромі не відрізнялась від такої у жінок групи контролю ($41,46 \pm 7,69$ % та $40,0 \pm 15,49$ %, відповідно, $p > 0,05$), в той час як в залозистому компоненті нами виявлені деякі відмінності: у обстежених з НГЕ позитивна експресія AP в епітелії залоз визначалась у $46,34 \pm 7,79$ % випадків, в поодиноких ядрах, в той час, як позитивна експресія у жінок контрольної групи спостерігалась лише у $10,0 \pm 9,49$ % (виявляючись лише цитоплазматично), що мало тенденцію до відмінності.

При аналізі показників експресії AP в групі жінок з НГЕ на тлі ХЕ, позитивні рівні їх експресії в епітелії строми визначалися на рівні $15,79 \pm 8,37$ %, розташовуючись цитоплазматично. В епітелії залоз позитивна експресія AP

серед цієї групи осіб виявлена в $26,32 \pm 10,10$ % випадків (мембранно та цитоплазматично), що було майже в 2 рази нижче, ніж в групі жінок з НГЕ та без ХЕ ($46,34 \pm 7,79$ %), при цьому перевищуючи аналогічні показники експресії АР у епітелії залоз жінок контрольної групи ($10,0 \pm 9,49$ %, відповідно), що мало тенденцію до відмінності.

У жінок контрольної групи II фаза МЦ характеризувалась низьким рівнем експресії АР в епітелії як строми, так і залоз, виявляючись в $10,0 \pm 9,49$ % випадків, переважно із мембранним розташуванням, з відсутньою експресією АР в ядрі.

Аналізі показників експресії АР в стромі ендометрія секреторної фази МЦ у обстежених з НГЕ та без ознак ХЕ рівень позитивної експресії склав $43,90 \pm 7,75$ % (визначаючись, як виразний – у $14,63 \pm 5,52$ % обстежених та як помірний – у $29,27 \pm 7,11$ % випадків). Ці показники мали тенденцію до відмінності від результатів контрольної групи жінок ($43,90 \pm 7,75$ % проти $10,0 \pm 9,49$ %, відповідно).

При аналізі показників експресії АР у жінок з НГЕ та без ознак ХЕ позитивний її рівень в епітелії залоз виявлено у третини обстежених – в $31,71 \pm 7,27$ % випадків, визначаючись як виразний – у $19,51 \pm 6,19$ % осіб та помірний – у $12,20 \pm 5,11$ %. Характерним було виявлення експресії в цитоплазмі, мембранах та ядрно.

При аналізі експресії АР у II фазу МЦ у жінок з НГЕ на тлі ХЕ встановлені наступні особливості: в епітеліальних клітинах строми ендометрія позитивні рівні експресії виявлялась у $10,53 \pm 7,04$ % обстежених, маючи лише помірний ступінь її виразності, що було аналогічним показникам в контрольній групі жінок ($10,53 \pm 7,04$ % проти $10,0 \pm 9,49$ %, відповідно), достовірно відрізняючись від жінок з НГЕ та без ознак ХЕ ($43,90 \pm 7,75$ %), $p < 0,05$. Особливістю було їх нерівномірне розповсюдження в стромі у осіб з НГЕ.

При аналізі показників експресії АР в епітеліальних клітинах залоз у жінок з НГЕ на тлі ХЕ в II фазу МЦ позитивні рівні помірного ступеня експресії відмічені в $15,79 \pm 8,37$ % випадків. Характерним був виражений

мозаїцизм рецепторної експресії за рахунок часткової деструкції епітелію залоз, що відрізнялось від інших груп обстежених, де відмічалась однорідність та гомогенність (рис. 7.12).

Таким чином, за результатами аналізу експресії АР у жінок з НГЕ, встановлена більш висока експресія АР в секреторну фазу МЦ у осіб без ознак ХЕ стромально (що мало достовірну відмінність).

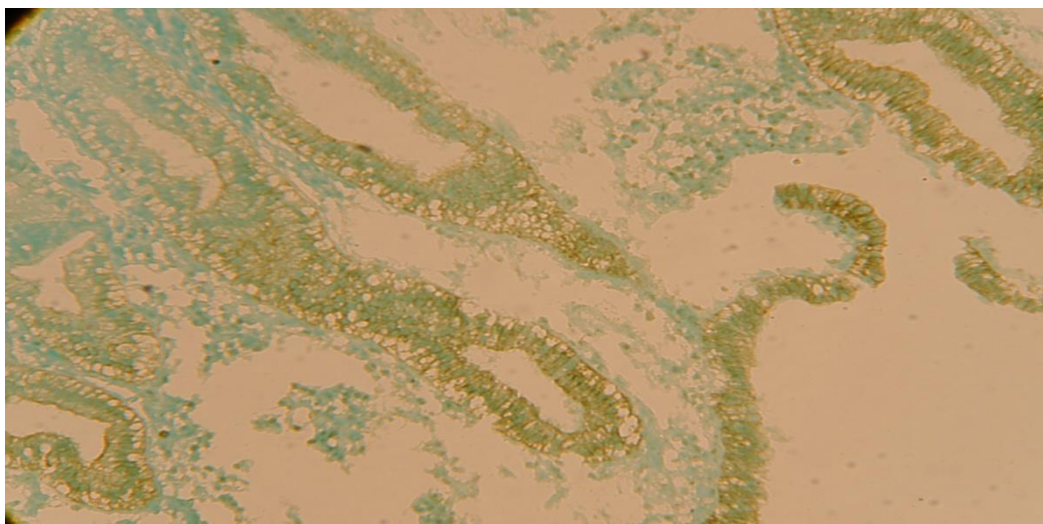
На нашу думку, це може бути свідченням порушення циклічного впливу стероїдних гормонів, їх патологічній активності в II фазу МЦ, не характерного для фізіологічних перетворень у тканині ендометрія здорових жінок, що може трактуватись як одна із ланок патогенетичних механізмів розвитку НГЕ.

У обстежених з НГЕ на тлі ХЕ встановлені характерні особливості експресії АР, які проявлялись значно нижчим рівнем їх експресії протягом всього МЦ та мали мозаїчний характер розташування, що свідчить про те, що в патогенезі розвитку НГЕ у таких жінок інфекційний фактор відіграє першочергову роль.

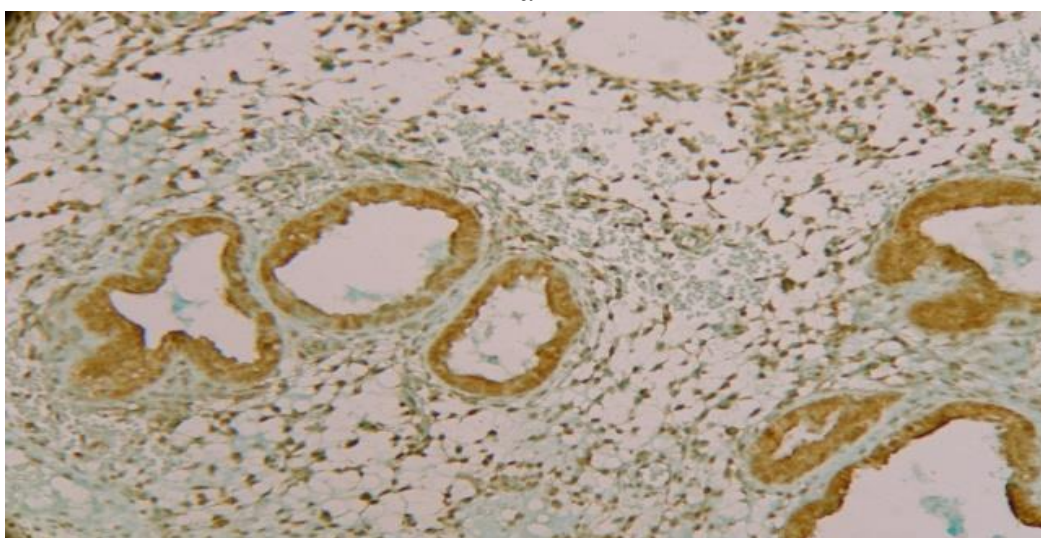
Таким чином, можна говорити про два патогенетичних шляхи розвитку НГЕ: системне ушкодження з порушенням фізіологічної циклічності ендометріальної експресії стероїдних рецепторів, що носить функціональний характер та залежить від гормонального дисбалансу; другий патогенетичний механізм розвитку НГЕ пов'язаний з наявністю запального фактору, що має органічний характер із ушкодженням структурних елементів ендометрія. Імуногістохімічні дослідження розкривають патогенетичні механізми функціонування структур ендометрія, стан рецепторів стероїдних гормонів, визначаючих гормональний гомеостаз та вплив на орган-мішень (ендометрій), що задає фізіологічний або патологічний шлях розвитку.

Паралельно з вивченням особливостей рецепторного профілю при НГЕ, був проведений аналогічний аналіз в структурі ПЕ та оточуючих їх тканин ендометрія.

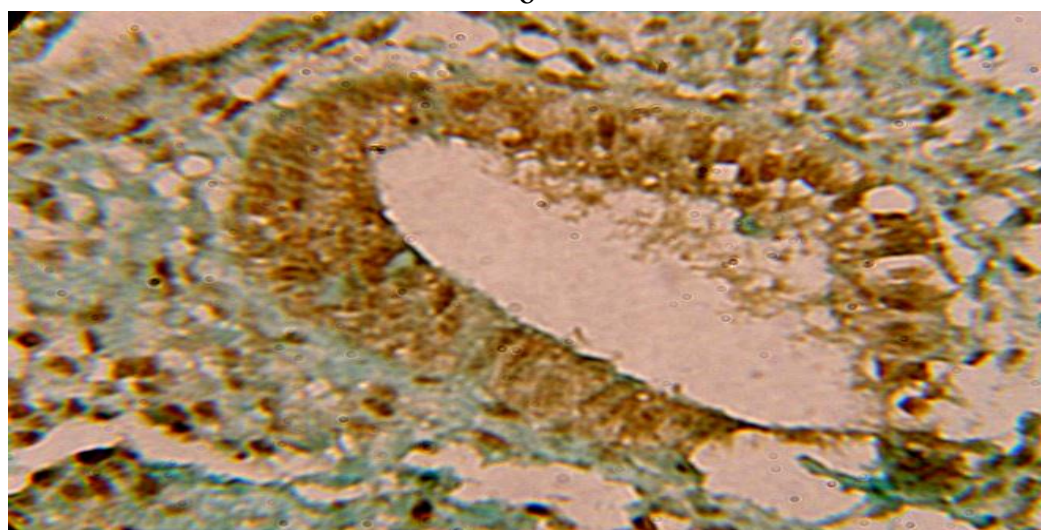
Морфологічне дослідження зразків тканини ендометрія, яке було проведено у 122 жінок з неатиповою ГПЕ встановило, що у 62 (50,82±4,53 %) обстежених



а



б



в

Рисунок 7.12. Експресія андрогенових рецепторів в ендометрії. Фаза секретії: ендометрій, що відповідає дню МЦ, обстежена Л, 30 р. (рис. а); при НГЕ, пацієнтка Ч, 38 р. (рис. б); при НГЕ на тлі ХЕ, пацієнтка Л, 40 р. (рис. в).

Примітка: збільшення 200 (а, б), 300 (в)..

були верифіковані ПЕ, з яких у 29 (46,77±6,34 %) осіб – на тлі незміненого ендометрія і у 33 (53,23±6,34 %) жінок – в поєднанні з НГЕ. Структура морфологічної будови ПЕ в залежності від наявності або відсутності ознак НГЕ у жінок репродуктивного віку представлена на рис. 7.13.



Рисунок 7.13. Структура морфологічної будови поліпів ендометрія в залежності від наявності або відсутності ознак НГЕ у жінок репродуктивного віку, %

Морфологічні ознаки ПЕ на тлі незміненого ендометрія розподілялись так: залозисто-кістозна будова виявлена у 8 (27,59±8,30 %) осіб, залозисто-фіброзна визначена у 15 (51,72±9,28 %) обстежених, фіброзні ПЕ визначались у 5 (17,24±7,01 %) жінок та мікрополіпоз верифікований у 1 (3,45±3,39 %) особи.

Представлені дані свідчать, що залозисто-кістозні ПЕ у 14 (42,43±8,60 %) жінок формуються в поєднанні з НГЕ, як і мікрополіпоз – у 4 (12,12±5,68 %) обстежених. В той час як ПЕ, що мають фіброзний компонент, в більшості випадків – у 20 (68,97±8,59 %) спостереженнях – діагностуються на тлі незміненого ендометрія і у 15 (45,45±8,67 %) жінок в – поєднанні з НГЕ (p=0,11).

Для вивчення більш глибоких ланок патогенезу, було проведено імуногістохімічне вивчення рецептивності ендометріальної тканини та ПЕ до

стероїдних гормонів – естрогенів, прогестерону та андрогенів, за результатами якого встановлені особливості.

За наявності залозисто-кістозних ПЕ на тлі незміненого ендометрія, у 6 (75,00±15,31 %) обстежених встановлена позитивна експресія ER в епітелії як строми, так і залози поліпа.

У двох (25,00±15,31 %) жінок експресія ER була низькою – майже до повної її відсутності в епітелії строми та слабопозитивної експресії в епітелії залоз. При більш детальному аналізі встановлено, що саме в таких випадках ПЕ мали позитивну експресію CD-138, що вказує на роль запального фактору у порушенні рецептивності епітеліальних тканин ПЕ за наявності ознак ХЕ.

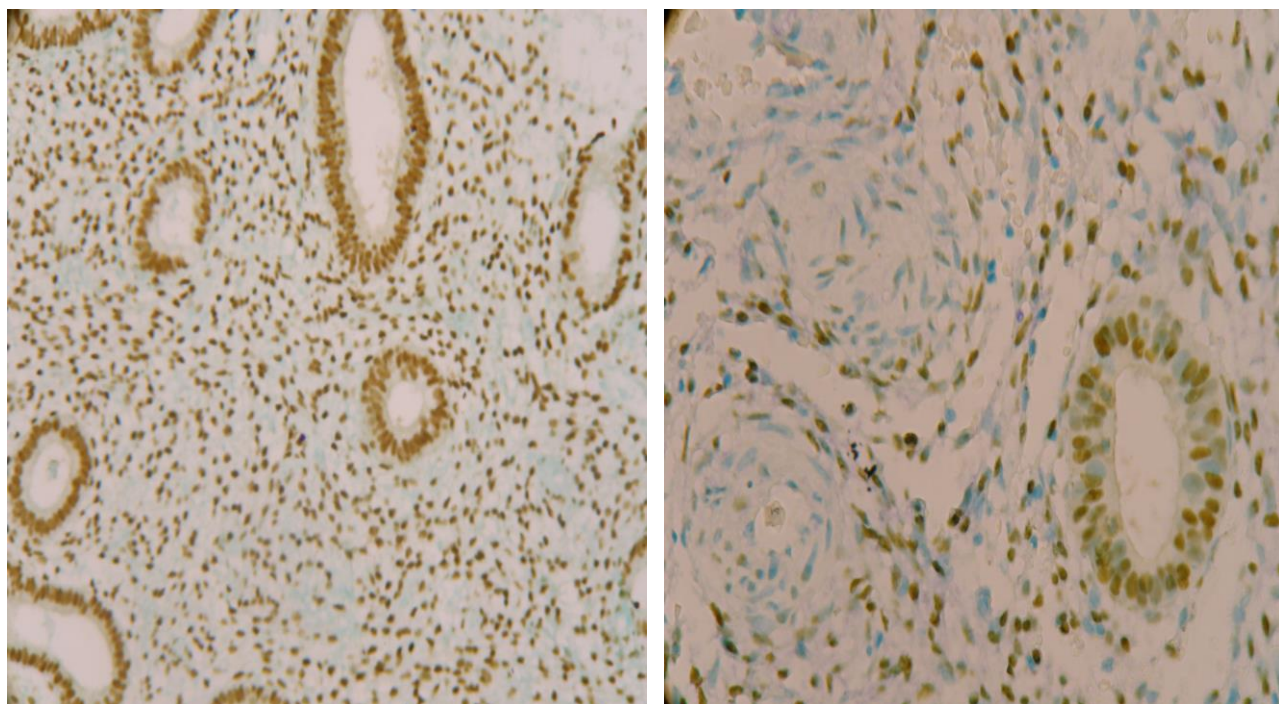
У жінок із верифікованими залозисто-фіброзними ПЕ без ознак НГЕ експресія ER в тканині ПЕ становила: у 5 (33,33±12,17 %) осіб визначені позитивні та слабопозитивні рівні їх експресії, переважно в епітелії залоз, в той час, як у 10 (66,67±12,17 %) жінок ці показники відмічались як негативні або із поодинокими ділянками слабопозитивної експресії ER, серед яких у половини обстежених виявлений маркер ХЕ – позитивна експресія CD-138 (рис. 7.14).

При аналізі рецептивності ER у жінок з фіброзними ПЕ звертала увагу майже повна відсутність експресії як в епітелії залоз, так і строми поліпа.

За наявності мікрополіпозу, що верифікований без ознак НГЕ, який виявився в одному (20,00±17,89 %) випадку було встановлено збережену експресію ER та відсутність ознак ХЕ – (CD-138 негативний).

Під час аналізу експресії PR у жінок з ПЕ на тлі незміненого ендометрія, встановлено, що у осіб із залозисто-кістозними ПЕ, виразна їх експресія спостерігалась лише у одному випадку (12,50±11,69 %) в епітелії як строми, так і в залозі та слабопозитивна – у 2 (25,00±15,31 %) жінок. Решта 5 (62,50±17,12 %) осіб не мали верифікованої експресії PR в тканинах ПЕ.

У випадках залозисто-фіброзних ПЕ, експресія PR мала також низькі показники експресії, визначаючись на позитивних рівнях у 3 (20,00±10,33 %) випадках, виявляючись мозаїчно та нерівномірно в ділянках ПЕ (рис. 7.15).



а

б

Рисунок 7.14. Експресія естрогенових рецепторів в поліпах ендометрія: залозистий ПЕ стромального типу, збережена експресія ER в епітелії залоз та стромі в тканині ПЕ, пацієнтка В. (рис. а), залозисто-фіброзний ПЕ, збережена експресія ER в епітелії залоз та знижена в епітелії стромі в тканині ПЕ, пацієнтка С., 32 р.(рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а, б).

У переважної більшості – у 12 (80,00±10,33 %) жінок, експресія PR була незначною.

При аналізі фіброзних ПЕ на тлі незміненого ендометрія, спостерігалась картина, схожа із експресією ER у таких жінок – експресія була невиразною.

У жінки із мікрополіпозом ендометрія експресія PR визначалась як слабопозитивна в епітелії залоз та стромі.

Аналізуючи рівні експресії AR у жінок репродуктивного віку із ПЕ встановлено, що за наявності поліпів із залозисто-кістозною будовою позитивна експресія AR виявлена у 3 (37,50±17,12 %) випадках, слабопозитивна із явищами дисхронозу – у 1 (12,50±11,69 %) обстеженої.

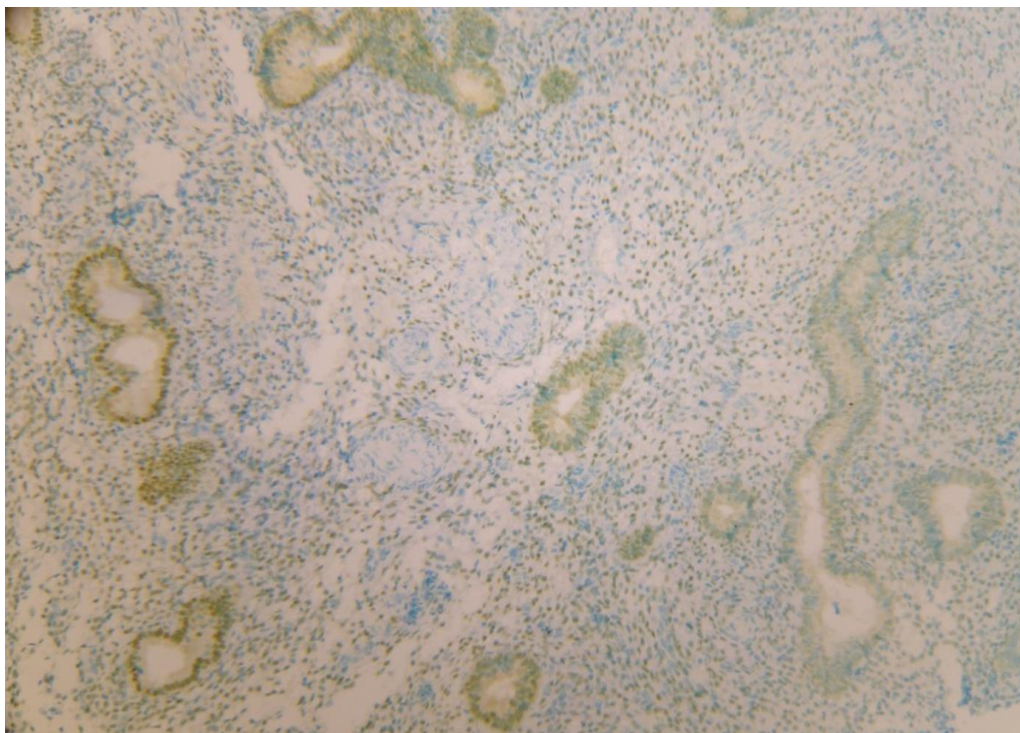


Рисунок 7.15. Залозисто-фіброзний ПЕ. Збережена експресія ПР в епітелії частини залоз та дифузно знижена в епітелії строми. Обстежена С., 36 р. Зб. 200.

У жінок із залозисто-фіброзною будовою ПЕ на тлі незміненого ендометрія експресія АР виявлялась лише у двох ($13,30 \pm 8,78$ %) жінок.

При верифікації фіброзних ПЕ у обстежених жінок виявлена низька експресія АР у всіх випадках, причому, до повної її відсутності в епітелії строми залоз із залишковими явищами дифузної слабопозитивної експресії в епітелії строми, що за локалізацією нагадувало таку у випадках із залозисто-кістозними ПЕ (рис. 7.16).

Жінка, у якої визначався мікрополіпоз ендометрія, мала слабопозитивну експресію АР в ядрах епітелію залоз і строми із однорідним розташуванням.

Підсумовуючи результати експресії рецепторів стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку, які мали верифіковані ПЕ на тлі незміненого ендометрія, які були викладені вище у розділі, були встановлені наступні особливості:

– серед жінок репродуктивного віку, які мають ПЕ без супутньої НГЕ – 46,8 % – найчастіше визначаються ПЕ із залозистим компонентом – у 79,3 %

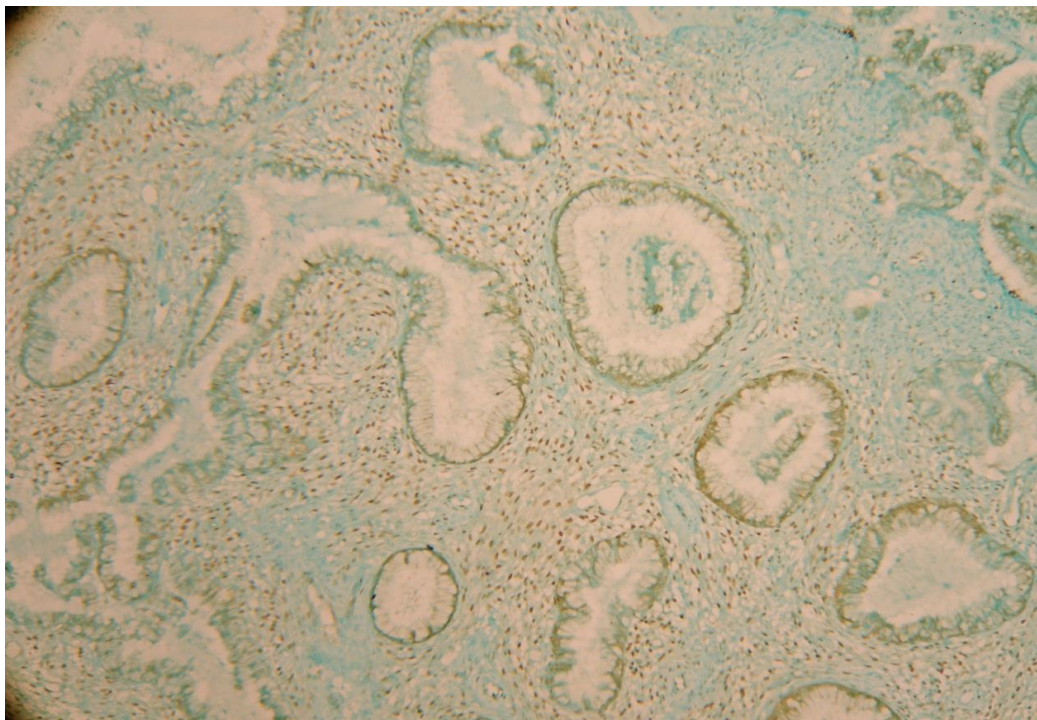


Рисунок 7.16. Фіброзний поліп ендометрія на широкій основі, відсутня експресія AR в епітелії залоз та дифузно знижена в епітелії строми, пацієнтка Л., 28 р. 36. 200.

обстежених (залозисто-кістозні – 27,6 % та залозисто-фіброзні – 51,7 % випадків, відповідно);

– встановлено низький рівень рецептивності в структурах залоз та строми із появою фіброзного компонента в ПЕ та проявами мозаїцизма за верифікації у них ознак ХЕ, що підтверджувалось позитивною експресією CD-138;

– за наявності ПЕ позитивна експресія ER була найбільш виразною у разі залозисто-кістозних ПЕ без ознак ХЕ – у 75,0 % випадків, визначаючись в епітелії строми і залози (при ХЕ – у 25,0 % обстежених, переважно залозисто);

– експресія ER при залозисто-фіброзних ПЕ без ознак ХЕ виявлена у 33,3 % жінок, переважно в епітелії залоз, поступово знижуючись до поодиноких ділянок слабкопозитивної експресії ER у випадках фіброзних ПЕ;

– позитивна експресія PR за залозисто-кістозних ПЕ без ознак ХЕ становила 37,5 % випадків; у разі залозисто-фіброзних ПЕ – у 20,0 % жінок, мозаїчно; до відсутності у випадках ПЕ фіброзної будови;

– позитивна експресія AR при залозисто-кістозних ПЕ становила 50,0 % випадків; у разі залозисто-фіброзних ПЕ – 13,3 % спостережень; відсутньою експресія AR була у випадках ПЕ фіброзної будови;

– щодо мікрополіпозу ендометрія без ознак НГЕ – таке явище зустрічається доволі рідко та характеризується збереженням рецептивності тканини до основних стероїдних гормонів, що, можливо, пояснює дану патологію з позицій локальної гіперпроліферації ендометрія без порушення її гормональної чутливості.

Після аналізу тих клінічних випадків, де ПЕ були визначені на тлі ендометрія, який відповідав нормальній фазі МЦ, проведено імуногістохімічне дослідження тієї когорти жінок, де ПЕ визначалися на тлі НГЕ.

Залозисто-кістозні ПЕ на тлі НГЕ виявлені у 14 (42,42±8,60 %) жінок, залозисто-фіброзні ПЕ визначені у 12 (36,36±8,37 %) випадках, фіброзні ПЕ верифіковані у 3 (9,09±5,00 %) осіб, мікрополіпоз виявлений у 4 (12,12±5,68 %) обстежених.

У вищеописаній когорти обстежених була проаналізована виразність експресії рецепторів стероїдних гормонів в структурі епітелію залоз та строми ендометрія за його неатипової гіперпластичної перебудови та в структурі ПЕ (табл. 7.2).

При аналізі експресії ER в ендометрії із ознаками НГЕ та тканинах залозистих ПЕ встановлено: що в епітелії залоз ПЕ відмічалась виразна експресія ER у 50,0±13,36 % випадках із залозисто-кістозною їх будовою та у 33,33±13,61 % спостереженнях із залозисто-фіброзною, відповідно. В клітинах епітелію строми залозисто-кістозних ПЕ на тлі НГЕ виразна експресія ER відмічена у 28,57±12,07 % випадків, в той, час, як у ПЕ із залозисто-фіброзною будовою цей показник склав вже 25,0±12,50 %, визначаючись у 3 випадках.

Аналіз експресії ER в ендометрії за його НГЕ у жінок репродуктивного віку з залозистими ПЕ встановив: за наявності залозисто-кістозних ПЕ позитивні рівні експресії в епітелії залоз виявлені у 85,71±9,35 % випадків, стромально у – 71,43±12,07 % обстежених, що мало однонаправлені зміни

рецептивної експресії як у структурах залозисто-кістозних ПЕ, так і в ендометрії за НГЕ, що дає патогенетично обґрунтоване розуміння єдності цих гістологічно різних одиниць.

Таблиця 7.2

Показники позитивної експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в залозах та стромі неатипової гіперплазії ендометрія та залозистих поліпах ендометрія, n (%)

Гістологічна будова ПЕ	Експресія естрогенових рецепторів, n (%)		Експресія прогестеронових рецепторів, n (%)	
	Тканина ПЕ	НГЕ	Тканина ПЕ	НГЕ
Строма				
Залозисто-кістозна, n=14	4 (28,57±12,07)	10 (71,43±12,07)	3 (21,43±10,97)	5 (35,71±12,81)
Залозисто-фіброзна, n=12	3 (25,0±12,50)	8 (66,67±13,61)	2 (16,67±10,76)	4 (33,33±13,61)
Залози				
Залозисто-кістозна, n=14	7 (50,0±13,36)	12 (85,71±9,35)	4 (28,57±12,07)	6 (42,86±13,23)
Залозисто-фіброзна, n=12	4 (33,33±13,61)	9 (75,0±12,50)	3 (25,0±12,50)	3 (25,0±12,50)

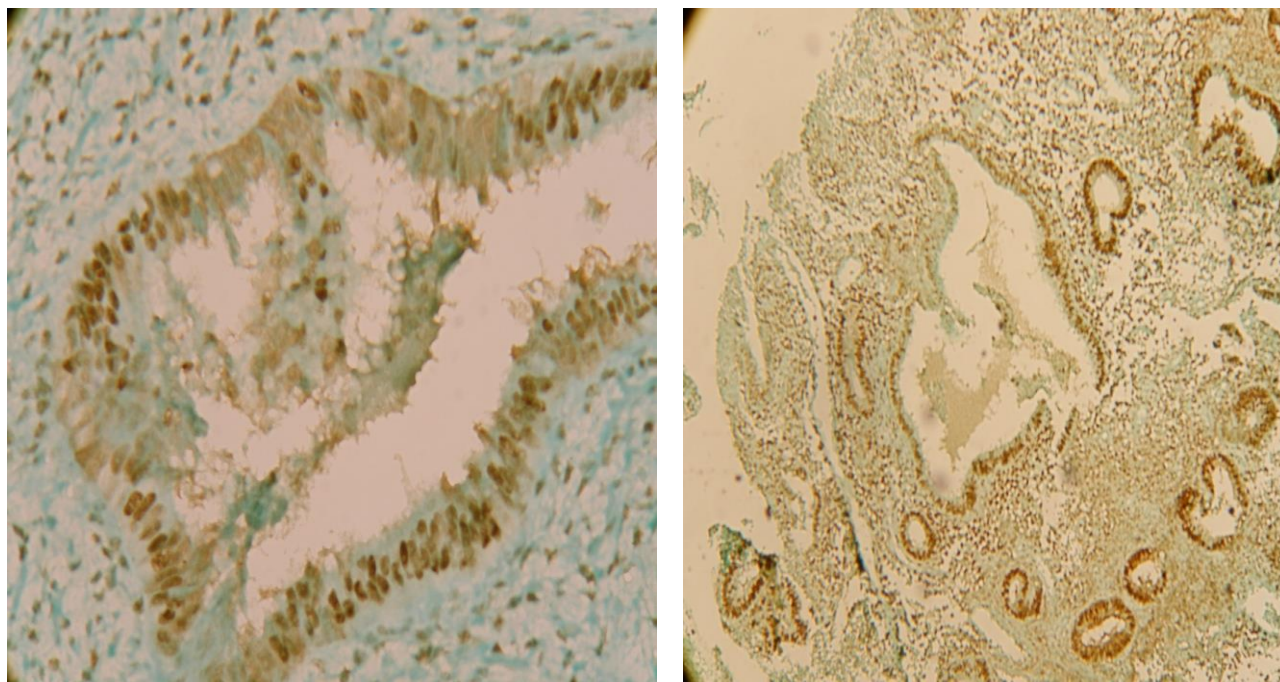
Примітки: при проведенні порівняння використано критерій хі-квадрат.

Подібний характер співвідношення позитивних рівнів експресії ER також визначався і в ділянках з НГЕ, що був виявлений у жінок із залозисто-фіброзними ПЕ: в епітелії залоз позитивна ядерна експресія виявлена у 75,0±12,50 % випадках, в епітелії стромі – у 66,67±13,61 % (у 8 осіб), що достовірно не відрізнялось від такої картини у жінок із залозисто-кістозною будовою ПЕ, але мало ознаки мозаїчності рецепторної експресії, що в попередніх розділах визначено, як ознака наявності ХЕ.

Наявність фіброзних ПЕ у жінок з НГЕ спостерігалась у 3 (9,09±5,00 %) випадках: експресія ER в тканині ПЕ була визначена слабкопозитивною в епітелії залоз та стромі лише в одному випадку (33,33±27,22 %), в той час, як в тканині НГЕ у таких осіб показник в епітелії залоз та стромі склав

66,67±27,22 %, визначаючись виразною експресією в залозах та слабопозитивною в епітелії стромі двох жінок, що відрізнялось локальною мозаїчністю, особливо у ділянках фіброзу стромі.

Вищевикладені дані вказують на те, що за наявності різних за будовою ПЕ, рецептивність тканини ендометрія з ознаками НГЕ має доволі сталі показники експресії ER, як в залозах, так і в стромі (рис. 7.17).



а

б

Рисунок 7.17. Експресія естрогенових рецепторів в поліпах ендометрія: залозисто-кістозний ПЕ, виразна експресія ER в епітелії залоз зі зниженою експресією в стромі ПЕ, пацієнтка Д, 37 р. (рис. а); фіброзний ПЕ з ділянкою НГЕ, виразна експресія ER в епітелії ендометріальних залоз та знижена експресія в стромі, пацієнтка Л., 34 р. (рис. б)

Примітки: збільшення 300 (рис. а) 200 (рис. б).

В незначній кількості випадків у жінок з НГЕ виявлені ознаки мікрополіпозу – у чотирьох випадках, які характеризувалися експресією як залозистих, так і стромальних ER, в тканині мікрополіпів вона була знижена у 25,00±21,65 % випадків (одне спостереження), визначаючись лише слабопозитивною експресією. Аналізуючи експресію ER в ділянках ендометрія

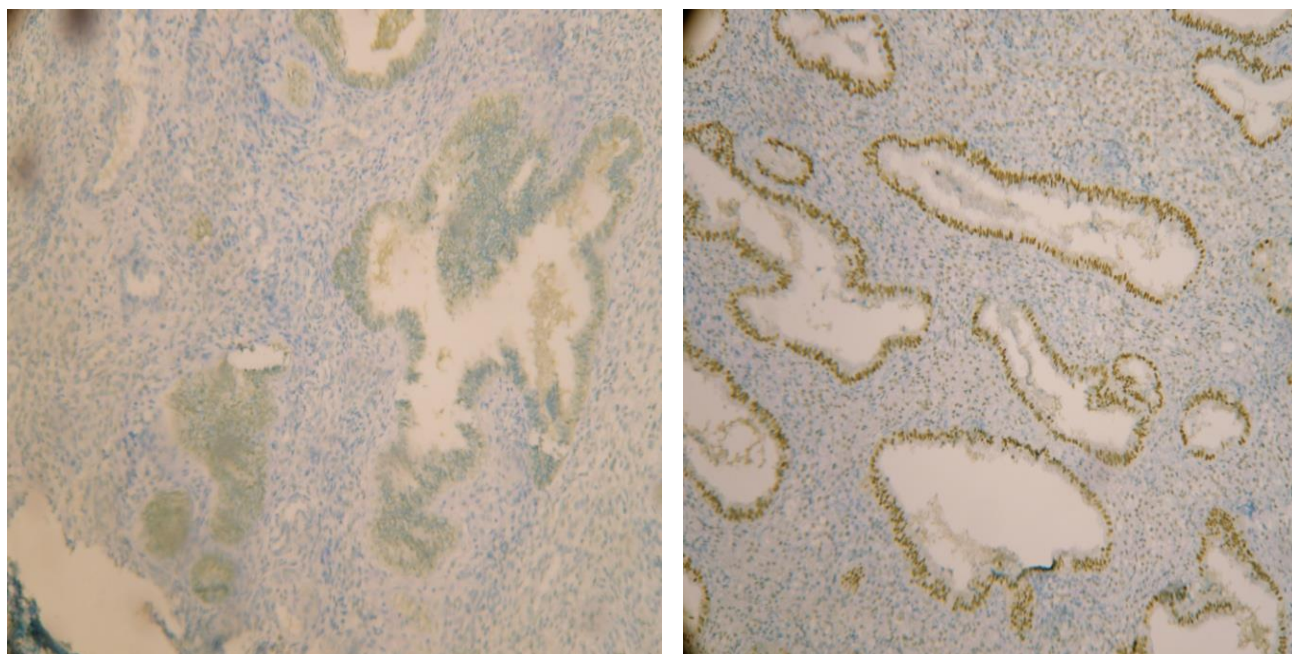
із ознаками НГЕ у таких жінок, зафіксовано позитивні їх рівні у двох ($50,00 \pm 25,00$ %) випадках, відповідно, де виразність експресії була інтенсивнішою, але, набуваючи мозаїчного розташування.

Описуючи вище зміни експресії ER у жінок з ПЕ та мікрополіпозом, що визначався на тлі НГЕ, слід зазначити, що такі жінки не повинні обмежуватись лише хірургічним видаленням морфологічного субстрату з подальшим призначенням гормонального лікування, а бути додатково обстежені на наявність БВІ, яка може призводити до персистенції хронічного запального процесу.

При визначенні експресії PR у жінок репродуктивного віку з НГЕ та ПЕ встановлено (табл. 7.2): у $28,57 \pm 12,07$ % осіб із залозисто-кістозними ПЕ та у $25,0 \pm 12,50$ % жінок із залозисто-фіброзною будовою ПЕ відмічалось зниження експресії PR в епітелії залоз до слабопозитивних ступенів. Аналогічними були показники експресії PR в залозах епітелію строми – у $21,43 \pm 10,97$ % жінок у разі залозисто-кістозної будови ПЕ та у $16,67 \pm 10,76$ % обстежених із залозисто-фіброзною структурою ПЕ із слабопозитивною експресією.

Слід відмітити, що аналіз рецептивності ендометрія з неатиповою гіперпластичною перебудовою у таких жінок визначив експресію PR як в епітелії залоз, так і строми – у жінок із залозисто-кістозною структурою ПЕ позитивна експресія визначалась у $42,86 \pm 13,23$ % випадках в епітелії залоз та у $35,71 \pm 12,81$ % випадках в епітелії строми. У осіб із залозисто-фіброзною будовою ПЕ позитивні рівні експресії PR в ділянках НГЕ встановлені у $25,0 \pm 12,50$ % жінок в епітелії залоз та у $33,33 \pm 13,61$ % осіб в епітелії строми.

Аналіз експресії PR в структурах НГЕ та фіброзних ПЕ встановив: в епітелії строми таких ПЕ експресія виявлена лише в одному випадку ($33,33 \pm 27,22$ %), із слабопозитивним ступенем, а в епітелії залоз експресія PR визначена не була, в той час, як в епітелії залоз на тлі НГЕ виразна експресія PR виявлялась у $33,3 \pm 27,22$ %, в той час як в епітелії строми інтенсивність була не виразною (рис. 7.18).



а

б

Рисунок 7.18. Експресія прогестеронових рецепторів в поліпах ендометрія: залозисто-фіброзний ПЕ, відсутність експресія ПР в епітелії залоз та стромі ПЕ, пацієнтка У, 29 р. (рис. а); фіброзний ПЕ з ділянкою НГЕ, виразна експресія ПР в епітелії ендометріальних залоз та знижена експресія в стромі, пацієнтка А., 34 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а,б).

Визначення експресії ПР в структурах мікрополіпів ендометрія, що розвинулися на тлі НГЕ встановило знижену експресію (майже до її відсутності) в епітелії залоз та до $25,00 \pm 21,65$ % незначного ступеня експресії в епітелії стромі, що характеризувалось вираженим мозаїцизмом будови елементів залоз. В ділянках НГЕ ці показники мали дещо вищі результати та визначались на рівні позитивних у $25,00 \pm 21,65$ % в епітелії залоз та у $50,00 \pm 25,00$ % випадках в епітелії стромі.

Проведені імуногістохімічні дослідження експресії ER у тканинах ПЕ на тлі НГЕ дали змогу встановити певні особливості, які проявлялися у позитивній експресії ER як в епітелії стромі, так і в епітелії залоз, виявляючи тенденцію до більшої частоти виявлення експресії в залозах гіперпластично зміненого ендометрія навколо ПЕ.

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження експресії PR та AR в тканинах ПЕ на тлі НГЕ визначив характерні риси, які виявляли однакову частоту виявлення експресії (як стромально, так і залозисто), в тканині ПЕ та в гіперпластично зміненому ендометрії.

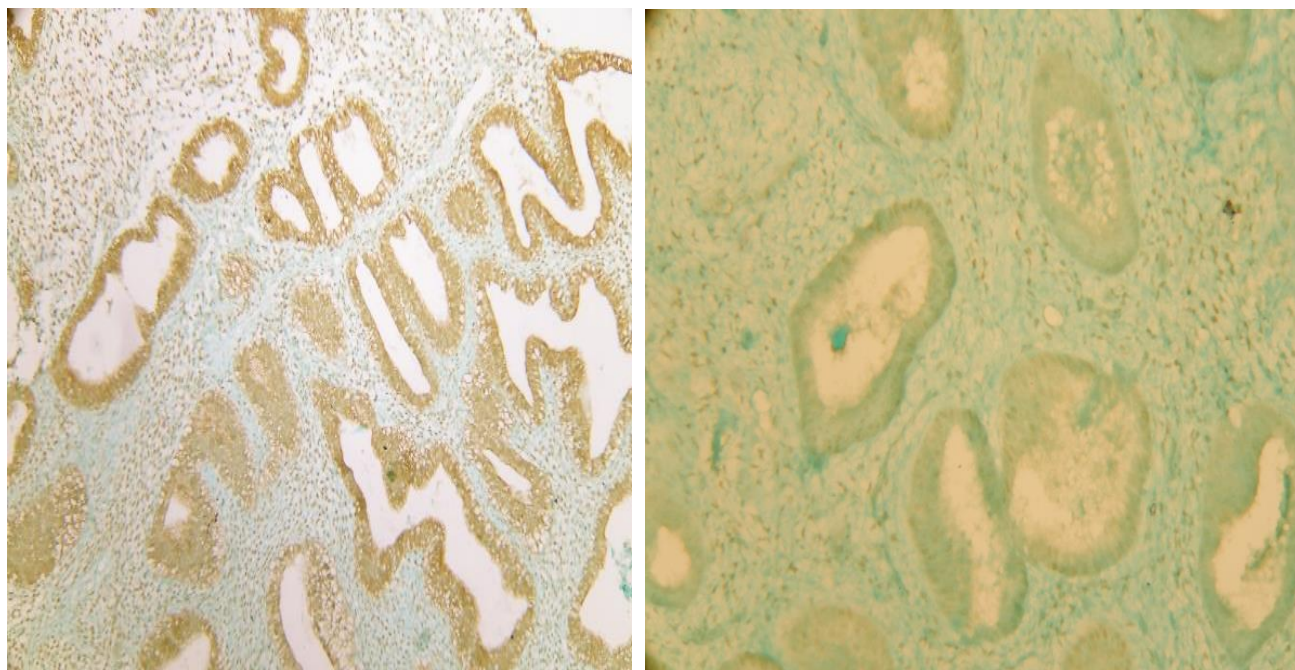
Аналіз експресії AR в тканинах ПЕ на тлі НГЕ визначив, що позитивні її ступені визначались в епітелії залоз при залозисто-кістозних ПЕ у $14,29 \pm 9,35$ % випадках, в епітелії строми у – $21,43 \pm 10,97$ % жінок, в гіперплазованому ендометрії таких жінок позитивна експресія AR в епітелії залоз установлена у $28,57 \pm 12,07$ % випадків та в епітелії строми у $35,71 \pm 12,81$ % випадків.

За наявності залозисто-фіброзних ПЕ на тлі НГЕ, позитивна експресія AR визначена в епітелії залоз лише у $16,67 \pm 10,76$ % жінок, в епітелії строми – у $25,00 \pm 12,50$ % осіб, в переважній більшості випадків все ж залишаючись негативною. В той час, як ділянки із ознаками НГЕ мали ознаки позитивної експресії AR на рівні вищих значень – в епітелії залоз це складало $25,00 \pm 12,50$ %, та в епітелії строми – в $33,33 \pm 13,61$ % випадках, відповідно (рис. 7.19).

У разі фіброзних ПЕ на тлі НГЕ експресія AR не виявлялись у їх тканинах, у той самий час як гіперплазований ендометрій виявляв позитивні значення показника у $33,33 \pm 27,22$ % випадків як в епітелії залози, так і строми. Мікрополіпи ендометрія у жінок з НГЕ також відрізнялись різким зниженням показників експресії AR, не фіксуючись в межах позитивних значень у епітеліальних структурах залоз, визначаючись як сумнівний в епітелії строми лише у одному випадку. Ендометрій з НГЕ при цьому в епітелії строми мав позитивну експресію AR лише в одному випадку.

Оцінка експресії рецепторів до стероїдних гормонів в тканинах ПЕ на тлі НГЕ показала певні особливості:

–у жінок із залозисто-кістозними ПЕ у 50 % випадках зберігається достатньо виразна експресія ER в епітелії залоз зі зниженням експресії в епітелії строми ПЕ (29,0 %);



а

б

Рисунок 7.19. Експресія андрогенових рецепторів в поліпах ендометрія: залозисто-кістозний ПЕ з ділянкою НГЕ, позитивна експресія АР в епітелії залоз (із окремими ядрами, де експресія відсутня) та знижена в епітелії стромі в тканині ПЕ, пацієнтка Г., 36 р. (рис. а); залозисто-фіброзний ПЕ з ділянкою НГЕ, різко знижена експресія АР в епітелії залоз та стромі в тканині ПЕ, пацієнтка Д., 38 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а,б).

у випадках фіброзних ПЕ спостерігається зниження (33,0 %) експресії ЕР в епітелії залоз з мозаїчним характером їх розташування, в той час, як в ділянках ендометрія із ознаками НГЕ спостерігається виражена їх експресія (до 75 % в епітелії залоз);

–визначена знижена експресія АР за будь-якої морфологічної будови ПЕ (до 28 % в епітелії залоз та 33 % в стромі), що свідчить про незначну чутливість таких ПЕ до впливу препаратів прогестагенної дії;

–характерною особливістю експресії АР в тканинах ПЕ, що поєднані з НГЕ була знижена рецептивність як в залозистому, так і стромальному компонентах таких ПЕ на тлі дещо виразнішої експресії в ділянках з НГЕ.

Проведені імуногістохімічні дослідження експресії рецепторів ендометрія

та ПЕ показали різний стан чутливості рецепторів при неатиповій ГПЕ, водночас, виявляючи певні характеристики патології, що диктує необхідність персоніфікованого підходу до тактики лікування.

Саме варіабельність гістологічної та імуногістохімічної картини обумовлює необхідність їх проведення та практичного впровадження для призначення індивідуалізованого лікування, що вкладається в сучасну концепцію ведення таких жінок.

Результати дослідження по вивченню експресії рецепторів стероїдних гормонів в тканинах залозисто-кістозних ПЕ на тлі НГЕ показали, що в епітелії залоз таких ПЕ у 50 % випадків зберігається достатньо виразна експресія ER зі зниженою експресією в епітелії стромы ПЕ (28 %). При появі ознак фіброзу в ПЕ спостерігається значне зниження експресії ER як в залозах (33 %), так і стромально (25 %), в той час як в ділянках ендометрія з ознаками НГЕ зберігаються виразні ступені експресії ER (75 % та 66 %, відповідно).

Таким чином, призначення гормонотерапії не завжди буде доцільним, так як у половини жінок відсутня чутливість тканини ПЕ до її впливу, тому без гістологічного дослідження тактика призначення гормонів для лікування ПЕ буде мати лише частковий ефект і є недоцільною, в зв'язку з чим терапією першого вибору ПЕ, незалежно від їх гістологічної будови, є і залишається хірургічне лікування із наступною обов'язковою антибактеріальною терапією.

В разі наявності залозистого ПЕ при збереженій чутливості рецепторів з метою профілактики рецидивів показано призначення гормональної терапії в післяопераційному періоді.

У випадку фіброзного ПЕ на тлі НГЕ, жінки також потребують призначення гормональної терапії після видалення ПЕ з метою лікування НГЕ.

При імуногістохімічному дослідженні експресії AR в тканинах ПЕ встановлено незначну їх рецептивність (в межах 14–25,0 % випадків), що свідчить про незначну чутливість ПЕ до андрогенного впливу, в зв'язку з чим застосування андрогенів не є і не може бути використаним для гормонального лікування ПЕ у жінок репродуктивного віку, а в разі потреби застосовувати

прогестини, як препарат вибору з найменшим андрогеновим впливом.

7.3. Імуногістохімічні характеристики циклооксигенази-2 при неатиповій гіперплазії та поліпах ендометрія

Зважаючи на виявлені особливості експресії стероїдних гормонів в динаміці МЦ в ендометрії у жінок репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ, для продовження пошуку патогенетично обґрунтованих шляхів формування таких змін, застосована сучасна технологія, що поєднує в собі високу чутливість і специфічність і є важливою ланкою у виникненні і розвитку запальної реакції – визначення ЦОГ-2 (простагландинендопероксидсинтази) (відповідно класифікації «International Union of Biochemistry and Molecular Biology»), що каталізує реакцію перетворення арахідонової кислоти в простагландин H₂.

ЦОГ-2 рідко зустрічається у здорових тканинах, а експресується в трансформованих клітинах і тканинах. ЦОГ-2 активується фізичними, хімічними, біологічними впливами і запускає процес вивільнення «запальних» простагландинів. Потужним стимулятором експресії ЦОГ-2 є естрадіол. Доведено, що ЦОГ-2 відіграє ключову роль у пухлинній прогресії і трансформації, а терапія із застосуванням інгібіторів ЦОГ-2 (нестероїдні протизапальні засоби) є ефективною у профілактиці рецидиву і малігнізації новоутворення [48; 116].

Н.О.D. Critchley et al. (2011) висунули гіпотезу, що різке зниження рівня прогестерона, підвищення рівня ЦОГ-2 і простагландинів F_{2α}, звуження спіральних артеріол і гіпоксія призводять до збільшення утворення судинного ендотеліального фактора росту, який має важливе значення у процесі репарації тканини ендометрія. Патологічна його регенерація зумовлює ГПЕ, а у разі багаторазових вишкрібань – атрофію ендометрія, що веде до порушення його рецептивності [108; 373].

Відомі декілька шляхів реалізації патологічних ефектів ЦОГ-2 в тканинах. Один з них: стимуляція транскрипції фактора росту ендотелія судин, що призводить до посиленого неоангіогенезу. В експериментальних умовах доведений зв'язок між рівнем експресії ЦОГ-2 та інтенсивністю судинного росту. Інший шлях можливий через активацію синтеза простагландину E2, який активізує рецептори епідермального фактора росту, що призводить до клітинного росту, інвазії та імуномодуляції. У літературі з'явилися повідомлення про ще один можливий шлях процесу новоутворення через регуляцію ЦОГ-2 рівня естрогенів у трансформованих клітинах, що важливо для розуміння формування ГПЕ у жінок репродуктивного віку. Однак, зв'язок між ЦОГ-2 та ПЕ залишається дискусійним [116; 329; 429].

Слід пам'ятати, що ендометрій – багатокomпонентна система, клітинні елементи якої знаходяться у складному взаємозв'язку. Це динамічна система, для якої характерна постійна зміна процесів проліферації, диференціювання та загибелі клітин. Основу багатьох порушень репродуктивного здоров'я складають розлади регуляції процесів ангіогенезу в ендометрії і рецепторної відповіді. ГПЕ, як правило, виникають, коли апоптоз гальмується і спостерігається безперешкодний ріст [277; 453]. Однак механізми цих змін в ендометрії остаточно невідомі. Деякі попередні дослідження свідчать, що ПЕ виникають внаслідок запалення ендометрія, оскільки, основа судин ПЕ розвивається під час ендометриту [263].

Цей висновок говорить, що ідентифікація маркерів запалення та росту тканин може допомогти з'ясувати патогенетичні механізми розвитку ПЕ. Однак асоціація експресії ЦОГ-2 з ПЕ ще чітко не встановлена. Тому в дослідженні проаналізовано рівні експресії ЦОГ-2 в ПЕ, НГЕ та ендометрії, що відповідає дню МЦ за допомогою імуногістохімічного дослідження, що виявило наступні результати (табл. 7.3) [48].

Дослідження показників експресії ЦОГ-2 в контрольній групі встановило відсутність або сумнівний ступінь експресії даного маркеру в епітелії як стромі, так і залоз в обидві фази МЦ, маючи лише поодинокі випадки ($20,00 \pm 12,65\%$) його

Таблиця 7.3

Експресія ЦОГ-2 в динаміці менструального циклу в стромі та залозах гіперплазованого ендометрія у жінок репродуктивного віку в залежності від наявності або відсутності ознак запального процесу, n (%)

Групи жінок	Ступені експресії ЦОГ-2 в стромі та залозах ендометрія		
	«+++»	«++»	«+», «-»
Строма, I фаза МЦ			
Контроль, n=10	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100,00)
НГЕ CD-138(-),n=41	0 (0,00)	4 (9,76±4,63)	37 (90,24±4,63)
НГЕ CD-138 (+), n=19	3 (15,79±8,37) ²	9 (47,37±11,45) ^{1,2}	7 (36,84±11,07) ^{1,2}
Строма, II фаза МЦ			
Контроль, n=10	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100,00)
НГЕ CD-138(-),n=41	0 (0,00)	3 (7,32±4,07)	38 (92,68±4,07)
НГЕ CD-138 (+), n=19	2 (10,53±7,04)	13 (68,42±10,66) ^{1,2}	4 (21,05±9,35) ^{1,2}
Залози, I фаза МЦ			
Контроль, n=10	0 (0,00) ²	0 (0,00)	10 (100,00)
НГЕ CD-138(-),n=41	3 (7,32±4,07)	24 (58,54±7,69) ¹	14 (34,15±7,41) ¹
НГЕ CD-138 (+), n=19	0 (0,00) ²	11 (57,89±11,33) ¹	8 (42,11±11,33) ¹
Залози, II фаза МЦ			
Контроль, n=10	0 (0,00)	2 (20,00±12,65)	8 (80,00±12,65)
НГЕ CD-138(-),n=41	4 (9,76±4,63)	18 (43,90±7,75)	19 (46,34±7,79)
НГЕ CD-138 (+), n=19	2 (10,53±7,04)	11 (57,89±11,33)	6 (31,58±10,66) ¹

Примітки:

¹ – відмінність від групи контролю статистично значима, p<0,05;

² – відмінність від групи НГЕ CD-138 (-) статистично значима, p<0,05.

появи в мембранах епітелію залоз, що, на нашу думку, є неспецифічною локалізацією і може відповідати нормальним параметрам МЦ в стадії секреторної трансформації. Експресія ЦОГ-2 в НГЕ без ознак ХЕ в проліферативній фазі МЦ стромально визначена з позитивною експресією в незначній кількості випадків – у $9,76 \pm 4,63$ % осіб (однорідна експресія помірного ступеня виразності).

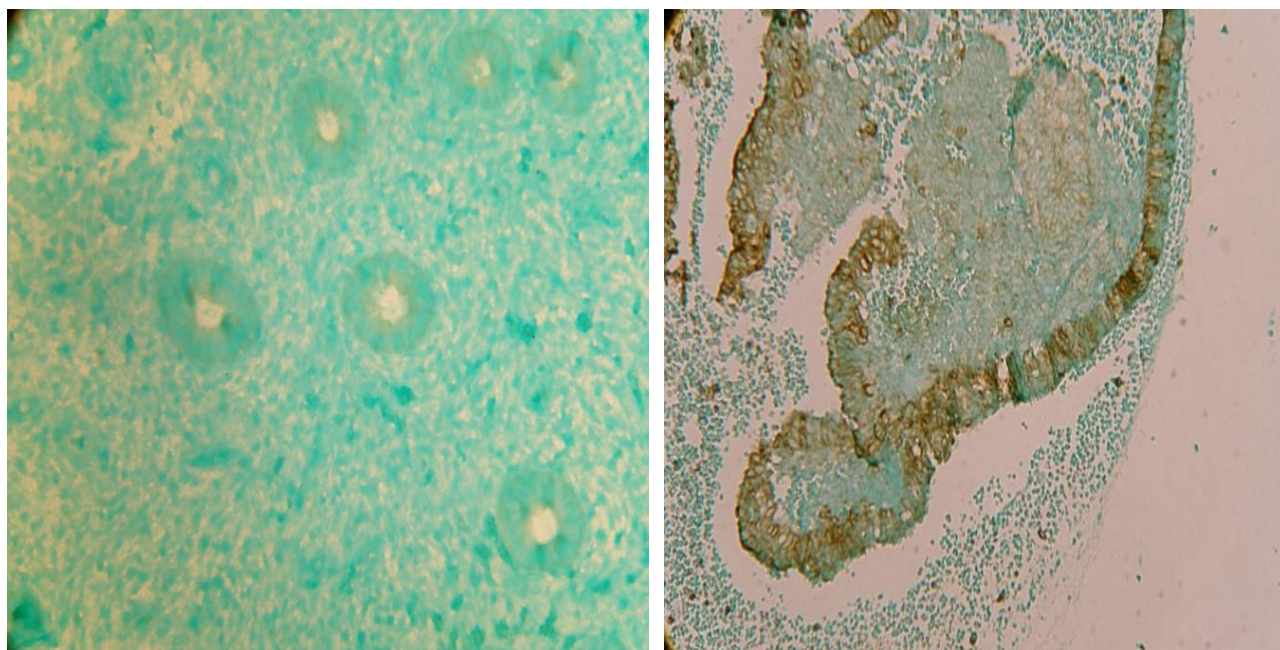
Позитивна експресія ЦОГ-2 в епітелії залоз при НГЕ та без ознак ХЕ визначена у $65,85 \pm 7,41$ % випадків, (виразна експресія в $7,32 \pm 4,07$ % випадків та помірна – у $58,54 \pm 7,69$ % обстежених), що було відмінним від показників контрольної групи, ($p < 0,05$). Даний факт є важливою науковою знахідкою, який вказує на накопичення ЦОГ-2 в клітинах найбільш функціонально значимих в гіперпластичних перетвореннях – епітелії, який вистіляє залозу.

Аналіз експресії ступенів ЦОГ-2 при НГЕ на тлі ХЕ в проліферативну фазу МЦ виявив появу позитивних рівнів експресії цього маркера як в стромі, так і в залозах із діаметральними значеннями в групі жінок з НГЕ без ознак ХЕ.

Позитивна експресія ЦОГ-2 в епітелії строми виявлена в $63,16 \pm 11,07$ % випадків, із достатньо однорідним розповсюдженням та виразною експресією у $15,79 \pm 8,37$ % випадків та помірною – у $47,37 \pm 11,45$ % обстежених, відповідно, відрізняючись від показників інших груп жінок ($p < 0,05$). В епітелії залоз при НГЕ на тлі ХЕ експресія ЦОГ-2 визначена в $68,42 \pm 10,66$ % випадків (помірний ступінь експресії в $57,89 \pm 11,33$ % спостережень, виразний – у $10,53 \pm 7,04$ % випадків із мозаїчним розташуванням) (рис. 7.20).

Під час аналізу показників експресії ЦОГ-2 при НГЕ в секреторній фазі МЦ встановлені наступні особливості: в групі жінок з НГЕ та без ознак ХЕ в епітелії строми виявлено позитивну експресію ЦОГ-2 лише в $7,32 \pm 4,07$ % випадків, яка мала помірний ступінь виразності. В той час, як в клітинах епітелію залоз позитивні рівні експресії ЦОГ-2 у таких жінок визначено на у – $53,66 \pm 7,79$ % випадків (виразний ступінь – у $9,76 \pm 4,63$ %, помірний ступінь – у $43,90 \pm 7,75$ %, відповідно).

Що стосується показників експресії ЦОГ-2 в епітеліальних структурах при НГЕ в секреторній фазі МЦ на тлі ознак ХЕ, в стромі виявлено



а

б

Рисунок 7.20. Експресія ЦОГ-2, фаза проліферації: відсутня експресія в ендометрії, що відповідає дню МЦ, обстежена Л., 30 р. (рис. а); НГЕ на тлі ХЕ – помірна мозаїчна експресія ЦОГ-2, пацієнтка К., 38 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а,б).

позитивну експресію ЦОГ-2 в переважній більшості випадків – у $78,95 \pm 9,35$ % обстежених із розподілом інтенсивності його експресії як виразний – в $10,53 \pm 7,04$ % та помірний – в $68,42 \pm 10,66$ %. Позитивна експресія ЦОГ-2 в епітелії залоз у жінок даної групи також відмічена більш, ніж у половини ($68,42 \pm 10,66$ % випадків), із виразною експресією у $10,53 \pm 7,04$ % та помірною – у $57,89 \pm 11,33$ % випадках (рис. 7.21).

Біологічна і прогностична роль передпухлинної патології, а саме її проліферативних форм, полягає в ризику виникнення інвазивної карциноми, що вимагає більш агресивної лікувальної стратегії (хірургічного лікування або превентивної терапії). Все це ставить на порядок денний питання про необхідність пошуку молекулярно-біологічних маркерів, що володіють предикторним і прогностичним значенням для широкого кола жінок з такою патологією [44].

Встановлено, що при наявності НГЕ у жінок репродуктивного віку

відзначається експресія ЦОГ-2. Однак, слід зазначити її варіабельність: в більшості випадків – як вогнищевих проявів клітинної експресії в одиничних залозах до середнього ступеня експресії в незначній кількості спостережень. Експресію ЦОГ-2 за НГЕ можна пояснити в експресією цитокінів, які можуть ініціювати синтез ЦОГ-2, а також впливом естрогенів через мРНК на утворення ЦОГ-2 [160; 252; 395].

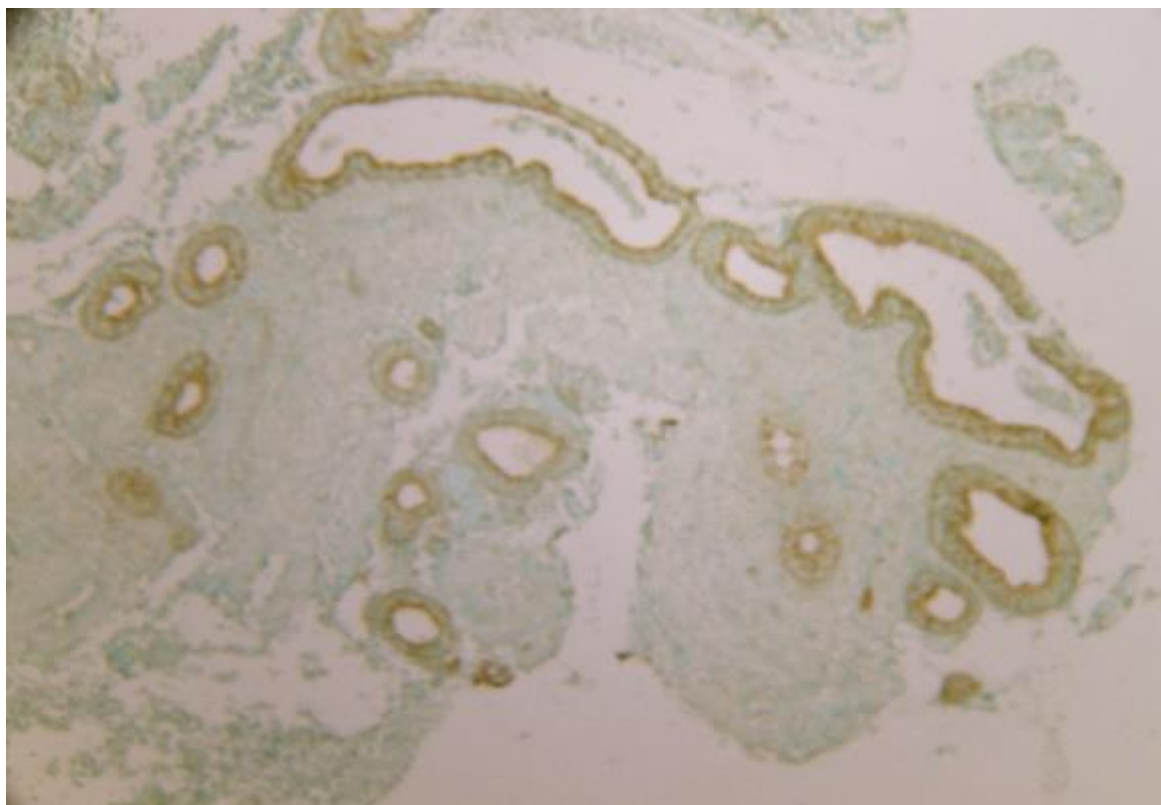


Рисунок 7.21. Експресія ЦОГ-2, фаза секретії, неатипова гіперплазія ендометрія, помірна експресія в залозах епітелію із майже відсутністю в стромі, пацієнтка Б., 38 р. Зб. 200.

Таким чином, отримані дані підтверджують закордонні дослідження останніх років щодо значення ЦОГ-2 як діагностичного маркера в підвищенні ризику патологічної проліферативної трансформації клітин ендометрія, відіграючи значну роль у формуванні НГЕ. Дослідження показали, що ступінь експресії ЦОГ-2 більш виражений на тлі ХЕ, що свідчить про глибші ураження із підвищенням прозапальних цитокінів і системною реалізацією запальної

відповіді. З цих позицій, визначення ЦОГ-2 має пріоритетне значення в прогнозі перебігу захворювання та може бути діагностичним показником.

Відповідно до сучасних уявлень, ЦОГ-2 розглядається не тільки як маркер запальної відповіді, але і може бути раннім маніфестом неконтрольованого клітинного поділу, особливо у жінок із неатиповою ГПЕ. Такі жінки потребують персоніфікованого обстеження в зв'язку з можливою пухлинною трансформацією. Оцінка індукції клітинного росту є невід'ємною частиною сучасного підходу до управління і моніторингу клітинної активності та відкриває нові перспективи в лікуванні неатипової ГПЕ жіночої репродуктивної сфери.

Отримані результати є підтвердженням функціонального підходу в вивченні НГЕ, дозволяючи перейти до патогенетично обґрунтованого шляху в лікуванні і профілактиці таких змін, спрямованих на нормалізацію функціонального та морфологічного стану ендометрія.

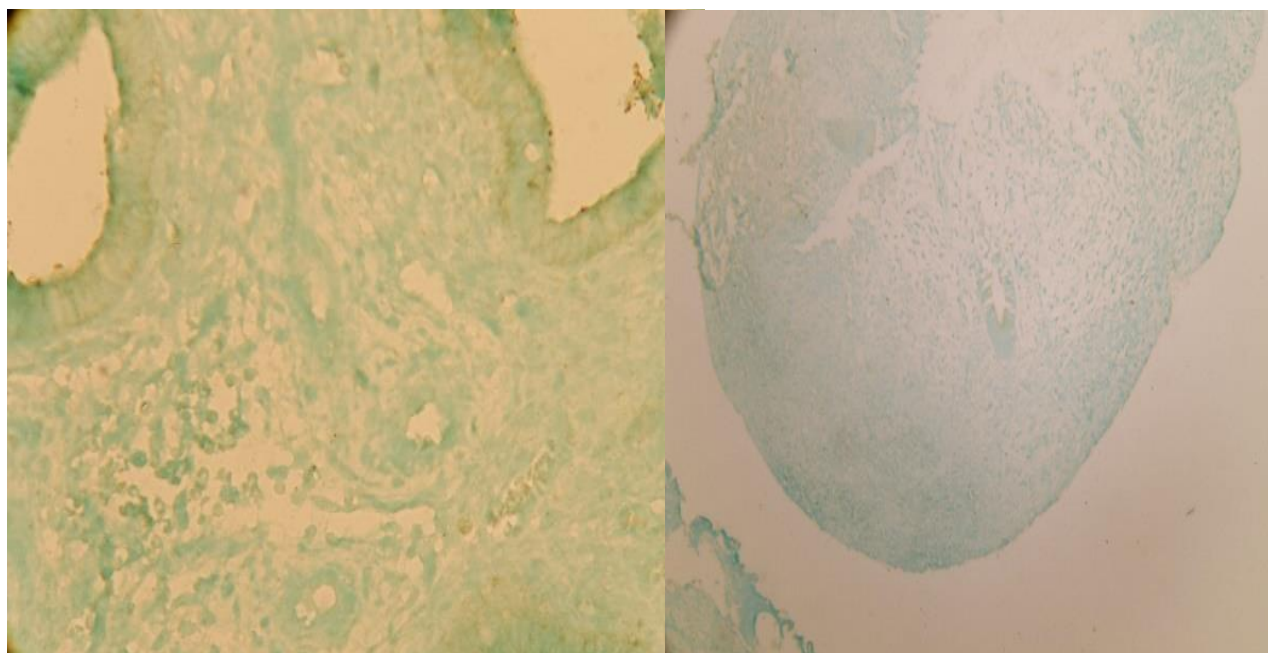
Щодо визначення експресії ЦОГ-2 у жінок з ПЕ, було обстежено 49 осіб: у 22 випадках були верифіковані залозисто-кістозні ПЕ, у 27 – залозисто-фіброзні ПЕ, групу контролю склали 10 здорових жінок репродуктивного віку. У дослідженні порівняно ступінь експресії ЦОГ-2 у ПЕ та ендометрії, що відповідає фазі МЦ. Оцінка ступенів експресії: 0-1 (негативний результат), 2-3 (позитивний результат).

Так, у $92,59 \pm 5,04$ % випадках ПЕ залозисто-фіброзної будови спостерігалася негативна експресія ЦОГ-2 незалежно від наявності ознак ХЕ. З 5 випадків мікрополіпозу ендометрія у $80,00 \pm 17,89$ % осіб одночасно спостерігалися НГЕ та ХЕ; у таких жінок теж була визначена відсутність експресії ЦОГ-2 (рис. 7.22).

В одному випадку мікрополіпозу на фоні незміненого ендометрія відзначався слабкий ступінь експресія ЦОГ-2, що також розцінено як негативний результат.

Ступінь експресії ЦОГ-2 виражалася у більш високих значеннях в залозах залозисто-кістозних ПЕ на фоні НГЕ (проявлялося найчастіше у секреторну

фазу МЦ), експресія виявилася схожою з клітинами ендометрія, що відповідав фазі МЦ.



а

б

Рисунок 7.22. Відсутня експресія ЦОГ-2 як в епітелії залоз так і в епітелії стромі, фаза секретії: залозисто-фіброзний ПЕ, пацієнтка С, 31 р. (рис. а); мікрополіп ендометрія, пацієнтка Ч., 36 р. (рис. б).

Примітки: збільшення 200 (рис. а,б).

У дослідженні встановлено, що експресія ЦОГ-2 під час секреторної фази МЦ виявляється інтенсивнішою, ніж у проліферативній фазі МЦ, а також в залозистих елементах епітеліальних структур ПЕ. ЦОГ-2-позитивні клітини переважно містяться в залозах епітелія ендометрія, де експресія досягла піку протягом секреторної фази МЦ, значно менше вони визначались в стромі

Найвищі рівні експресії ЦОГ-2 виявлено у залозисто-кістозних ПЕ на фоні НГЕ. Відсутність експресії ЦОГ-2 мала місце у разі залозисто-фіброзних ПЕ та мікрополіпозу.

Продемонстровано, що експресія ЦОГ-2 у залозах епітелію та стромі в ПЕ суттєво не відрізняється від показника ендометрія у здорових жінок.

Дослідження показників експресії ЦОГ-2 в контрольній групі показало

відсутність або сумнівний ступінь експресії даного маркеру в епітелії як стромі, так і залоз в обидві фази МЦ. Спостерігалися лише поодинокі випадки експресії ЦОГ-2 в мембранах епітелію залоз – у $20,00 \pm 12,65$ % жінок, що може відповідати нормальним змінам ендометрія в стадії секреторної трансформації МЦ.

Результати наших досліджень не суперечать поодиноким роботам іноземних авторів, де продемонстровано, що ЦОГ-2 експресується в епітеліальній оболонці ПЕ у постменопаузі та може бути причетним до регуляції їх росту, тим не менш, не було показано, що експресія ЦОГ-2 незначно відрізняється між нормальною тканиною ендометрія та ПЕ [362; 363]. Крім того, А. Pinheiro et al. (2014) [413] спостерігали вищу експресію ЦОГ-2 в залозистому епітелії ПЕ у жінок із ожирінням, ніж у жінок з нормальною вагою (висновок вказує, що на експресію ЦОГ-2 можуть впливати метаболічні зміни та фактори росту, пов'язані з ожирінням).

Підсумовуючи дані щодо експресії ЦОГ-2 в тканинах ПЕ у жінок репродуктивного віку, можна зробити припущення, що маркер не є достатньо інформативним та патогномонічним за наявності ПЕ на відміну від НГЕ, де він виявив чіткі залежності та розкрив патогенетичні моменти.

Основні результати розділу опубліковано в наукових працях автора:

1. Горбань НЕ, Задорожная ТД, Вовк ИБ, Кондратюк ВК, Килихевич СН. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии. Запорожский мед. журн. 2019;115(4):491-8.

2. Горбань НЄ, Задорожна ТД, Вовк ІБ, Жулкевич ІВ. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. Вісник наук. досліджень. 2019;95(2):47-52. бань Н.Є., Задорожна Т.Д., Вовк І.Б., Жулкевич І.В. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. Вісник наукових досліджень. 2019; 2 (95):47-52.

3. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетреба НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;23(1):73-80.

4. Вовк ІБ., Задорожна ТД., Горбань НЄ, Кондратюк ВК. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку. Медичні перспективи. 2020;25(1):134-41.

РОЗДІЛ 8

ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОГО АЛГОРИТМУ ТА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З НЕАТИПОВОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ТА ПОЛІПАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Результати досліджень, викладені у попередніх розділах, переконливо свідчать, що гіперплазія та поліпи ендометрія у репродуктивному віці мають негативний вплив одразу на декілька показників, порушуючи як репродуктивну, так і менструальну функцію, перебігаючи на фоні бактеріально-вірусної контамінації статевих шляхів і порожнини матки та глибоко порушуючи нормальну роботу ендометріальних рецепторів.

Вищенаведені особливості обґрунтовують етіопатогенетичний індивідуалізований алгоритм вирішення клінічних задач у кожному конкретному випадку, застосовуючи широкий спектр діагностично-лікувальних заходів, спрямованих як на виявлення та подальше видалення патологічно зміненої ендометріальної тканини, так і ерадикацію збудників хронічного запального процесу, на корекцію гормонального профілю, направлену на збереження та відновлення репродуктивного здоров'я [55; 58].

На першому етапі алгоритм діагностики та лікування жінок з як з НГЕ так і з ПЕ передбачав верифікацію патологічних змін в порожнині матки шляхом проведення УЗД ОМТ (згідно міжнародних стандартів надання допомоги, які викладені в керівництві Королівського коледжу акушерства і гінекології (RCOG) та Британської асоціації гінекологічної ендоскопії (BSGE) від 2016 р. [364] у відповідності до рекомендацій американської асоціації гінекологів-лапароскопістів (AAGL, 2012) проведення кольорового або енергетичного доплерівського дослідження як доповнення до трансвагінального УЗД ОМТ підвищує можливість діагностики ПЕ, так і застосування внутрішньоматкового контрасту до сонографії (з 3D-візуалізацією тощо) [194; 388], в деяких випадках ПЕ були верифікована під час проведення рідинної соногістерографії, що також

є розповсюдженою діагностичною методикою [211; 280].

Слід зазначити, що пошук найбільш оптимального методу діагностики проліферативної патології матки досі залишається дискусійним та не має однозначних рекомендацій [460], що дозволяє використовувати на практиці різні інструменти.

Подальшим обов'язковим діагностичним етапом алгоритму було проведення обстеження щодо бактеріально-вірусного обмінення статевих шляхів (дослідження на ІПСШ, мікробіологічні дослідження, представники різних видів родини герпесвірусів) та сироватки крові (рівні концентрації Ig-M та –G АТ до ВПГ-2 та ЦМВ) з метою диференційного підходу до проведення отримання матеріалу з порожнини матки (біопсія ендометрія; гістерорезектоскопія; вишкрібання стінок порожнини матки) для призначення комплексної протизапального, противірусного лікування або терапії для корекції мікробіоценозу з урахуванням виявлених агентів та їх чутливості до антибактеріальних препаратів як на системному, так і на місцевому рівнях.

Лікування проводилось згідно діючому наказу МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. (зі змінами) [140] та рекомендаціями ВОЗ [477] відповідно до клінічної ситуації та комплаєнсності з використанням етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії.

Так, за наявності хламідійної інфекції перевагу надавали антибактеріальним препаратам широкого спектру дії: тетрацикліновому ряду (тетрациклін – 2-2,5 г на добу 7-14 днів або доксициклін – 0,2-0,3 г на добу 7-14 днів), фторхінолонам (ципрофлоксацин – 0,5–0,75 г на добу 7-14 днів або офлоксацин – 0,4-0,6 г на добу 7-14 днів) або макролідам (еритроміцин – 2-2,5 г на добу 7-14 днів, або джозаміцин – 1,2-1,5 г на добу 7-14 днів, або азітроміцин 1,0 г на добу 1-7 днів) тривалість лікування та спосіб введення препарату залежали від клінічної ситуації, анамнезу пацієнтки, її об'єктивного статусу. У разі виявлення мікоуреаплазмозу препаратами вибору були тетрацикліни, фторхінолони, які призначались у вищезазначених дозах протягом 10-14 днів.

При наявності асоціацій з вульво-вагінальним кандидозом, призначались

препарати імідазолу (міконазол або клотримазол – 200 мг на добу 3-6 днів, інтравагінально), тріазолу (флуконазол – 150 мг на добу однократно, перорально) чи полієну (ністатин – 100 000 ОД на добу 7-14 днів, інтравагінально).

При ураженні статевих шляхів анаеробною інфекцією, гарднерелами або діагностованому бактеріальному вагінозі, призначалися похідні 5-нітроімідазолу (метронідазол системно – по 0,8-1,0 г на добу 7 днів або у вигляді крему 0,75 % 2 рази на добу 5-7 днів, інтравагінально) або лінкозамід (кліндаміцин системно – 0,6 г на добу 7 днів або у вигляді крему 2 % 2 рази на добу 5-7 днів).

Комплексне протівірусне лікування при наявності вірусного інфікування (виявленні антигенів родини герпесвірусів у епітелії ЦК та високих титрів Ig M та/або Ig G) з метою блокади реплікації вірусу – ацикловір 200 мг 5 разів на добу 5-10 днів, або валацикловір 0,5-1,0 г 2 рази на добу 5-10 днів). Одночасно з цим для пролонгування протівірусної системної дії застосовувався рідкий екстракт суміші трави Щучки дернистої та трави Війника наземного за схемою: перший тиждень – по 7 крапель 2 рази на день, другий-третій тиждень – по 15 крапель 2 рази на день, четвертий тиждень - по 12 крапель 2 рази на день, місцево застосовували по 1 супозиторію аналогічного складу 1 раз на день 10 днів [38]. Слід зазначити, що найнижча супресивна доза тривалої протівірусної може бути визначена лише емпірично та виключно індивідуально [477].

В комплекс терапевтичних заходів також включали призначення гепатопротекторів, десенсибілізуючої та вітамінотерапії. Паралельно призначали, при відсутності протипоказань, нестероїдні протизапальні препарати у вигляді ректальних свічок на ніч протягом 7-10 днів.

Паралельно з призначенням лікування проводилось обов'язкове обстеження та лікування статевого партнера, що було важливою запорукою ефективного лікування.

На другому етапі алгоритму після отримання контрольного

мікробіологічного дослідження статевих шляхів із нормалізацією мікробіоценозу, проводилось індивідуалізоване диференційоване хірургічне лікування з метою візуальної оцінки стану порожнини матки та отримання зразків ендометрія з проведенням обов'язкового морфологічного дослідження (підтвердження факту гіперпроліферативної патології, визначення наявності або відсутності ознак ХЕ, гістологічних та імуногістохімічний аналіз (експресія рецепторів ендометрія: ER, PR, AR, ЦОГ-2) для підбору найбільш ефективного подальшого менеджменту жінки. Для характеристики гіперплазії ендометрія в дослідженні використана остання міжнародна класифікація, яка базується на наявності або відсутності ядерної атипії [274].

Загально визнаним «золотим стандартом» для лікування ПЕ є їх механічне видалення (хірургічний підхід) – гістерорезектоскопія [131; 361; 452], із видаленням базального шару ендометрія під місцем локалізації ПЕ та проведенням забору ділянок ендометрія поза ПЕ для гістологічної оцінки фонового ендометрія [419]; але, дане питання ще досі залишається дискусійним, розділяючи тактику згідно наявності або відсутності симптомів (симптоматичні ПЕ видаляються в будь-якому разі з метою полегшення симптомів та проведення гістологічного дослідження; асимптомні ПЕ видаляються в разі їх розміру більше 1,5 см, знаходження декількох поліпів, пролабування в ЦК, за наявності безплідності [442].

Як правило, тактика ведення жінок з ГПЕ має на меті вирішення основних задач: корекція АМК із відновленням менструальної функції; реалізація репродуктивних планів; профілактика рецидиву ГПЕ шляхом видалення зміненого ендометрія з наступним морфологічним дослідженням та визначенням подальшої тактики лікування в залежності від наявності або відсутності ознак атипії [139]. Однак, слід відмітити, що сьогодні деякі позиції діючого клінічного протоколу не відповідають сучасним рекомендаціям та потребам жінок, внаслідок чого прийнятною на практиці є квінтесенція сучасних наукових підходів, що викладені в основних міжнародних рекомендаціях [110; 221; 276; 364].

Третім етапом алгоритму ведення пацієнок репродуктивного віку з ГПЕ є призначення гормональної терапії, де представником першої лінії згідно провідних керівництв, визначено застосування внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом [332] та прогестини або естроген-прогестинові оральні контрацептиви.

Результати сучасних досліджень і досі не надають чітких рекомендацій щодо гормональної терапії НГЕ; так, ряд дослідників вказує, що пероральні прогестини до сих пір залишаються препаратами вибору [331], не поступаючись ВМС з левоноргестрелом, в тому числі щодо лікування АМК [198] або конкуруючи між собою в залежності від клінічної ситуації [290; 312]. Проведені дослідження впливу комбінованих естроген-гестагенних препаратів також виявили значний позитивний ефект у жінок з АМК, але, пошуки відповідей на ці питання і досі тривають [210; 284; 285; 418].

Аналіз отриманих нами результатів досліджень ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ та різними клінічними, анамнестичними, рецептивними особливостями, дозволили визначити алгоритм диференційованого патогенетично обґрунтованого підходу до менеджменту таких випадків. Так, ВМС з левоноргестрелом після проведення комплексного морфологічного аналізу ендометрія (без ознак клітинної та ядерної атипії, позитивна експресія ER) призначалась жінкам з метою пригнічення росту ендометрія та контрацепції, які мали скарги на наявність ПМЦ, не бажали вагітніти протягом тривалого часу та не хотіли мати щоденний безперевний прийом препарату, із контрольними біопсіями ендометрія на 3, 6 та 12 місяць використання.

Комбінований оральний естроген-гестагенний контрацептив (естрадіола валерат та дієногест) призначався після проведення комплексного морфологічного аналізу ендометрія (без ознак клітинної та ядерної атипії, позитивна експресія ER та/чи PR), який забезпечує зниження дози естрогену та підвищення дози прогестину протягом 26 днів застосування активних пігулок, а домінування естрогену спочатку та поступове зменшення дози забезпечує початкову проліферацію ендометрія із збільшенням експресії PR та підвищення

чутливості ендометрія до прогестиніву середині МЦ, в той час, як підвищення дози дієногесту створює перевагу прогестагенного впливу з середини до кінця МЦ, забезпечуючи стабільність ендометрія [28], призначався жінкам, які мали скарги на ПМЦ та бажали готуватися до вагітності, в безперервному режимі, із контрольними біопсіями ендометрія на 3, 6 та 12 місяць використання.

Оральні прогестагени призначались жінкам після проведення комплексного морфологічного аналізу ендометрія (без ознак клітинної та ядерної атипії, позитивна експресія ER та/чи PR), які не мали скарг на наявність ПМЦ, бажали завагітніти в найближчий час після лікування неатипової ГПЕ протягом 6 міс, із контрольними біопсіями ендометрія на 3, 6 та 12 місяць використання.

Вагінальна гормональна рилізінг-система, яка містить етинілестрадіолу 2,7 мг та етоногестрелу 11,7 мг призначалась жінкам після проведення комплексного морфологічного аналізу ендометрія (без ознак клітинної та ядерної атипії, позитивна експресія ER та/чи PR), які не мали бажання щоденно приймати таблетовані форми препаратів, мали (або не мали) скарги на ПМЦ, планували вагітніти та хотіли уникнути шлунково-кишкового всмоктування препарату [36], в режимі введення 1 кільця внутрішньовагінально 1 раз на 3 тижні, із контрольними біопсіями ендометрія на 3, 6 та 12 місяць використання.

Агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів призначались жінкам після проведення комплексного морфологічного аналізу ендометрія (без ознак клітинної та ядерної атипії, позитивна експресія ER, та/чи PR, та/чи AR), які мали наявність ПМЦ або в схемі програм ДРТ [129], в режимі внутрішньом'язевого введення 1 раз на 28 днів 3 місяці, із контрольними біопсіями ендометрія на 3, 6 та 12 місяць після використання.

Нестероїдні протизапальні препарати вводились до схеми лікування жінок з неатиповою ГПЕ після проведення імуногістохімічного аналізу ендометрія на наявність чи відсутність ознак ХЕ (CD-138) та ЦОГ-2, в режимі ректального введення 1 св 2 рази на день протягом 10 днів.

Для профілактики ГПЕ чи за наявності доброякісних змін в молочних

залозах, на фоні базисної гормональної терапії, або жінкам, які мали протипоказі до прийому гормональної терапії, призначався курс комбінованого рослинного препарату, що містить індол-3-карбінол 90 мг, суміш овочів родини хрестоцвітних 238 мг, екстракт броколі 10 мг та вітамін С 50 мг [157], що патогенетично впливало як на гормонзалежні, так і на гормоннезалежні механізми активації патологічного клітинного росту шляхом антиестрогенного ефекту, стимулюючи утворення антипроліферативного 2-гідроксиестрону, так і активізуючи запуск антиапоптичного каскаду із антиоксидантним впливом, по 1-2 капсулі 2 рази на день, від 3 до 6 місяців.

Використання вищенаведеного патогенетичного алгоритму лікування та профілактики неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку (рис. 8.1) виявило його високу ефективність, що дозволило отримати наступні результати.

Для оцінки ефективності діагностично-лікувального алгоритму, були проаналізовані віддалені результати лікування 184 осіб репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ, які склали основну групу та були розподілені для аналізу в залежності від гістологічного виду ГПЕ: I групу склали жінки з НГЕ (n=60); II групу – обстежені, які мали тільки ПЕ (n=62); до III групи увійшли жінки з поєднанням НГЕ та ПЕ (n=62), які були обстежені до та після лікування.

Групу порівняння склали 66 жінок репродуктивного віку, які отримували лікування неатипової ГПЕ без урахування результатів імуногістохімічного дослідження (аналіз експресії ER, PR, AR, CD-138, ЦОГ-2) та аналізу вірусно-бактеріального навантаження ендометрія, які залежно від наявності або відсутності ознак НГЕ були розподілені на підгрупи: НГЕ в поєднанні з ПЕ (n=39) та лише з ПЕ (n=27). Зважаючи на рекомендації сучасних протоколів та наказів, жінки, у яких морфологічно на тлі верифікації ПЕ були підтверджені ознаки НГЕ потрапляли до групи обстежених з НГЕ.

Основним критерієм оцінки ефективності лікування жінок з неатиповою ГПЕ є показники рецидиву такої патології. Так, за результатами дослідження, рецидиви після проведеного лікування зустрічалися у кожній восьмій жінки з основної групи ($13,04 \pm 2,48$ %), що було в 2,5 рази рідше, ніж у обстежених

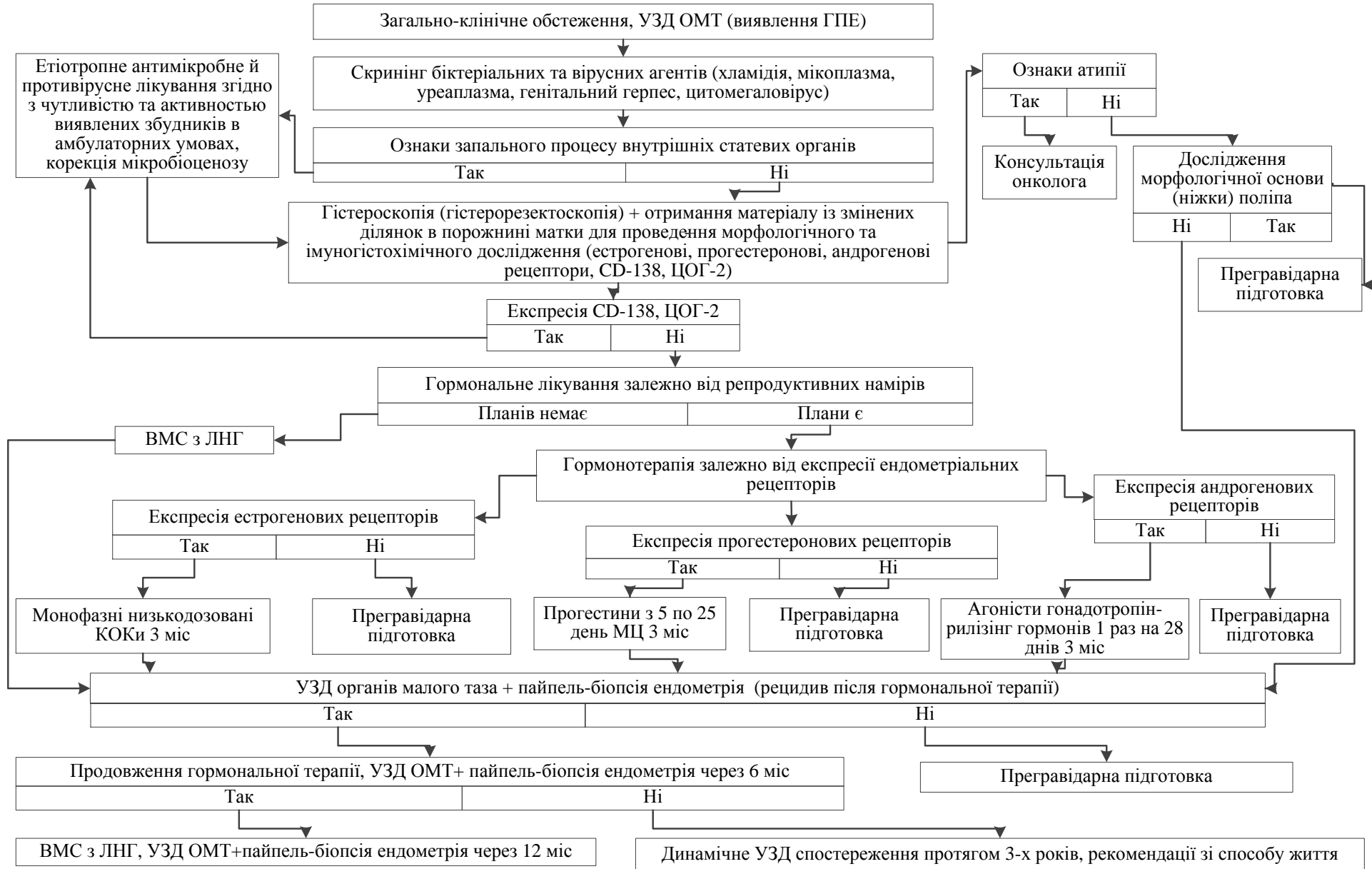


Рисунок 8.1. Алгоритм діагностики та лікування неатипової гіперплазії й поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку

групи порівняння ($33,33 \pm 5,80$ %, $p < 0,001$) (рис. 8.2).

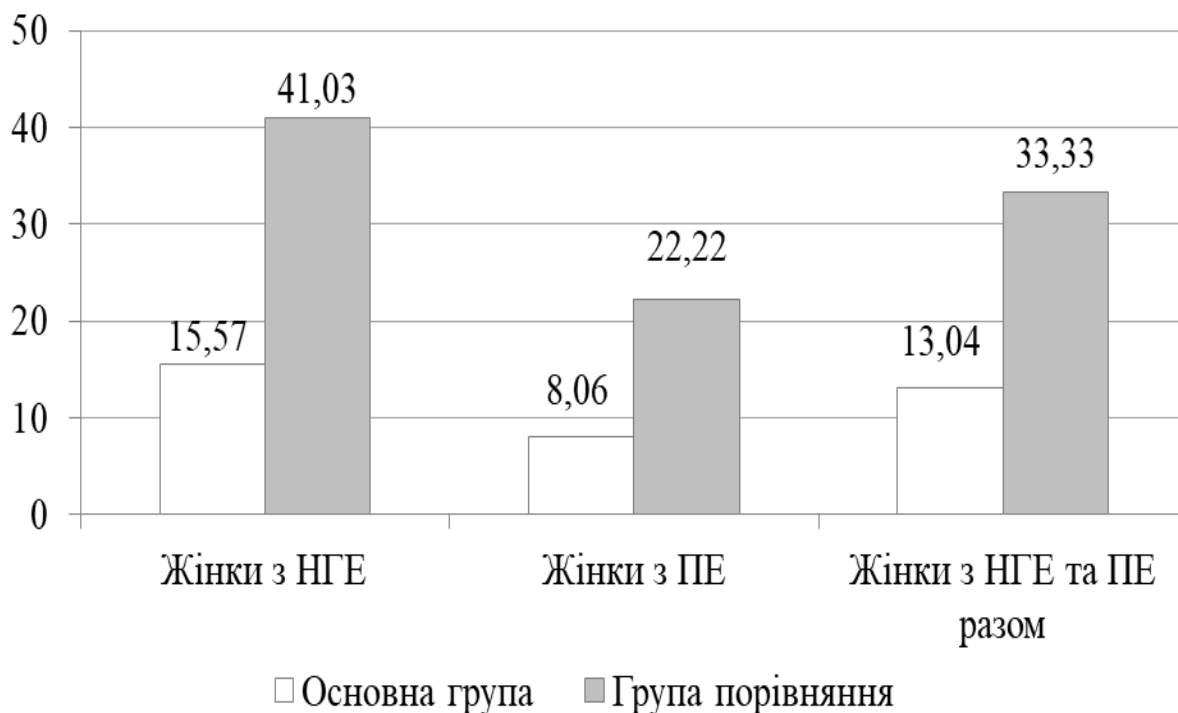


Рис. 8.2. Частота рецидивів неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку, %.

При розгляді показників залежно від гістологічної будови неатипової ГПЕ, у жінок з НГЕ (в т.ч. і з поєднанням з ПЕ) рецидиви зустрічалися у кожному шостому випадку в основній групі ($15,57 \pm 3,28$ %) на противагу майже кожній другій жінці з групи порівняння ($41,03 \pm 7,88$ %, $p < 0,01$), серед осіб з ПЕ цей показник склав $8,06 \pm 3,46$ та $22,22 \pm 8,00$ % відповідно ($p = 0,13$).

Також, важливим показником ефективності лікування неатипової ГПЕ була визначена і тривалості її ремісії, яка в основній групі обстежених в середньому склала $6,75 \pm 0,52$ місяців, в той час, як у жінок групи порівняння – $4,82 \pm 0,30$ місяців ($p < 0,01$) (рис. 8.3).

Менший термін до початку рецидиву захворювання відмічався і при окремому розгляді груп – і хоча статистично достовірна різниця визначена лише серед жінок обох груп з НГЕ ($6,63 \pm 0,58$ проти $4,88 \pm 0,36$ місяців, $p = 0,01$), але тенденція до такої залежності простежувалась і у групі жінок з ПЕ

($7,20 \pm 1,28$ проти $4,67 \pm 0,56$ місяців, $p=0,12$).

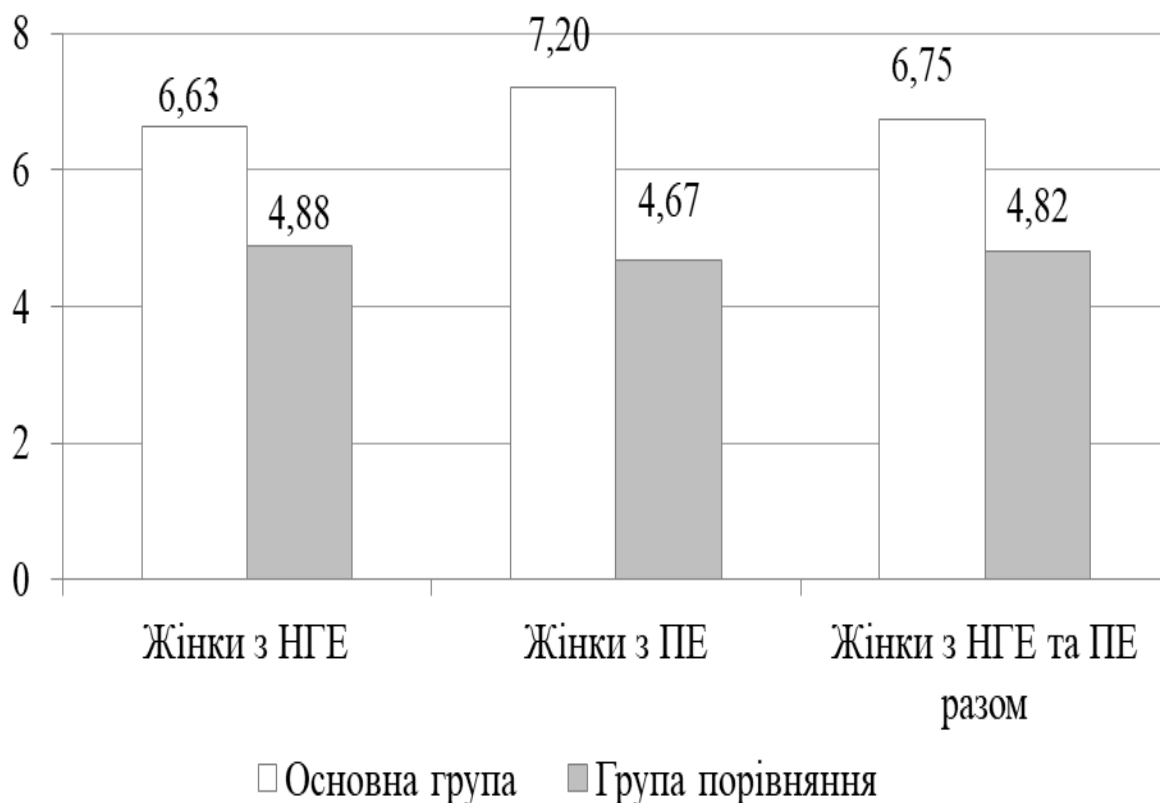


Рис. 8.3. Середній термін виникнення рецидиву захворювання у жінок репродуктивного віку із гіперпроліферативною патологією ендометрія без атипії, місяці.

Результати сонографічного обстеження ОМТ через 3 місяці після лікування неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку (табл. 8.1) демонструють, що при відсутності вагітностей на цьому етапі в основній групі, у жінок групи порівняння вже було зафіксовано три випадки вагітності раннього терміну ($4,55 \pm 2,56$ %, $p=0,02$), що можна пояснити бажанням деяких жінок реалізувати свої репродуктивні наміри одразу після механічної евакуації патологічно змінених тканин з порожнини матки без проведення прегравідарної підготовки.

Ультразвукова картина, яка відповідала нормальним показникам фази МЦ у цей період була відмічена у трьох з чотирьох жінок основної групи, в той час, як у обстежених із групи порівняння така картина визначена лише у кожній другій

Таблиця 8.1

Результати ультразвукового дослідження органів малого таза у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія через 3 місяці після лікування, n (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=122	Жінки з ПЕ, n=62	Разом, n=184	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=39	Жінки з ПЕ, n=27	Разом, n=66
УЗ-ознаки, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність)	99 (81,15±3,54)*	44 (70,97±5,76)	143 (77,72±3,07)*	23 (58,97±7,88)	17 (62,96±9,29)	40 (60,61±6,01)
Деформація контурів ендометрія	–	–	–	–	2 (7,41±5,04)	2 (3,03±2,11)
Неоднорідність ендометрія	15 (12,30±2,97)	9 (14,52±4,47)	24 (13,04±2,48)	9 (23,08±6,75)	1 (3,70±3,63)	10 (15,15±4,41)
Гіперехогенні ділянки	5 (4,10±1,79)	9 (14,52±4,47)	14 (7,61±1,95)	5 (12,82±5,35)	6 (22,22±8,00)	11 (16,67±4,59)
Неоднорідність+гіперехогенні ділянки	3 (2,46±1,40)	–	3 (1,63±0,93)	–	–	–
Невідомо	–	–	–	2 (5,13±3,53)	1 (3,70±3,63)	3 4,55±2,56

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ з відповідною групою порівняння.

(77,72±3,07 проти 60,61±6,01 %, p=0,001), відповідно.

Аналогічна ситуація відмічалася і при розгляді підгруп окремо, але різниця статистично достовірна була лише для обстежених з НГЕ (81,15±3,54 проти 58,97±7,88 %, p<0,01). За іншими показниками основна група жінок не відрізнялася від аналогічних у групі порівняння. Виняток склали лише випадки наявності гіперехогенних ділянок (підвищеної щільності), які зустрічалося рідше в основній групі на відміну від групи порівняння при p=0,06 (7,61±1,95 проти 16,67±4,59 %).

Результати УЗД ОМТ через 6 місяців після лікування вже не визначили різниці у частці вагітностей між жінками обох досліджуваних груп. Так, найчастіше (у кожній четвертій жінки) вагітність діагностувалась серед обстежених групи порівняння з ПЕ (25,93±8,43 %), тоді як найрідше – також у жінок групи порівняння, але, які мали НГЕ (7,69±4,27 %, p=0,09).

Картина УЗД ОМТ, яка відповідала фазі МЦ у цей період була відмічена у більшості жінок (83,15±2,76 %) основної групи, в той час як у групі порівняння таких жінок було в два рази менше (46,97±6,14 %, p<0,0001) (табл. 8.2). Така різниця також була відмічена і окремо у підгрупах жінок з НГЕ (83,61±3,35 проти 35,90±7,68 %, p<0,0001), і з ПЕ (82,26±4,85 проти 62,96±9,29 %, p=0,09).

В той же час неоднорідність ендометрія під час УЗД ОМТ через 6 місяців зустрічалась у кожній п'ятій жінки з групи порівняння (21,21±5,03 %), тоді як у жінок основної дослідження – лише у кожній десятій жінки (9,78±2,19 %, p=0,03).

В розрізі аналізу підгруп обстежених за ультразвуковими ознаками наявності структурних особливостей ендометрія, що не відповідали картині фази МЦ (деформація контурів шарів ендометрія, неоднорідність ендометрія, гіперехогенні включення в ендометрії та субендометріально) різниця була показана саме в підгрупах жінок з НГЕ (30,77±7,39 в групі порівняння проти 12,30±2,97 % в основній групі, p=0,01) щодо неоднорідності ендометрія.

Під час аналізу окремих ультразвукових ознак невідповідності картини ендометрія фазі МЦ, не встановлено статистично достовірної різниці, але якщо

Таблиця 8.2

Результати ультразвукового дослідження органів малого таза у жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія через 6 місяців після лікування, n (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=122	Жінки з ПЕ, n=62	Разом, n=184	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=39	Жінки з ПЕ, n=27	Разом, n=66
УЗ-ознаки, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність)	102 (83,61±3,35)*	51 (82,26±4,85)	153 (83,15±2,76)*	14 (35,90±7,68)	17 (62,96±9,29)	31 (46,97±6,14)
Деформація контурів ендометрія	–	1 (1,61±1,60)	1 (0,54±0,54)	–	2 (7,41±5,04)	2 (3,03±2,11)
Неоднорідність ендометрія	15 (12,30±2,97)*	3 (4,84±2,73)	18 (9,78±2,19)*	12 (30,77±7,39)	2 (7,41±5,04)	14 (21,21±5,03)
Гіперехогенні ділянки	5 (4,10±1,79)	7 (11,29±4,02)	12 (6,52±1,82)	5 (12,82±5,35)	4 (14,81±6,84)	9 (13,64±4,22)
Невідомо	–	–	–	8 (20,51±6,47)	2 (7,41±5,04)	10 (15,15±4,41)

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ з відповідною групою порівняння.

просумувати їх разом, то частка їх серед жінок групи порівняння була в два рази більшою на відміну від представниць основної групи – $37,88 \pm 5,97$ проти $16,85 \pm 2,76$ % при $p < 0,001$, зокрема.

Також, паралельно з проведенням УЗД ОМТ через 6 місяців після проведення лікування, жінкам проводилось морфологічне дослідження ендометрія (пайпель-біопсія), яке виявило, що у більшості обстежених, у яких за даними УЗД ОМТ була визначена картина, яка структурно відповідала фазі МЦ, гістологічні дослідження також були у межах норми, що не відрізнялось між основною групою та групою порівняння ($83,72 \pm 3,25$ та $80,95 \pm 8,57$ %, відповідно, $p = 0,99$).

Що ж до жінок, у яких під час проведення УЗД ОМТ була відмічена невідповідність картині фазі МЦ, результати гістологічного дослідження, що відповідали фізіологічним показникам зустрічались частіше у обстежених основної групи, ніж серед жінок групі порівняння ($38,71 \pm 8,75$ проти $8,00 \pm 5,43$ %, $p = 0,02$).

Гістологічний контроль через 6 місяців після лікування виявив, що у жінок основних груп з неатиповою ГПЕ фізіологічні показники фіксувались у – $78,26 \pm 3,04$ % обстежених проти $43,94 \pm 6,11$ % жінок з групи порівняння ($p < 0,0001$), що дорівнювало різниці в 1,8 рази (табл. 8.3).

Більш ніж двократна різниця між значеннями цього показника була відмічена у підгрупах з НГЕ ($73,77 \pm 3,98$ проти $33,33 \pm 7,55$ %, $p < 0,0001$), а півтора кратна різниця – у підгрупах обстежених з ПЕ ($87,10 \pm 4,26$ проти $59,26 \pm 9,46$ %, $p = 0,01$). Ознаки НГЕ (включно з вогнищами) частіше виявлялися у жінок групи порівняння – $13,64 \pm 4,22$ проти $3,26 \pm 1,31$ % у основній групі жінок ($p = 0,01$).

На противагу відсутності різниці між частотою вагітностей у обох групах через 6 місяців після лікування, вже через 12 місяців результати УЗД ОМТ демонстрували більш ніж у 2 рази більшу частоту реєстрації вагітностей у жінок з неатиповою ГПЕ основної групі на відміну від групи порівняння ($38,04 \pm 3,58$ проти $16,67 \pm 4,59$ %, $p < 0,01$).

Таблиця 8.3

Результати гістологічного дослідження у жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія через 6 місяців після лікування, n (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=122	Жінки з ПЕ, n=62	Разом, n=184	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=39	Жінки з ПЕ, n=27	Разом, n=66
Гістологічні ознаки, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність)	90 (73,77±3,98)*	54 (87,10±4,26)*	144 (78,26±3,04)*	13 (33,33±7,55)	16 (59,26±9,46)	29 (43,94±6,11)
Атрофія	13 (10,66±2,79)	2 (3,23±2,24)	15 (8,15±2,02)	–	–	–
Дисхроноз	10 (8,20±2,48)	3 (4,84±2,73)	13 (7,07±1,89)	3 (7,69±4,27)	1 (3,70±3,63)	4 (6,06±2,94)
Гіперплазія ендометрія, в т.ч. вогнищева	6 (4,92±1,96)*	–	6 (3,26±1,31)*	9 (23,08±6,75)	–	9 (13,64±4,22)
Ендометрит	2 (1,64±1,15)	2 (3,23±2,24)	4 (2,17±1,08)	2 (5,13±3,53)	2 (7,41±5,04)	4 (6,06±2,94)
Поліп ендометрія	1 (0,82±0,82)	1 (1,61±1,60)	2 (1,09±0,76)	–	2 (7,41±5,04)	2 (3,03±2,11)
ХЕ+поліп ендометрія	–	–	–	–	1 (3,70±3,63)	1 (1,52±1,50)
Невідомо	–	–	–	12 (30,77±7,39)	5 (18,52±7,48)	17 (25,76±5,38)

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ з відповідною групою порівняння.

Картина УЗД ОМТ, що відповідала фазі МЦ у цей період була відмічена у $86,41 \pm 2,53$ % жінок з основної групи на відміну від $60,61 \pm 6,01$ % жінок групи порівняння ($p < 0,001$) (табл. 8.4). Статистично достовірною різницею між показниками у підгрупах була показана лише для жінок з НГЕ ($86,89 \pm 3,06$ проти $53,85 \pm 7,98$ %, $p < 0,001$).

Ультразвукова картина, що не відповідала фазі МЦ в такі строки обстеження, сумарно не відрізнялась у жінок основної групи та групи порівняння ($13,59 \pm 2,53$ проти $19,70 \pm 4,90$ %), тоді як при розгляді окремо серед жінок з НГЕ їх було в два рази менше в основній групі на відміну від групи порівняння ($13,11 \pm 3,06$ проти $28,21 \pm 7,21$ %, $p = 0,05$).

Серед жінок, у яких за результатами УЗД ОМТ через 12 місяців після лікування були визначені показники, що відповідають фазі МЦ, співпадіння з нормальними показниками гістологічних досліджень визначались у більшості обстежених з основної групи ($88,76 \pm 3,35$ %), що відрізнялось від показників жінок групи порівняння ($58,62 \pm 9,15$ %, $p < 0,001$).

Що ж до жінок, у яких під час проведення УЗД ОМТ була верифікована невідповідність ознакам фази МЦ, то серед таких випадків гістологічні дослідження з ознаками нормальної фази МЦ у жінок групи порівняння не верифікувались, тоді як у жінок основної групи зустрічались з частотою $24,00 \pm 8,54$ %, в т.ч. $12,50 \pm 8,27$ % серед жінок з НГЕ та $44,44 \pm 16,56$ % – серед осіб з ПЕ.

Гістологічний контроль через 12 місяців після хірургічного лікування неатипової ГПЕ при аналізі груп загалом показав, що в межах показників, які відповідають фазі МЦ було $84,24 \pm 2,69$ % жінок основної групи на відміну від $42,42 \pm 6,08$ % жінок з групи порівняння, $p < 0,001$ (табл. 8.5). Згідно розподілу за видом неатипової ГПЕ, ефективність лікування була розподілена: ($82,79 \pm 3,42$ проти $41,03 \pm 7,88$ % при НГЕ та $87,10 \pm 4,26$ проти $44,44 \pm 9,56$ % при ПЕ, відповідно, $p < 0,001$).

Таблиця 8.4

Результати ультразвукового дослідження органів малого таза у жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія через 12 місяців після лікування, n (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=122	Жінки з ПЕ, n=62	Разом, n=184	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=39	Жінки з ПЕ, n=27	Разом, n=66
УЗ-ознаки, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність)	106 (86,89±3,06)*	53 (85,48±4,47)	159 (86,41±2,53)*	21 (53,85±7,98)	19 (70,37±8,79)	40 (60,61±6,01)
Деформація контурів ендометрія	2 (1,64±1,15)	3 (4,84±2,73)	5 (2,72±1,20)	–	–	–
Неоднорідність ендометрія	13 (10,66±2,79)	2 (3,23±2,24)	15 (8,15±2,02)	9 (23,08±6,75)	1 (3,70±3,63)	10 (15,15±4,41)
Гіперехогенні ділянки	1 (0,82±0,82)	4 (6,45±3,12)	5 (2,72±1,20)	1 (2,56±2,53)	1 (3,70±3,63)	2 (3,03±2,11)
Гіперплазія ендометрія, в т.ч. вогнищева	–	–	–	1 (2,56±2,53)	–	1 (1,52±1,50)
Невідомо	–	–	–	7 (17,95±6,15)	6 (22,22±8,00)	13 (19,70±4,90)

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ з відповідною групою порівняння.

Таблиця 8.5

Результати гістологічного дослідження у жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія через 12 місяців після лікування, n (%)

Показник	Основна група			Група порівняння		
	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=122	Жінки з ПЕ, n=62	Разом, n=184	Жінки з НГЕ (в т.ч. з ПЕ), n=39	Жінки з ПЕ, n=27	Разом, n=66
УЗ-ознаки, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність)	101 (82,79±3,42)*	54 (87,10±4,26)*	155 (84,24±2,69)*	16 (41,03±7,88)	12 (44,44±9,56)	28 (42,42±6,08)
Атрофія	4 (3,28±1,61)	1 (1,61±1,60)	5 (2,72±1,20)	–	–	–
Дисхроноз	3 (2,46±1,40)	3 (4,84±2,73)	6 (3,26±1,31)	4 (10,26±4,86)	2 (7,41±5,04)	6 (9,09±3,54)
Ендометрит	2 (1,64±1,15)	1 (1,61±1,60)	3 (1,63±0,93)	–	–	–
Гіперплазія ендометрія, в т.ч. вогнищева	11 (9,02±2,59)	–	11 (5,98±1,75)	5 (12,82±5,35)	–	5 (7,58±3,26)
Поліп ендометрія	1 (0,82±0,82)	3 (4,84±2,73)	4 (2,17±1,08)	2 (5,13±3,53)	1 (3,70±3,63)	3 (4,55±2,56)
Невідомо	–	–	–	12 (30,77±7,39)	12 (44,44±9,56)	24 (36,36±5,92)

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$ з відповідною групою порівняння.

Порушення МЦ було визначено одним із найважливіших клінічних маркерів наявності ГПЕ ще на догоспітальному етапі. Зазначимо, що статистично достовірною різницею між основною групою та групою порівняння у частоті ПМЦ ще на амбулаторному етапі діагностування ГПЕ була відсутня при $p < 0,05$, що дозволило проводити наступний аналіз.

Зауважимо, що якщо через 3 місяці різниця з показниками групи порівняння була відсутня ($3,45 \pm 3,39$ %), то через 6 місяців вона була вже трьохкратною ($37,93 \pm 9,01$ %, $p = 0,01$), а через 12 місяців – двохкратною ($44,83 \pm 9,23$ %, $p = 0,02$) по відношенню до показників основної групи.

Різниця у частоті збереження ПМЦ після лікування між жінками основної групи та групи порівняння серед жінок з ПЕ була відсутня у всі контрольні періоди після лікування. В той же час серед жінок з НГЕ при відсутній різниці між показниками основної групи та групи порівняння через 3 місяці після лікування, вже через 6 та 12 місяців показник обстежених, у яких зберіглися прояви ПМЦ був у два рази менший у жінок основної групи на відміну від групи порівняння ($14,29 \pm 4,18$ проти $42,31 \pm 9,69$ %, $p = 0,01$ та $21,43 \pm 4,90$ проти $50,00 \pm 9,81$ %, $p = 0,01$ відповідно).

Якщо ж порівняти частки жінок з ПМЦ до та після лікування, то в основній групі їх частка зменшилася майже у п'ять раз (з $48,91 \pm 3,69$ до $10,33 \pm 2,24$ %, $p < 0,001$), тоді як для групи порівняння вона була лише двохкратною (з $43,94 \pm 6,11$ до $19,70 \pm 4,90$ %, $p < 0,01$).

Слід відмітити, що прояви ПМЦ в будь-якій мірі залишались після проведеного лікування у жінок основної групи з неатиповою ГПЕ, які мали скарги на ПМЦ на амбулаторному етапі у наступній кількості обстежених: у $3,33 \pm 1,89$ % випадків – через 3 місяці; у $12,22 \pm 3,45$ % – через 6 місяців та у $21,11 \pm 4,30$ % – через 12 місяців.

Ця ж тенденція показана і у основній групі серед жінок з НГЕ (з $57,38 \pm 4,48$ до $12,30 \pm 2,97$ %, $p < 0,001$), і з ПЕ (з $32,26 \pm 5,94$ до $6,45 \pm 3,12$ %, $p < 0,001$). У групі порівняння статистично достовірною різницею між показниками показана лише серед жінок з НГЕ ($66,67 \pm 7,55$ % з ПМЦ до лікування та

33,33±7,55 % після лікування при $p < 0,01$ відповідно).

Підсумовуючи викладене вище, можна зробити наступне узагальнення.

Таким чином, частоту рецидивів неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку після розробленого лікування вдалося знизити в 2,5 рази (13,04±2,48 % проти 33,33±5,80 %, $p < 0,01$), у жінок з НГЕ (в т.ч. і з поєднанням з ПЕ) це склало (15,57±3,28 % проти 41,03±7,88 %, $p < 0,01$), у обстежених з ПЕ – (8,06±3,46 проти 22,22±8,00 %, $p < 0,01$).

Аналогічна ситуація склалася і щодо терміну, через який виник рецидив захворювання – він був більший у жінок основної групи на відміну від групи порівняння (6,75±0,52 проти 4,82±0,30 місяців, $p < 0,01$). Це також особливо стосувалося жінок з НГЕ (в т.ч. і з поєднанням з ПЕ) (6,63±0,58 проти 4,88±0,36 місяців, $p = 0,01$), але тенденція до такої залежності простежувалась і у групі жінок з ПЕ (7,20±1,28 проти 4,67±0,56 місяців, $p = 0,12$).

Результати УЗД ОМТ через 3 місяці після хірургічного лікування неатипової ГПЕ демонструють, що при відсутності вагітностей у цей період у жінок основної групи, в групі порівняння було зафіксовано вже три вагітності (4,55±2,56 %, $p = 0,02$). Результати УЗД ОМТ, що відповідали фазі менструального циклу у цей період були відмічені у трьох з чотирьох жінок в основній групі, тоді як в групі порівняння – лише у кожній другій (77,72±3,07 проти 60,61±6,01 %, $p = 0,001$).

Картина УЗД ОМТ, що відповідала фазі МЦ (в т.ч. вагітність) через 6 місяців після лікування була відмічена у 83,15±2,76 % жінок основної групи, тоді як у групі порівняння таких жінок було майже в два рази менше (46,97±6,14 %, $p < 0,001$), зокрема, різниця була відмічена як і у підгрупі жінок з НГЕ (83,61±3,35 проти 35,90±7,68 %, $p < 0,0001$), і з ПЕ (82,26±4,85 проти 62,96±9,29 %, $p = 0,09$).

В той же час частка жінок з невідповідністю ультразвукової картини фазі МЦ була в два рази меншою в основній групі на відміну від групи порівняння – 16,85±2,76 проти 37,88±5,97 % при $p < 0,001$, зокрема це стосувалося жінок з групи з НГЕ (16,39±3,35 проти 43,59±7,94 %, $p < 0,001$). Саме гетерогенність

структури ендометрія під час УЗД ОМТ зустрічалась в два рази рідше ($9,78 \pm 2,19$ проти $21,21 \pm 5,03$ %, $p=0,03$), зокрема в групі жінок з НГЕ ($12,30 \pm 2,97$ проти $30,77 \pm 7,39$ %, $p=0,01$).

Відповідність гістологічних показників фазі МЦ (в т.ч. вагітність) була відмічена у $78,26 \pm 3,04$ % жінок основної групи проти $43,94 \pm 6,11$ % у групі порівняння ($p < 0,0001$), зокрема різниця була відмічена як у підгрупі жінок з НГЕ ($73,77 \pm 3,98$ проти $33,33 \pm 7,55$ %, $p < 0,0001$), так і у жінок з ПЕ ($87,10 \pm 4,26$ проти $59,26 \pm 9,46$ %, $p=0,01$). В той же час у підгрупі порівняння частіше зустрічалася НГЕ (включно з вогнищами) – $13,64 \pm 4,22$ проти $3,26 \pm 1,31$ % у жінок основної групи ($p=0,01$), зокрема.

На противагу відсутності різниці між частотою вагітностей у групах через 6 місяців, через 12 місяців після лікування результати УЗД ОМТ демонструють більшу частоту вагітностей у жінок основної групи на відміну від групи порівняння ($38,04 \pm 3,58$ проти $16,67 \pm 4,59$ %, $p < 0,01$), зокрема у групі жінок з НГЕ ($41,80 \pm 4,47$ проти $12,82 \pm 5,35$ %, $p < 0,01$).

Ефективність після лікування неатипової ГПЕ за даними УЗД ОМТ (відповідність фазі МЦ та вагітність) була відмічена для $86,41 \pm 2,53$ % жінок з основної групи на відміну від $60,61 \pm 6,01$ % жінок групи порівняння ($p < 0,001$), зокрема це стосувалося жінок з групи з НГЕ ($86,89 \pm 3,06$ проти $53,85 \pm 7,98$ %, $p < 0,001$).

Наявність невідповідності УЗ-картини фазі МЦ у сумі не відрізнялась у основній групі дослідження та групі порівняння ($13,59 \pm 2,53$ проти $19,70 \pm 4,90$ %), тоді як серед жінок з НГЕ їх було в два рази менше в основній групі, на відміну від групи порівняння ($13,11 \pm 3,06$ проти $28,21 \pm 7,21$ %, $p=0,05$).

Гістологічний контроль через 12 місяців після хірургічного лікування при аналізі груп загалом показав, що в межах показників, що відповідають фазі МЦ (в т.ч. вагітність) було $84,24 \pm 2,69$ % жінок основної групи на відміну від $42,42 \pm 6,08$ % жінок з групи порівняння ($p < 0,001$).

Ефективність лікування жінок з неатиповою ГПЕ за даними гістологічного дослідження була відмічена в обох групах жінок ($82,79 \pm 3,42$

проти $41,03 \pm 7,88$ % при НГЕ та $87,10 \pm 4,26$ проти $44,44 \pm 9,56$ % при ПЕ, $p < 0,001$).

Серед жінок основної групи, у яких до лікування були ПМЦ, через 3 міс після лікування різниця з показниками стану менструальної функції у жінок групи порівняння була відсутня: у $3,33 \pm 1,89$ % випадків у основній групі та у $3,45 \pm 3,39$ % випадків у групі порівняння.

Однак вже через 6 міс різниця з групою порівняння збільшилась утрічі ($12,22 \pm 3,45$ % проти $37,93 \pm 9,01$ %, $p = 0,01$), а через рік – вдвічі ($21,11 \pm 4,30$ % проти $44,83 \pm 9,23$ %, $p = 0,02$). Така тенденція була характерна саме для підгрупи жінок із НГЕ ($14,29 \pm 4,18$ % проти $42,31 \pm 9,69$ %, $p = 0,01$ і $21,43 \pm 4,90$ % проти $50,00 \pm 9,81$ %, $p = 0,01$ відповідно).

Якщо ж порівняти кількість жінок з ПМЦ до та після лікування, то в основній групі їх частка зменшилася майже у п'ять разів (з $48,91 \pm 3,69$ % до $10,33 \pm 2,24$ %, $p < 0,001$), тоді як для групи порівняння – у два рази (від $43,94 \pm 6,11$ % до $19,70 \pm 4,90$ %, $p < 0,01$).

Слід зазначити, що прояви ПМЦ будь-якою мірою залишались після проведеного лікування серед жінок основної групи з неатиповою ГПЕ, які мали скарги на ПМЦ на амбулаторному етапі: у $3,33 \pm 1,89$ % – через 3 місяці; у $12,22 \pm 3,45$ % – через 6 місяців і у $21,11 \pm 4,30$ % – через 12 місяців.

Впровадження розробленого алгоритму діагностичних і лікувальних заходів показало свою високу ефективність у жінок репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ, що дало змогу отримати меншу у 2,5 разів частоту рецидивів ($13,04 \pm 2,48$ % проти $33,33 \pm 5,80$ %, $p < 0,01$): у жінок з НГЕ це становило $15,57 \pm 3,28$ % проти $41,03 \pm 7,88$ % ($p < 0,01$), у обстежених з ПЕ – $8,06 \pm 3,46$ % проти $22,22 \pm 8,00$ % ($p < 0,01$). Показало свою ефективність у $84,24 \pm 2,69$ % жінок основних груп (на противагу $42,42 \pm 6,08$ % ($p < 0,001$)): у жінок з НГЕ це склало $82,79 \pm 3,42$ % проти $41,03 \pm 7,88$ % ($p < 0,001$), у обстежених з ПЕ – $87,10 \pm 4,26$ % проти $44,44 \pm 9,56$ % ($p < 0,001$).

Застосування інноваційного діагностично-лікувального алгоритму знижує шанси виникнення рецидиву як НГЕ (ВШ=0,27 при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з ПЕ (ВШ=0,30 при 95 % ДІ 0,15-0,62).

Висвітлення результатів дисертаційної роботи:

1. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;90(1):39-44.

2. Інноваційний метод лікування аномальних маткових кровотеч / Ю. П. Вдовиченко, Н. Я. Жилка, І. Б. Вовк, Н. Є. Горбань // Інформаційний лист. – К., 2014. - № 277-2014.

3. Вовк І. Б. Влагалищная гормональная рилизинг-система – современное решение насущных проблем / И. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, Н. Е. Горбань // Здоровье женщины. – 2015. - № 8 (104). – С. 42-45.

4. Оптимізація підходів до діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з цитомегаловірусною інфекцією / І. Б. Вовк, Н. Є. Горбань, Н. І. Нетреба [та ін.] // Інформаційний лист. – К., 2016. - № 80-2016.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Однією з проблем сучасної гінекології залишається ГПЕ (неатипова гіперплазія та поліпи ендометрія), що зумовлено збільшенням її частоти та складністю у визначенні тактики ведення таких жінок [84; 164-166]. Згідно статистичних даних, у структурі гінекологічних захворювань частка ГПЕ складає 15–40 % [171].

У жінок репродуктивного віку ГПЕ може бути причиною зниження фертильності і фактором ризику розвитку онкологічної патології [122; 123], показники якої не мають тенденцію до зменшення серед українських жінок. Згідно наукових даних частота малігнізації ГПЕ коливається у широких межах – 0,25–5 %, що визначається морфологічними особливостями процесу, тривалістю патологічних змін та віком жінок. Таким чином, проблема раннього виявлення НГЕ і ПЕ та їх адекватне лікування є одним з ефективних способів попередження раку ендометрія, що заслуговує на особливу увагу [235; 475].

На думку науковців, найбільшу діагностичну цінність у виявленні ГПЕ мають інвазивні методи, до яких відноситься клініко-морфологічна та імуногістохімічна оцінка біоптатів функціонального шару ендометрія [50; 84; 164; 221], однак, багато аспектів патогенезу залишаються непереконливими, що вимагає подальшого вивчення.

Точність оцінки стану ендометрія, його морфо-функціональної повноцінності визначає тактику, патогенетичне лікування та попередження рецидивів розвитку НГЕ та ПЕ у жінок репродуктивного віку. Основними завданнями діагностики ГПЕ є виявлення процесу, клінічна інтерпретація результатів гістологічного дослідження ендометрія, оцінка рецепторного профілю тканини ендометрія, значний вплив на який мають бактеріально-вірусні агенти.

Задля реалізації процесу пошуку інформації щодо актуальності ГПЕ серед жіночого населення України, на першому етапі було розглянуто ПМЦ серед жіночого населення України, як основний клінічний прояв ГПЕ та найбільш

вагому її негативну реалізацію – РТМ (2010–2017 рр.), що залишається одним з найпоширеніших онкологічних захворювань серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи і у більшості країн світу продовжує неухильно зростати [220; 434].

За даними відомчої статистики, в країні частота ПМЦ за 2010–2017 рр. склала $15,69 \pm 0,01$ ‰ серед 1000 жінок фертильного віку з десятикратною різницею між показником в областях, в т.ч. вперше зареєстровано $10,04 \pm 0,01$ ‰. РТМ був діагностований з частотою $3,88 \pm 0,01$ ‰, в т.ч. вперше зареєстровано $0,14 \pm 0,01$ ‰.

Смертність від РТМ була на рівні $7,65 \pm 0,06$ ‰ на 1000 жінок. Підвищення ризику виникнення досліджуваних патологічних станів у 2014–2017 рр. порівняно з 2010–2013 рр. в Україні та на території більшості областей (для ПМЦ відносні ризики = 1,02; 1,02–1,02, для РТМ відносні ризики = 1,04; 1,03–1,04) стало підґрунтям для пошуку в дисертаційній роботі шляхів удосконалення діагностично-лікувальних заходів з метою підвищення репродуктивного потенціалу та поліпшення показників здоров'я жінок України.

Протягом останніх 10 років значно знизився середній вік пацієток з уперше виявленим РТМ, змушуючи говорити про феномен “омолодження” цієї патології [241; 454; 482]. Обтяжливим є факт відсутності достовірного неінвазивного скринінгового методу діагностики пухлинної патології ендометрія, що був би простим у виконанні і точним. Завдання, пов'язані з розробкою нових технологій ранньої діагностики і профілактики гіперпроліферативної патології органів жіночої репродуктивної системи, набувають першочергового значення в усьому світі.

На другому етапі дослідження було порівняно показники гінекологічної захворюваності в Київській області та в Україні. Середній вік жінок у досліджуваній групі склав $31,66 \pm 0,37$ років, серед них зокрема 425 (60,11 %) жінок було віком до 34 років, а 282 (39,89 %) – 35 і старше.

Окремо проаналізовано дані щодо жінок віком 19-34 та 35-49 років. У Київській області показники порівняно із загальноукраїнськими відрізняються

підвищеними відносними ризиками виникнення сальпінгітів та РТМ. При цьому показник відносного ризику смерті від РТМ в Київській області достовірно не відрізнявся від загальноукраїнського.

Частота ПМЦ серед жінок фертильного віку мешканок Київської області склала $396,33 \pm 18,37$ ‰, що майже в 30 разів більше, ніж аналогічний показник серед усіх жінок фертильного віку в країні за даними МОЗ України. Найчастіше ПМЦ виявлялися у жінок активного репродуктивного віку – 19–34 років. У цих жінок з ПМЦ неатипова ГПЕ зустрічалась в три рази частіше порівняно з тими, хто мав нормальний менструальний цикл ($10,84 \pm 2,41$ % проти $3,09 \pm 1,08$ %, $p=0,002$). В т.ч. у таких жінок майже в три рази більше реєструвалася НГЕ ($6,63 \pm 1,93$ % проти $2,32 \pm 0,93$ %, $p=0,05$), а частота ПЕ – в чотири рази більше ($4,82 \pm 1,66$ % проти $1,16 \pm 0,66$ %, $p=0,045$).

Аналіз наукової літератури засвідчив, що проблема ПМЦ має актуальне значення не лише в нашій країні. Так, в процесі американського опитування серед 20 мільйонів відвідувань медичних закладів з приводу гінекологічних захворювань, 19,1 % випадків були пов'язані з ПМЦ, а АМК була причиною 25 % гінекологічних операцій [270].

На третьому етапі проведено клінічне обстеження жінок репродуктивного віку в умовах стаціонарного лікування, серед яких наявність неатипової ГПЕ в середньому виявлена майже у 74 % обстежених. Для визначення структури неатипової ГПЕ та показників репродуктивного здоров'я обстежено 910 жінок, серед яких у 9,78 % жінок встановлено НГЕ, у 77,47 % обстежених – ПЕ, та у 12,75 % осіб – поєднання цих патологій. Середній вік жінок з НГЕ становив $35,28 \pm 0,80$ років, з ПЕ – $35,01 \pm 0,25$ років, за поєднання НГЕ з ПЕ – $35,43 \pm 0,62$ років, ($p=0,81$).

Хронічний ендометрит виявлений у $56,50 \pm 1,87$ % жінок із ПЕ, у $38,20 \pm 5,15$ % жінок з НГЕ та у $38,80 \pm 4,52$ % обстежених, які мали поєднання НГЕ з ПЕ ($p<0,001$). У групі жінок із ПЕ хронічний запальний процес виявлявся частіше, ніж у групах обстежених, які мали ознаки НГЕ ($p<0,05$), що стало підставою для проведення подальшого поглибленого дослідження вірусно-

бактеріального навантаження ендометрія у таких жінок та вказало на одну із провідних етіологічних ролей у виникненні неатипової ГПЕ – хронічного субклінічного запального процесу, що перебігав без об'єктивних ознак.

Серед клінічних проявів порушення репродуктивного здоров'я у жінок з неатиповою ГПЕ на особливу увагу заслуговує безплідність. Так, безплідність виявлялась майже у половини жінок з неатиповою ГПЕ, а саме у $44,54 \pm 1,87$ % обстежених з ПЕ, у $40,45 \pm 5,20$ % – з НГЕ та у $48,28 \pm 4,64$ % – з поєднанням НГЕ та ПЕ, що не мало статистично значущих відмінностей за групами ($p=0,626$) і рівномірно розподілялось у всіх обстежених, навіть за результатами видового аналізу.

У літературі є окремі та розрізнені роботи про зв'язок запальних процесів ендометрія з розвитком ГПЕ [64; 401].

У нашому дослідженні проведений аналіз дозволив виділити фактори ризику розвитку неатипової ГПЕ. Установлено, що наявність хронічного ендометриту є достовірним фактором, що збільшує ризик розвитку ПЕ ($p=0,002$) в репродуктивному віці, підвищуючи шанси на виникнення ПЕ в 1,8 разів (відношення шансів=1,8 (95% довірчий інтервал 1,3–2,8)); поєднання ПЕ з фіброзом строми збільшує ризик в 3,6 разів.

Четвертим етапом дослідження було проведення проспективного всебічного клініко-лабораторного обстеження за розробленим алгоритмом 184 пацієнток репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ. Середній вік жінок основних груп становив: I групи – $34,90 \pm 0,90$ років, II групи – $33,00 \pm 0,72$ років, III групи – $33,98 \pm 0,78$ років, групи контролю – $33,84 \pm 1,48$ років, що не виявило статистично значущої відмінності у групах дослідження ($p=0,52$) і дозволило проводити співставлення даних та наступний аналіз.

У літературі є багаточисленні дані про клінічні прояви ГПЕ [69; 250; 379; 430]. Завданням нашої роботи було дати клінічну та анатомо-функціональну характеристику стану ОМТ у жінок репродуктивного віку в залежності від варіанту неатипової ГПЕ.

Порушення менструального циклу зареєстровані в кожній з обстежених груп. Найвищим цей показник був у жінок з ознаками НГЕ – в $53,33 \pm 6,44$ % випадків та у жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ – в $61,29 \pm 6,19$ % випадків.

У обстежених з ПЕ ПМЦ встановлені лише у $32,26 \pm 5,94$ % випадків, що мало статистичну відмінність на рівні значущості $p=0,004$ та може розглядатись як один із важливих клінічних маркерів наявності неатипової ГПЕ навіть на догоспітальному етапі.

Встановлено, що жінки з неатиповою ГПЕ відмічають тривалість менструації від 5 та більше 9 днів, характеризуючи її об'єм як значний у $33,33 \pm 6,09$ % випадках в групі з НГЕ, у $27,42 \pm 5,67$ % обстежених з ПЕ та у $48,39 \pm 6,35$ % осіб із поєднанням НГЕ та ПЕ.

Артифіційний аборт в анамнезі перенесла майже кожна третя жінка з неатиповою ГПЕ: $38,33 \pm 6,28$ % обстежених з НГЕ ($p=0,01$), $35,48 \pm 6,08$ % жінок з ПЕ ($p=0,02$) та $29,03 \pm 5,76$ % осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p=0,07$) порівняно з $8,00 \pm 5,43$ % у контрольній групі.

Слід зазначити, що при загальному гінекологічному огляді не було встановлено спеціальних патогномонічних ознак, характерних для жінок з неатиповою ГПЕ, але це обстеження дає можливість оцінки місцевої ситуації, визначення супутньої гінекологічної патології, формування подальших рекомендацій для уточнення стану порожнини матки.

Ультразвукове дослідження ОМТ виявило збільшення розмірів тіла матки у більшості жінок з неатиповою ГПЕ – у $68,5$ % осіб, але при цьому середні показники розмірів не мали достовірної різниці між групами, відрізняючись лише від аналогічних значень у здорових жінок ($p < 0,05$).

Достовірним ультразвуковим критерієм наявності неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку було потовщення передньо-заднього розміру листків ендометрія, яке в середньому становило $14,5 \pm 4,1$ мм, в динаміці МЦ: на 5–7 день у жінок з НГЕ – $8,43 \pm 1,6$ мм, у осіб з ПЕ – $8,0 \pm 1,8$ мм, у обстежених з поєднанням НГЕ та ПЕ – $9,0 \pm 1,4$ мм проти $5,78 \pm 1,5$ мм у здорових жінок, при $p < 0,05$; на 23 день у жінок з НГЕ – $15,1 \pm 3,2$ мм, у обстежених з ПЕ – $14,8 \pm 1,70$

мм, у жінок з поєднанням НГЕ та ПЕ – $16,2 \pm 1,2$ мм, склавши в контрольній групі $9,7 \pm 3,9$ мм ($p < 0,05$). Отримані результати узгоджуються з даними світової літератури [120; 384; 407; 426].

Виражений поліморфізм ультразвукових ознак є важливим діагностичним критерієм у більшості жінок з неатиповою ГПЕ – у $77,72 \pm 3,07$ %, що при розподілі за групами виявило характерні відмінності

Підвищена ехогеність тканини ендометрія була виявлена у: $80,00 \pm 5,16$ % жінок в групі з НГЕ, у $69,35 \pm 5,85$ % обстежених з ПЕ, та у $88,71 \pm 4,02$ % осіб при поєднанні НГЕ з ПЕ ($p = 0,03$).

Неоднорідна структура з множинними дрібними гіпо- або анехогенними включеннями розміром до 1,5 мм, іноді з ефектом акустичного підсилення верифікована у $76,67 \pm 5,46$ % жінок з НГЕ, у $51,6 \pm 6,35$ % обстежених з ПЕ та у $80,6 \pm 5,02$ % осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ ($p < 0,001$).

Деформація місця дотику переднього та заднього листків ендометрія найбільш часто була виявлена у $87,10 \pm 4,26$ % обстежених з ПЕ та у $64,52 \pm 6,08$ % жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ на відміну від $23,33 \pm 5,46$ % пацієнток з НГЕ ($p < 0,001$).

Згідно даних літератури у жінок з ГПЕ спостерігається формування патологічного мікробіоценозу репродуктивного тракту зі зміною співвідношення облигатної та факультативної частин резидентної мікробіоти [41; 94; 247; 468]. Ці зміни, які проявляються активною проліферацією анаеробної або аеробної потенційно патогенної мікрофлори, найчастіше трактуються як дисбіоз статевих шляхів. Склад багатокomпонентних мікробних асоціацій, що контамінують генітальний тракт у жінок з ГПЕ, вивчено недостатньо.

У дисертаційному дослідженні завданням було уточнення змін мікробіому репродуктивної системи при різних варіантах неатипової ГПЕ.

Результати мікробіологічних досліджень статевих шляхів таких жінок встановили наявність асоціативних форм бактеріальної контамінації, які проявлялись різними варіантами патології мікробіоценозу переважно як стан

анаеробного вагінозу у жінок з ПЕ у $20,97 \pm 5,17$ % випадків, що статистично було достовірно менше, ніж у жінок з НГЕ та поєднанням цих патологій, анаеробний вагіноз був верифікований майже у кожній другій жінки ($58,33 \pm 6,36$ % та $46,77 \pm 6,34$ % при $p < 0,001$ та $p < 0,01$, відповідно).

Водночас найменша частота аеробного вагініту, викликаного проліферацією умовно-патогенної аеробної мікрофлори, відмічалася у жінок з НГЕ – у $23,33 \pm 5,46$ % випадків, що статистично відрізнялося від такої у обстежених з ПЕ – $51,61 \pm 6,35$ % жінок ($p = 0,002$) та у осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ: $40,32 \pm 6,23$ % ($p = 0,07$).

Найменша частота кандидозу була зафіксована серед осіб з поєднанням НГЕ з ПЕ: у $12,90 \pm 4,26$ % жінок на відміну від групи обстежених з ПЕ, де він був виявлений майже у кожній третій жінки – у $27,42 \pm 5,67$ %, ($p = 0,07$). Серед осіб з НГЕ кандидоз діагностований у $18,33 \pm 5,00$ % випадків, що статистично не відрізнялося від двох інших груп дослідження.

Збудники ППСШ та *Gardnerella vaginalis* виявлені з однаковою частотою у всіх групах жінок з неатиповою ГПЕ (при підрахунку по групах в цілому): *Mycoplasma hominis* – $25,54 \pm 3,22$ %, *Chlamydia trachomatis* – $26,09 \pm 3,24$ %, *Ureaplasma urealyticum* – $30,98 \pm 3,41$ %, *Gardnerella vaginalis* – $37,50 \pm 3,57$ %.

Результати бактеріологічних досліджень матеріалу з порожнини матки у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ виявили наявність різної мікрофлори у всіх обстежених.

У групі жінок з НГЕ у посівах з порожнини матки найчастіше виявлялися анаеробні мікроорганізми, зокрема – *Bacteroides spp.* ($30,00 \pm 5,92$ %); аероби представлені *E. coli* ($21,67 \pm 5,32$ %) та *Str. faecalis* ($20,00 \pm 5,16$ %).

У групі обстежених з ПЕ спектр та частота виділених мікроорганізмів з порожнини матки були більшими, ніж у жінок з НГЕ. Мікробіоценоз у жінок цієї групи був представлений *Bacteroides spp.* ($38,71 \pm 6,19$ %), *Fusobacterium spp.* ($25,81 \pm 5,56$ %), *Peptostreptococcus spp.* ($24,19 \pm 5,44$ %), *Veillonella spp.* та *Eubacterium spp.* (по $22,58 \pm 5,31$ %). Серед аеробів високою була частота

висівання *St. epidermidis* ($25,81 \pm 5,56$ %), *St. epidermidis* (gem^+) та *E. coli* (по $22,58 \pm 5,31$ %), *Str. faecalis* ($20,97 \pm 5,17$ %).

У жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ у посівах з порожнини матки найчастіше виділялися *Bacteroides spp.* ($33,87 \pm 6,01$ %), *E. coli* ($30,65 \pm 5,85$ %) та *Str. faecalis* ($24,19 \pm 5,44$ %), що було схоже на результати, отримані у жінок, які мали лише НГЕ. Проте, досить високою була частота виявлення *Fusobacterium spp.* ($24,19 \pm 5,44$ %), *St. epidermidis* та *Str. agalactiae* (по $22,58 \pm 5,31$ %), *St. aureus*, *Veillonella spp.* та *Eubacterium spp.* (по $20,97 \pm 5,17$ %), що було характерним для обстежених з ПЕ.

Дослідженнями останніх років встановлено, що біотопи відкритих порожнин людини взаємопов'язані між собою [77; 104; 117; 421]. Актуальним залишається одночасне дослідження мікроекологічних характеристик мікробіоти слизових оболонок різних біотопів (урогенітального і кишкового) у жінок репродуктивного віку при неатиповій ГПЕ, що дозволить максимально ефективно корегувати лікування таких осіб.

За результатами вивчення таксономічного складу мікрофлори порожнини матки та видового спектру бактерій кишечника встановлено, що серед жінок з НГЕ збіг таксономічної характеристики мікрофлори, висіяної з вмісту кишечника та порожнини матки, зареєстрований в $36,67 \pm 6,22$ % випадків, серед жінок з ПЕ – у $48,39 \pm 6,35$ % випадків, обстежених з поєднанням НГЕ з ПЕ – в $45,16 \pm 6,32$ % випадків.

У всіх групах обстежених домінуючими представниками мікрофлори, що одночасно виділені з порожнини матки та вмісту кишечника були аеробні грампозитивні коки (*St. epidermidis*, *Str. faecalis*), а також ентеробактерії (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). Також встановлено збіг таксономічного складу анаеробної мікрофлори, виділеної з порожнини матки та вмісту кишечника.

Найчастіше одночасно з обох біотопів висівались *Bacteroides spp.* та *Peptostreptococcus spp.* Найбільш виражені дисбіотичні порушення спостерігалися у статевих шляхах і вмісту кишечника жінок з ПЕ, де реєструвалося порушення співвідношення між анаеробним та аеробним

компонентом мікробіоценозу з суттєвим переважанням аеробної умовно-патогенної мікрофлори.

Проведений аналіз виявив, що у обстежених жінок з наявністю НГЕ простежувався сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками засівання статевих шляхів та порожнини матки коковою флорою (*St. epidermidis* ($r=0,801$); *St. aureus* ($r=0,754$); *Str. agalactiae* ($r=0,928$); *Str. faecalis* ($r=0,904$)), кишковою паличкою ($r=0,905$), анаеробами (*Peptococcus spp.* ($r=0,806$); *Fusobacterium spp.* ($r=0,736$); *Veillonella spp.* ($r=0,715$)).

В групі жінок з ПЕ відмічено сильний позитивний кореляційний зв'язок між показниками засівання статевих шляхів та порожнини матки коковою флорою (*St. epidermidis* ($r=1$); *St. aureus* ($r=0,859$)), кишковою паличкою ($r=0,736$), ентеробактером ($r=0,819$) та анаеробами (*Peptococcus spp.* ($r=0,924$); *Peptostreptococcus spp.* ($r=0,763$); *Veillonella spp.* ($r=0,836$); *Prevotella spp.* ($r=0,992$); *Eubacterium spp.* ($r=0,994$)), відповідно.

Результати порівняння вмісту мікрофлори порожнини матки та мікробіоти кишечника свідчать про можливість впливу дисбіотичних змін у кишечнику на формування порушень мікроекології статевого тракту жінок, у зв'язку з цим доцільним є дослідження мікроекологічних характеристик різних біотопів організму осіб з неатиповою ГПЕ.

Згідно даних літератури останніми роками збільшується кількість досліджень, які вивчають роль вірусів герпесу та ЦМВ в розвитку ГПЕ та онкотрансформації тканин [214; 273; 383]. Проте, існують лише поодинокі роботи, у яких проведено аналіз мікрофлори статевих шляхів і морфофункціонального стану ендометрія. Так, у роботі [34] показано, що найчастішими інфекційними агентами у разі ХЕ є віруси родини герпесів, які у сукупності з бактеріальною флорою зумовлюють хронізацію запального процесу в ендометрії. У дослідженні [93] у жінок з морфологічними ознаками ХЕ відзначено наявність вірусної інфекції у 62,5 % випадків, а вогнищевої гіперплазії ендометрія – у 50 %.

Вірусологічні дослідження у нашій роботі виявили інфікування тканин ендометрія у жінок з неатиповою ГПЕ антигенами ЦМВ, що відображає значну етіологічну роль саме цього вірусного агента. Найбільша частота виявлення антигенів ЦМВ в тканині ендометрія визначалась в групі жінок із ПЕ – у $54,84 \pm 6,32$ % випадків, у $38,33 \pm 6,28$ % обстежених при НГЕ та у $45,16 \pm 6,32$ % осіб при поєднанні цих патологій.

Розподіл виявлення антигенів ВПГ-2 в тканині ендометрія визначався у значно меншій кількості жінок, але був аналогічний такому як при інфікуванні ЦМВ. Найбільша частота виявлення антигенів ВПГ-2 була відмічена серед жінок з ПЕ – у $22,58 \pm 5,31$ % обстежених, при поєднанні НГЕ з ПЕ антигени ВПГ-2 виявлялись у $19,35 \pm 5,02$ % випадків, в групі з НГЕ – у $8,33 \pm 3,57$ % жінок відповідно.

У вагінальному епітелії жінок з неатиповою ГПЕ майже вдвічі частіше діагностувався ВПГ-2, ніж ВПГ-1 ($60,33 \pm 3,61$ % проти $35,33 \pm 3,52$ %, $p < 0,0001$). Найчастіше наявність антигенів ВПГ-1 та ВПГ-2 виявлена серед жінок з ПЕ ($56,45 \pm 6,30$ % та $69,35 \pm 5,85$ %, відповідно). У жінок з поєднанням НГЕ з ПЕ антигени ВПГ-2 у вагінальному вмісті зустрічались з частотою $64,52 \pm 6,08$ % проти $46,67 \pm 6,44$ % у жінок, які мали лише НГЕ ($p = 0,07$).

Встановлено, що у жінок із неатиповою ГПЕ, у яких виявлено інфікування тканини ендометрія антигенами ЦМВ, рівні концентрацій специфічних антитіл до ЦМВ в сироватці крові (IgG-АТ) були позитивними та складала 26 (21–28) ум. од. у разі НГЕ, 22,5 (17–28,5) ум. од. за наявності поєднання НГЕ з ПЕ та 19,5 (11–31) ум. од. при ПЕ, що було достовірно вищим порівняно із рівнями концентрацій аналогічного імуноглобуліну до ЦМВ в сироватці крові жінок, у яких антигени ЦМВ в ендометрії не визначались (IgG-АТ при цьому складала 11,0 (9,75–12,25) ум. од. у разі НГЕ, 12 (11–14) ум. од. за наявності поєднання НГЕ з ПЕ та 9 (6–17) ум. од. при ПЕ).

Аналогічний вірусологічний аналіз, проведений у жінок з неатиповою ГПЕ щодо ВПГ-2 в сироватці крові та наявності ВПГ-2 в гіперпроліферативно зміненій ендометріальній тканині, також встановив позитивні рівні

концентрацій IgG-АТ: при поєднанні НГЕ з ПЕ – 22,5 (19–26) ум. од., у разі ПЕ – 20 (11–23) ум. од., за НГЕ – 16 (11–16,5) ум. од., що відрізнялося від результатів у жінок, де антигени ВПГ-2 не були визначені в ендометрії.

За отриманими даними клінічно значущі рівні специфічних антитіл (вище 12 ум од.) до ЦМВ чи ВПГ-2, виявлені в сироватці крові, можуть слугувати індикатором присутності відповідного вірусу в тканині ендометрія жінки за її гіперпроліферативних змін та припустити значущий внесок саме вірусної персистенції у розвиток хронічного запалення ендометрія та бути маркерами локального вірусного ураження.

На підставі результатів засівання тканини ендометрія вірусними агентами встановлено важливий факт, що на тлі будь-якої неатипової ГПЕ майже у половини обстежених жінок ($46,20 \pm 3,68$ %) визначалась наявність ЦМВ, а у кожної шостої ($16,85 \pm 2,76$ %) – ВПГ-2 в локусі – ендометрії.

Сучасним індикатором наявності ХЕ є маркер запалення CD-138. Згідно отриманих нами даними морфологічного дослідження ознаки ХЕ (виявлення CD-138) встановлені: за наявності ПЕ від $80,00 \pm 17,89$ % у обстежених з мікрополіпозом ендометрія до $25,0 \pm 15,31$ % у жінок з фіброзними ПЕ, при залозисто-кістозних ПЕ – у $45,45 \pm 10,62$ % випадків, залозисто-фіброзних ПЕ – у $37,04 \pm 9,29$ % жінок; у разі поєднання ПЕ з НГЕ від $80,00 \pm 17,89$ % у осіб з мікрополіпозом ендометрія до $37,5 \pm 17,12$ % у разі верифікації фіброзних ПЕ на тлі НГЕ, при залозисто-кістозних ПЕ на тлі НГЕ – у $63,64 \pm 10,26$ % випадків та залозисто-фіброзних ПЕ на тлі НГЕ – у $44,44 \pm 9,56$ % жінок; у разі НГЕ хронічний ендометрит верифіковано у $20,59 \pm 6,93$ % обстежених із залозистою формою, у $45,83 \pm 10,17$ % жінок із залозисто-кістозною.

У сучасній науковій літературі зустрічається ряд публікацій щодо вивчення експресії рецепторів ендометрія до статевих стероїдних гормонів при ГПЕ [308; 348]. Проте, такі дослідження за наявності або відсутності ознак ХЕ при різних варіантах ГПЕ не проводилися.

У нашій роботі шляхом імуногістохімічного дослідження встановлено, що за наявності ПЕ позитивна експресія ER була найбільш виразною у разі

залозисто-кістозних ПЕ без ознак ХЕ – у $75,00 \pm 15,31$ % випадках, визначаючись в епітелії як стромі, так і залози (при ХЕ – у $25,00 \pm 15,31$ % обстежених, переважно залозисто); при залозисто-фіброзних ПЕ без ознак ХЕ – у $33,33 \pm 12,17$ % жінок, переважно в епітелії залоз (у решти жінок із негативними або поодинокими ділянками слабопозитивної експресії ЕР у половини виявлені ознаки ХЕ); у разі фіброзних ПЕ експресія ЕР була маловиразною у всіх випадках.

Аналіз експресії ПР в ПЕ виявив зміни, подібні до таких, як при дослідженні експресії ЕР. Так, позитивна експресія за залозисто-кістозних ПЕ без ознак ХЕ склала $37,5 \pm 17,12$ % випадків, зміни виявлялись як у стромальному, так і залозистому компонентах; у разі залозисто-фіброзних ПЕ – у $20,00 \pm 10,33$ % жінок, мозаїчно; у разі фіброзних ПЕ експресія ПР була маловиразною в обох компонентах.

Дослідження експресії АР в ПЕ мало наступні характеристики: позитивна експресія при залозисто-кістозних ПЕ склала $50,00 \pm 15,76$ % випадків, визначаючись переважно стромально; у разі залозисто-фіброзних ПЕ – у $13,30 \pm 8,78$ % жінок, поодинокі, стромально; у разі фіброзних ПЕ, експресія АР була відсутня в залозистому компоненті із поодинокію незначною експресією стромально.

Проведений аналіз показників експресії стероїдних гормонів у тканинах ПЕ у жінок репродуктивного віку показав, що позитивною для ЕР вона була у більшості випадків з ПЕ залозисто-кістозної будови (75 %), як в залозах, так і в стромі, поступово знижуючись до поодинокіх ділянок слабопозитивної експресії у випадках фіброзних ПЕ. Для ПР визначені знижені показники експресії у пацієнок з ПЕ будь-якої гістологічної будови – від 38 % у жінок із залозисто-кістозними будовою до майже повної відсутності за фіброзних ПЕ. Позитивні рівні експресії АР виявлені у жінок із залозистою будовою ПЕ: у половини пацієнок із залозисто-кістозними ПЕ та у 13,3 % обстежених із залозисто-фіброзними ПЕ. Мікрополіпоз ендометрія без ознак НГЕ зустрічався доволі рідко, характеризуючись збереженням невиразної рецептивності

тканини до основних стероїдних гормонів, що, можливо, пояснює дану патологію з позицій локальної гіперпроліферації ендометрія без порушення її гормональної чутливості.

Проведені імуногістохімічні дослідження експресії ендометріальних рецепторів до стероїдних гормонів в тканинах ПЕ на тлі НГЕ дозволили встановити певні особливості, які проявлялися у позитивній експресії ER у разі наявності залозисто-кістозних ПЕ і склала $50,00 \pm 13,36$ % випадків в епітелії залоз, визначались зміни в стромі у $28,57 \pm 12,07$ % випадків, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав позитивну експресію ER у $85,71 \pm 9,35$ % випадків (в залозистому епітелії) та у $71,43 \pm 12,07$ % випадків (стромально).

За наявності залозисто-фіброзних ПЕ в епітелії їх залоз експресія ER склала $33,33 \pm 13,61$ % випадків, та була визначена стромально у $25,0 \pm 12,50$ % випадків, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав позитивну експресію ER у $75,0 \pm 12,50$ % випадків (в залозистому епітелії) та у $66,67 \pm 13,61$ % випадків (у стромі).

У разі наявності фіброзних ПЕ експресія ER була лише слабопозитивною, в стромі та в залозистому епітелії визначалась у $33,33 \pm 27,22$ % спостережень, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав позитивну експресію у $66,67 \pm 27,22$ % випадків виразнішу в залозистому компоненті, що відрізнялось локальною мозаїчністю у ділянках фіброзованої стромі. Слабопозитивна експресія ER у випадках мікрополіпозу як в стромі, так і в залозистому епітелії визначалась в $25,00 \pm 21,65$ % випадків.

Вищевикладені дані вказують на те, що за наявності різних за будовою ПЕ, рецептивність оточуючого його гіперпластично зміненого ендометрія має доволі сталі високі показники експресії ER як в залозистому, так і в стромальному компонентах, визначаючись зниженою експресією в тканині самих ПЕ.

Результати імуногістохімічного дослідження експресії PR в тканинах ПЕ на тлі НГЕ визначили характерні риси. Позитивна експресія PR у разі залозисто-кістозних ПЕ склала $28,57 \pm 12,07$ % випадків в епітелії залоз,

визначаючись стромально у $21,43 \pm 10,97$ % випадків, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав позитивну експресію ПР у $42,86 \pm 13,23$ % випадків (в залозистому епітелії) та у $35,71 \pm 12,81$ % випадків (в стромі).

За наявності залозисто-фіброзних ПЕ в епітелії їх залоз експресія ПР склала $25,0 \pm 12,50$ % випадків, визначаючись стромально у $16,67 \pm 10,76$ % випадків, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав позитивну експресію ПР у $25,0 \pm 12,50$ % випадків (в залозистому епітелії) та у $33,33 \pm 13,61$ % випадків (у стромі).

У разі наявності фіброзних ПЕ експресія ПР була слабопозитивною, лише в стромі у $33,33 \pm 27,22$ % спостережень, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав виражену експресію в залозистому епітелії також у $33,33 \pm 27,22$ % випадків; встановлена лише слабопозитивна експресія ПР в стромальному компоненті при мікрополіпозі – у $25,00 \pm 21,65$ % обстежених із вираженим мозаїцизмом, в ділянках НГЕ при цьому показники були позитивні у $25,00 \pm 21,65$ % випадків в епітелії залоз та у $50,00 \pm 25,00$ % випадків в епітелії строми.

В результаті цих досліджень можна стверджувати, що експресія ПР мала картину, аналогічну до показників ЕР, маючи знижені цифри в тканинах ПЕ, що виникли на тлі НГЕ та мали виразнішу експресію в гіперпластично змінений тканині.

Аналіз експресії АР в тканинах ПЕ на тлі НГЕ визначив наступне: їх позитивна експресія виявлена у разі залозисто-кістозних ПЕ в епітелії залоз у $14,29 \pm 9,35$ % випадків, стромально визначаючись у $21,43 \pm 10,97$ % випадків, в гіперплазованому ендометрії таких жінок позитивна експресія АР в епітелії залоз визначена у $28,57 \pm 12,07$ % випадків та в епітелії строми у $35,71 \pm 12,81$ % випадків.

За наявності залозисто-фіброзних ПЕ в епітелії їх залоз позитивна експресія АР склала лише $16,67 \pm 10,76$ % випадків, визначаючись стромально у $25,00 \pm 12,50$ % випадків, гіперпластично змінений ендометрій при цьому мав

позитивну експресію AP у $25,0 \pm 12,50$ % випадків (в залозистому епітелії) та у $33,33 \pm 13,61$ % випадків (в стромі).

У разі фіброзних ПЕ та мікрополіпозу експресія AP не визначалась в їх тканині на рівні позитивних значень, в той час як гіперплазована ендометріальна тканина мала позитивні значення показника у $33,33 \pm 27,22$ % випадків як в епітелії залози, так і стромі для ПЕ та тільки стромально для мікрополіпозу.

Характерною особливістю експресії AP в тканинах ПЕ при поєднанні з НГЕ була знижена експресія як в залозистому, так і стромальному компонентах на тлі дещо виразнішої експресії в структурах зміненого ендометрія.

Оцінку рівня ендометріальних рецепторів до стероїдних гормонів у жінок репродуктивного віку з НГЕ здійснено у роботі [122] та у дослідженні [174], проте автори не враховували наявності чи відсутності ХЕ.

У нашій роботі імуногістохімічне дослідження експресії ендометріальних рецепторів до стероїдних гормонів у разі НГЕ виявило певні особливості як в стромальному, так і в залозистому компонентах, які варіювали в залежності від відсутності або наявності ознак ХЕ [34].

Позитивна експресія EP в ядрах клітин епітелію як стромі так і залоз у разі НГЕ на тлі ХЕ склала $94,74 \pm 5,12$ % випадків (і була нерівномірною, із ознаками гетерогенності та мозаїцизму). У жінок без наявності ХЕ ці показники склали: $97,56 \pm 2,41$ % випадків в епітелії залоз та в стромі визначавшись у $100,00$ % пацієток із однорідною експресією.

Позитивна експресія PR в ендометрії у жінок з НГЕ без ознак ХЕ визначалась стромально у $56,10 \pm 7,75$ % випадків, залозисто – у $75,61 \pm 6,71$ % досліджень, за наявності ознак ХЕ ці показники склали $42,11 \pm 11,33$ % випадків стромально та $73,68 \pm 10,10$ % спостережень в епітелії залоз.

Позитивна експресія AP в ендометрії у жінок з НГЕ без ознак ХЕ була визначена стромально на рівні $41,46 \pm 7,69$ % випадків, залозисто – у $46,34 \pm 7,79$ % випадків, в той час як за ознак ХЕ ці показники стромально склали $15,79 \pm 8,37$ % випадків при цьому експресія була нерівномірною,

мозаїчною та цитоплазматичною, залозисто було визначено у $26,32 \pm 10,10$ % жінок цитоплазматично, мембранно із наявністю ядерець без хроматину.

При визначенні ролі рецепторного статусу в генезі та ідентифікації НГЕ у жінок репродуктивного віку була встановлена гіперекспресія ER на фоні зниження рівня експресії PR порівняно з групою контролю. Ці односпрямовані зміни виявили у більшості жінок, але, більш глибоко виражені у випадках, де гіперпроліферативні зміни поєднані з ознаками ХЕ. У жінок із неатиповою ГПЕ на тлі запального процесу часто виявляється гетерогенна та мозаїчна експресія рецепторів до статевих стероїдних гормонів, це може бути обумовлено тривалою персистенцією запального агента в порожнині матки та дією його ендотоксинів.

Проведені імуногістохімічні дослідження рецептивності гіперпластично зміненої ендометріальної тканини та ПЕ показали різний стан чутливості рецепторів, що є необхідним для персоніфікованих підходів до лікування таких жінок.

Призначення гормональної терапії не завжди буде доцільним, оскільки у половини з них відсутня чутливість тканини ПЕ до гормонального впливу, тому без морфологічного дослідження тактика призначення гормонотерапії для їх лікування може мати лише частковий ефект і в ряді випадків є недоцільною. У зв'язку з цим терапією першого вибору ПЕ, незалежно від їх морфологічної будови, є і залишається хірургічне лікування із наступною обов'язковою антибактеріальною терапією.

У разі морфологічної верифікації ПЕ із залозистою будовою при збереженій чутливості рецепторів до стероїдних гормонів з метою профілактики рецидивів показано призначення гормональної терапії в післяопераційному періоді. У випадках фіброзних ПЕ на тлі гіперплазованого ендометрія такі жінки також потребують призначення гормональної терапії після видалення поліпу з метою лікування НГЕ.

Результати імуногістохімічного дослідження експресії AR у тканинах ПЕ встановили незначну їх рецептивність, яка визначається до 25,0 % випадків, що

свідчить про незначну чутливість ПЕ до андрогенного впливу, в зв'язку з чим застосування андрогенів не є і не може бути прийнятним для гормонального лікування ПЕ у жінок репродуктивного віку. У разі потреби препаратом вибору з найменшим андрогеновим впливом можуть бути прогестини.

Проведені дослідження дозволили встановити роль рецептивності АР у жінок репродуктивного віку з НГЕ. Виявлено односпрямовану появу експресії АР як в епітелії залозистого, так і стромального компонентів гіперплазованого ендометрія у таких жінок. Підвищення показників у жінок з НГЕ без ХЕ, за наявності експресії в усіх компонентах клітин, може вказувати на патогенетичну роль системних порушень стероїдного гомеостазу у таких пацієнток та бути маркером їх можливого рецидивування.

У жінок з НГЕ було досліджено специфічний маркер ЦОГ-2, експресія якого мала характерні особливості: за наявності ознак ХЕ цей маркер був виявлений у переважній більшості обстежених як в стромальному (в $63,16 \pm 11,07$ % випадків), так і в залозистому (в $57,89 \pm 11,33$ % випадків) компонентах, тоді як в групі жінок з НГЕ без ознак ХЕ ЦОГ-2 в більшості випадків експресувався в епітелії залозистих елементів – в $65,86 \pm 7,41$ % випадків, а стромально цей показник складав $9,76 \pm 4,63$ % випадків.

У роботі С. М. Корнієнко (2017) продемонстровано експресію ЦОГ-2 при ГПЕ і ХЕ, проте не досліджено особливості цього показника в залежності від фази менструального циклу та гістологічних варіантів ПЕ [99].

У нашому дослідженні ступінь експресії ЦОГ-2 виражалася у більш високих рівнях в залозах залозисто-кістозних ПЕ на фоні НГЕ, що проявлялося найчастіше у секреторну фазу МЦ, його експресія виявилася схожою з показниками експресії клітинами гіперплазованого ендометрія.

Негативна експресія ЦОГ-2 мала місце у переважній більшості жінок у разі залозисто-фіброзних ПЕ та мікрополіпозу (у $92,59 \pm 5,04$ % та $80,00 \pm 17,89$ % випадків, відповідно) незалежно від наявності ознак запального процесу. У дослідженні Е. Kasar et al. (2016) не відзначено різниці в експресії ЦОГ-2 у разі

ПЕ у порівнянні з нормальним ендометрієм, проте автори не враховували наявність чи відсутність ознак ХЕ та гістологічної будови ПЕ [329].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами систематичного огляду А. К. Pereira та співавт. (2015), яке демонструє підвищення експресії ЦОГ-2 при ПЕ, однак дослідження включало жінок у постменопаузі [407]. Результати виявлення особливостей експресії ЦОГ-2 у жінок репродуктивного віку з неатиповою ГПЕ мають важливе клінічне значення, оскільки дозволяють розкрити нові патогенетичні ланки в лікуванні таких пацієнток.

На сучасному етапі вивчення персоніфікованого прогнозу перебігу захворювання у жінок з неатиповою ГПЕ набуває все більшого значення, потребує наукового підґрунтя для вибору раціонального та диференційованого плану лікування, а також розуміння подальшого ефективного амбулаторного спостереження.

Результати засвідчили, що патогенез неатипової ГПЕ у жінок репродуктивного віку є надзвичайно складним та багатofакторним процесом, що спонукає до продовження вивчення проблеми та деяких уточнень. Являючи собою патологічне замкнуте коло, дана патологія може мати індивідуальні особливості, порушувати як репродуктивну, так і менструальну функцію, перебігати на фоні бактеріально-вірусної контамінації статевих шляхів і порожнини матки та значно змінювати нормальну роботу ендометріальних рецепторів.

Вищенаведені особливості обґрунтовують необхідність впровадження в клінічну практику етіопатогенетичного індивідуалізованого алгоритму вирішення клінічних завдань у кожному конкретному випадку, застосовуючи широкий спектр діагностично-лікувальних заходів, спрямованих як на ерадикацію збудників та ознак хронічного запального процесу, на корекцію гормонального профілю, так і на збереження та відновлення репродуктивного здоров'я.

Оцінка ефективності застосування комплексної патогенетично обґрунтованої терапії серед 184 жінок основних груп репродуктивного віку з

неатиповою ГПЕ була проведена порівняно з групою 66 жінок репродуктивного віку, які отримували лікування неатипової ГПЕ без урахування результатів імуногістохімічного дослідження (аналіз експресії EP, PR, AP, CD-138, ЦОГ-2) та аналізу вірусно-бактеріального навантаження ендометрія (група порівняння).

Тривалість ремісії неатипової ГПЕ в основній групі обстежених в середньому складала $6,75 \pm 0,52$ місяця, в той час як у жінок групи порівняння – $4,82 \pm 0,30$ місяця ($p < 0,01$).

Щодо проявів ПМЦ, слід зазначити, що вони в будь-якій мірі залишались після проведеного лікування серед жінок основної групи з неатиповою ГПЕ, які мали скарги на ПМЦ на амбулаторному етапі.

Через 3 місяці після лікування різниця з показниками стану менструальної функції у жінок групи порівняння була відсутня: у $3,33 \pm 1,89$ % випадків у основній групі та у $3,45 \pm 3,39$ % випадків у групі порівняння. Але вже через 6 місяців різниця з групою порівняння збільшилась в три рази ($12,22 \pm 3,45$ % проти $37,93 \pm 9,01$ %, $p = 0,01$), а через рік – в два ($21,11 \pm 4,30$ % проти $44,83 \pm 9,23$ %, $p = 0,02$). Така тенденція була характерна саме для підгрупи жінок з НГЕ ($14,29 \pm 4,18$ % проти $42,31 \pm 9,69$ %, $p = 0,01$ та $21,43 \pm 4,90$ % проти $50,00 \pm 9,81$ %, $p = 0,01$ відповідно).

Якщо ж порівняти кількість жінок з ПМЦ до та після лікування, то в основній групі їх частка зменшилася майже у п'ять разів (з $48,91 \pm 3,69$ % до $10,33 \pm 2,24$ %, $p < 0,001$), тоді як для групи порівняння – у два рази (з $43,94 \pm 6,11$ % до $19,70 \pm 4,90$ %, $p < 0,01$).

Впровадження розробленого алгоритму діагностичних і лікувальних заходів показав свою високу ефективність у жінок репродуктивного віку із неатиповою ГПЕ, що дало змогу отримати меншу у 2,5 разів частоту рецидивів ($13,04 \pm 2,48$ % проти $33,33 \pm 5,80$ %, $p < 0,01$): у жінок з НГЕ це склало $15,57 \pm 3,28$ % проти $41,03 \pm 7,88$ % ($p < 0,01$), у обстежених з ПЕ – $8,06 \pm 3,46$ % проти $22,22 \pm 8,00$ % ($p < 0,01$) та виявило свою ефективність у $84,24 \pm 2,69$ % (на противагу $42,42 \pm 6,08$ % ($p < 0,001$): у жінок з НГЕ це склало $82,79 \pm 3,42$ % проти

41,03±7,88 % ($p<0,001$), у обстежених з ПЕ – 87,10±4,26 % проти 44,44±9,56 % ($p<0,001$).

Проведене фундаментальне дослідження дозволило розкрити нові ланки патогенезу неатипової ГПЕ та дати чіткі практичні інструменти щодо збереження й відновлення репродуктивного здоров'я жінок репродуктивного віку шляхом обґрунтування, розробки й впровадження комплексного персоніфікованого діагностично-лікувального алгоритму, в основу якого лягли сучасні наукові дослідження ролі бактеріально-вірусного інфікування, стану рецепторного профілю та імуногістохімічних характеристик ендометрія.

ВИСНОВКИ

1. Частота неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія (гіперплазія та поліпи) у жінок репродуктивного віку, за даними наукової літератури, в структурі гінекологічної патології сягає 40 % й характеризується високою частотою рецидивів (до 65 %) і ризиками малігнізації (до 29 %). У контексті вищевикладеного вивчення патогенетичних механізмів виникнення та рецидивування гіперпроліферативної патології ендометрія дає можливість удосконалити патогенетично обґрунтовану тактику ведення цієї категорії жінок та покращити показники їх репродуктивного здоров'я.

2. За даними статистики встановлено, що частота порушень менструального циклу серед жіночого населення України фертильного віку складає $15,96 \pm 0,01$ ‰, відповідно, а частота раку тіла матки у дорослих жінок зафіксована на рівні $3,88 \pm 0,01$ ‰. Ретроспективний аналіз гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку – мешканок Київської області показав, що неатипова гіперпроліферативна патологія жіночих статевих органів зустрічалась у кожної другої жінки (49,1 %), частота порушень менструального циклу становила 396,3 ‰, неатипова гіперплазія ендометрія – 6,6 % та поліпи ендометрія – 4,8 %, що стало підґрунтям для пошуку шляхів удосконалення діагностично-лікувальних заходів для підвищення репродуктивного потенціалу та поліпшення показників здоров'я жінок України.

3. За результатами ретроспективного дослідження встановлено, що в структурі неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія провідне місце посідали поліпи ендометрія – 77,5 %, гіперплазія ендометрія – 22,5 %, у тому числі у 12,7 % випадків – в поєднанні із поліпами. За результатами багатофакторного прогностичного дослідження моделі встановлено, що до факторів ризику розвитку поліпів ендометрія належить хронічний ендометрит, який достовірно збільшує ризик розвитку поліпів ендометрія у репродуктивному віці в 1,8 рази, а поєднання його з фіброзом строми ендометрія збільшує ризик вдвічі – до 3,6 разів, що підтверджує одну з

концептуальних основ сучасної теорії багатофакторності в етіології гіперпроліферативних процесів.

4. Серед виявлених факторів ризику розвитку неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія є порушення менструальної функції, що виявлено у 53,3 % жінок із неатиповою гіперплазією ендометрія, у 61,3 % жінок при поєднанні її з поліпами ендометрія, у 32,3 % жінок із поліпами ендометрія, що може розглядатись як один із важливих клінічних симптомів наявності гіперпроліферативної патології.

5. Стан мікроекології статевих шляхів у жінок із неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія характеризувався дисбалансом між аеробним та анаеробними представниками мікробіоценозу на тлі дефіциту (до 33 %) стабілізуючої мікрофлори (лактобацил) та наявністю збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, у кожної четвертої обстеженої; більш активна контамінація цервікального каналу асоціаціями облигатно анаеробних мікроорганізмів з аеробною умовно-патогенною мікрофлорою виявлена у жінок з поліпами ендометрія. В структурі мікробіому порожнини матки у всіх жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія переважають представники анаеробної мікрофлори. У таких жінок зафіксовані порушення мікроекологічної рівноваги в кишечнику, зокрема, збільшення частки мікрофлори з патогенними властивостями.

6. Встановлено експресію антигенів цитомегаловірусу в біоптатах ендометрія у жінок з поліпами ендометрія у 54,8 % випадків (рівні концентрацій IgM- та IgG-антитіл – 11,0 та 19,5 ум. од., відповідно), за наявності неатипової гіперплазії ендометрія – у 38,3 % випадків (рівні концентрацій IgM- і IgG-антитіл – 15,0 і 26 ум. од., відповідно); антигени генітального герпесу експресуються в тканині поліпів ендометрія у 22,6 % випадків (рівні концентрацій IgM- і IgG-антитіл – 12,0 і 20,0 ум. од., відповідно), при неатиповій гіперплазії ендометрія – у 8,3 % випадків (рівні концентрацій IgM- та IgG-антитіл – 11,0 і 16,0 ум. од., відповідно).

7. У жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперплазією

ендометрія майже в третині випадків імуногістохімічно верифіковано ознаки хронічного ендометриту (при залозистій гіперплазії – в 20,6 %, при залозисто-кістозній – в 45,8 %); хронічний ендометрит у жінок з поліпами ендометрія верифікований у 80 % при мікрополіпозі, при залозисто-кістозній будові поліпів – у 45,5 %, при залозисто-фіброзній – у 37,0 %, при фіброзних поліпах – у 25,0 %, що підтверджено наявністю позитивної реакції на CD-138 та доводить роль запального процесу, як одного із провідних факторів в патогенезі неатипових гіперпроліферативних змін ендометрія. Експресія циклооксигенази-2 у жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія та хронічним ендометритом встановлена стромально у 78,9 % випадків.

8. Встановлено, що у жінок з морфологічно неатиповою гіперплазією ендометрія відбувалися порушення циклічності тканинних змін, що характеризується гіперекспресією естрогенових рецепторів на фоні знижених показників рівня експресії прогестеронових рецепторів. При поліпах ендометрія відмічалось зниження показників експресії естрогенових (від 75,0 % за залозисто-кістозної будови поліпів до поодиноких випадків за фіброзної їх будови) та прогестеронових (від 37,5 % за залозисто-кістозної будови до відсутності експресії у фіброзних поліпах) рецепторів, що свідчить про незначну чутливість поліпів ендометрія до впливу гормональної терапії. Виявлення експресії андрогенових рецепторів має вищі рівні за відсутності ознак хронічного ендометриту (43,9 % проти 10,5 %), що доводить патогенетичну роль системних ендокринних порушень у формуванні неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку.

9. Застосування патогенетично обґрунтованого діагностично-лікувального алгоритму у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія дозволило отримати у 2,5 рази меншу частоту рецидивів та зниження шансів їх виникнення як для неатипової гіперплазії ендометрія ($ВШ=0,27$ при 95 % ДІ 0,11-0,64), так і в поєднанні її з поліпами ендометрія ($ВШ=0,30$ при 95 % ДІ 0,15-0,62); крім того алгоритм дозволив підвищити ефективність лікування у 84,2 % випадків.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Патогенетично обґрунтованою профілактикою розвитку неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку є стратегія, спрямована на своєчасну діагностику порушень менструального циклу, виявлення інфекційних агентів, усунення хронічного запального процесу статевих шляхів, оцінку рецепторного стану ендометрія з метою призначення персоналізованого алгоритму лікування.

2. На етапі первинного звернення жінок репродуктивного віку зі скаргами на порушення менструального циклу необхідно проводити:

- ультразвукове дослідження органів малого таза із обов'язковою оцінкою достовірних критеріїв: товщини передньо-заднього листків ендометрія та деформації їх стику; підвищеного рівня ехогенності ендометрія; неоднорідності структури та наявності множинних дрібних гіпо-, або анехогенних включень розміром до 1,5 мм; гіперехогенних утворень овальної форми розміром 0,2–0,4 мм однорідної структури; відповідності зображення ендометрія до днів менструального циклу;

- оцінку мікробіоценозу статевих шляхів (інфекції, що передаються статевим шляхом, бактеріально-вірусне навантаження) та вмісту кишечника для визначення необхідності призначення антибактеріальної та/або противірусної терапії, препаратів для корекції мікробіоценозу до проведення хірургічного лікування гіперпроліферативної патології ендометрія.

3. Провідним діагностично-лікувальним методом у жінок репродуктивного віку з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія має бути гістероскопічне (гістерорезектоскопічне) дослідження порожнини матки із прицільним отриманням тканини ендометрія для проведення:

- бактеріологічного та вірусологічного аналізу щодо обсіменіння порожнини матки агентами;
- морфологічного аналізу щодо наявності ознак цитологічної атипії,

запального процесу, імуногістохімічного дослідження експресії рецепторів до основних стероїдних гормонів (естрогенові, прогестеронови).

4. Наявність хронічного ендометриту достовірно збільшує ризик розвитку поліпів ендометрія в репродуктивному віці в 1,8 раза; поєднання їх з фіброзом стромы збільшує ризик до 3,6 разів, відповідно, тому призначення протизапальної терапії у таких жінок є обов'язковим патогенетично обґрунтованим початковим етапом комплексного лікування гіперпроліферативної патології ендометрія.

5. Гормональну терапію неатипової гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку слід призначати після усунення ознак хронічного ендометриту з урахуванням особливостей стану рецепторного апарату ендометрія та репродуктивних намірів жінки (монофазні низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви або прогестини з 5 по 25 день менструального циклу, або левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система, або агоністи гонадотропін рилізінг гормонів 1 раз на 28 днів) терміном до 6 місяців із обов'язковим контролем ефективності лікування способом проведення ультразвукового контролю та пайпель-біопсії ендометрія.

6. Динамічний моніторинг ефективності терапії проводиться шляхом ультразвукового дослідження органів малого таза на 3-5 день менструального циклу на 3 та 6 місяць проведення терапії.

7. За наявності рецидиву гіперпроліферативної патології ендометрія у жінок репродуктивного віку слід повторно провести пайпель-біопсію ендометрія, гістологічне дослідження та імуногістохімічне визначення активності андрогенових рецепторів і циклооксигенази-2 з метою корекції подальшої терапії. Препаратами вибору є прогестини або агоністи гонадотропін рилізінг гормону.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаев РЯ, Грабарь ВВ, Лысенко ГП. Допплерография в гинекологии: монография. Харьков: Новое слово; 2009. 104 с.
2. Адамян ЛВ, Азнаурова ЯБ. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):66-77.
3. Адамян ЛВ, Мельникова НС, Касян ВН. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):113-9.
4. Амирасланов АТО, Сафарова СИК. Факторы риска и прогностические показатели атипической гиперплазии эндометрия. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(2):7-11.
5. Ампилогова ЭР. Оптимизация неинвазивной диагностики гиперпластических процессов и рака эндометрия: автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2007. 26 с.
6. Андреева ЮЮ, Франк ГА. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика. Москва: Практическая медицина; 2015. 304 с.
7. Антипкін ЮГ, Горбань НС, Борисюк ОЮ, Линчак ОВ. Репродуктивне здоров'я жінок – мешканок радіоактивно забруднених територій України (2007–2017 рр.). *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2019;24:284-95.
8. Артымук НВ, Харенкова ЕЛ, Иленко ЕВ, Гуляева ЛФ. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии в период перименопаузы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009;9(2):17-20.
9. Артымук НВ, Шакирова ЕА. Эффективность лечения простой гиперплазии эндометрия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов у

женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(1):16-21.

10. Атыканов АО, Асымбекова ГУ, Масыбаева АА. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты при гиперпластических процессах эндометрия у женщин. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019;4:44-9.

11. Ашхаб МХ, Владимирцева АЛ, Шелястина НН, Бабиченко ИИ. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла. *Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология*. 2002;1:54-9.

12. Бабурин ДВ, Унанян АЛ, Сидорова ИС, Кудрина ЕА, Ищенко АИ. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин перименопаузального возраста: клинические аспекты проблемы. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва*. 2017;4(4):201-7.

13. Бабурин ДВ, Унанян АЛ. Тактика ведения пациенток с атипической гиперплазией эндометрия. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва*. 2016;3(4):188-92.

14. Багдасарян ЛЮ, Пономарев ВВ, Карахалис ЛЮ, Стебло ЕИ, Пенжоян ГА. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):25-8.

15. Баженова ЛГ, Шрамко СВ, Сабанцев МА, Гуляева ЛФ. Современный взгляд на патогенез пролиферативных заболеваний матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):31-40.

16. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Никонюк ТР. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016;5:137-42.

17. Бенюк ВО, Винярьський ЯМ, Гончаренко ВМ, Курочка ВВ. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок

репродуктивного віку. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2, ч. 2 (58)):20-2.

18. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Забудський ОВ, Ярмач ВС. Особливості мікробіоценозу матки у жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2015;2(36):14-6.

19. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ. Сучасний алгоритм діагностики гіперпластичних процесів ендометрія. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;2(42):25-9.

20. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;1:67-72.

21. Бондаренко ВМ, Лиходед ВГ. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника: методические рекомендации. Москва: ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН; 2007. 70 с.

22. Борис ЕН, Суменко ВВ, Онищик ЛМ, Малышева ИВ. Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018;8(1):127-37.

23. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Ленинград: Медицина; 1989. 464 с.

24. Бочкарева НВ, Коломиец ЛА, Кондакова ИВ, Мунтян АБ, Стуканов СЛ. Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009;1-2:102-7.

25. Бреусенко ВГ, Карева ЕН, Голухов ГН, Ивановская ТН, Голова ЮА, Коцюбинская НА. Проллиферативные процессы в эндометрии у пациенток в пре- и постменопаузе. Влияние патологической пролиферации на стероидно-

рецепторный профиль эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):25-31.

26. Буланов МН. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в двух частях. Ч I. гл. 1-13. 4-е изд. Москва: Издательский дом Видар-М; 2017. 560 с.

27. Бунюк ВО, Гончаренко ВМ, Забудський ОВ, Ярмак ВС. Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2015;6:16-21.

28. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Вовк ІБ, Горбань НЄ. Інноваційний метод лікування аномальних маткових кровотеч. *Інформаційний лист*. Київ; 2014. № 277.

29. Венцковский БМ, Боднар ПН, Комиссаренко ЮИ, и др. Заболевания репродуктивной системы женщин. В: «*Эндокринология*». Винница: Новая книга; 2016. С. 369-90.

30. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Яручик СП. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012;75(5):73-5.

31. Візір КМ, Дубініна ВГ. Фактори ризику розвитку неатипової гіперплазії ендометрія у жінок репродуктивного віку на сучасному етапі. *Здоровье женщины*. 2015;2:111-3.

32. Вовк ІБ, Борисюк ОЮ, Горбань НЕ. Современные представления о гиперплазии эндометрия. *Медична газета «Здоров'я України». Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2016;2(22):70-3.

33. Вовк ІБ, Горбань ЕН, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016;5(111):10-7.

34. Вовк ІБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетреба НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений

ендометрія у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;1(23):73-80.

35. Вовк ІБ, Горбань НЄ. Репродуктивне здоров'я жінки і герпесвірусна інфекція. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2010;72(1):93-9.

36. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ. Влагалищная гормональная релизинг-система – современное решение насущных проблем. *Здоровье женщины*. 2015;8(104):42-5.

37. Вовк ІБ, Нетреба НІ, Горбань НЄ. Комплексний підхід до діагностики генітального герпесу у хворих із ретенційними кістами яєчників (операційний матеріал, статеві шляхи, сироватка крові). *Здоровье женщины*. 2011;7(63):177-81.

38. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Нетреба НІ, Борисюк ОЮ, Ракша ІІ, Ревенько ОО, Бражук МВ. Оптимізація підходів до діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з цитомегаловірусною інфекцією. *Інформаційний лист*. Київ; 2016. № 80.

39. Вовк ІБ, Горбань НЄ. Вплив герпесвірусної інфекції на репродуктивну систему жінки. *Здоров'я України*. 2010;10:8-10.

40. Вовк ІБ, Задорожна ТД, Горбань НЄ, Кондратюк ВК. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку. *Медичні перспективи*. 2020;25(1):134-41.

41. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьов ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. *Здоровье женщины*. 2016;2(108):102-6.

42. Вовк ІБ, Нетреба НІ, Горбань НЄ. Особливості засівання та активності реплікації вірусу генітального герпесу в різних біологічних середовищах у жінок із ретенційними кістами яєчників на тлі хронічних

запальних захворювань геніталій. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011;73(3):109-13.

43. Воробьева ЛИ. Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки: матеріали ІІІ науково-практичної конференції. Київ; 2009:5-9.

44. Высоцкая ИВ, Летягин ВП, Погодина ЕМ. Молекулярные особенности предопухолевой патологии молочных желез. *Современная онкология*. 2017;19(1):5-8.

45. Габидуллина РИ, Смирнова ГА, Нухбала ФР. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациенток. *Consilium Medicum*. 2019;21(6):53-8.

46. Гарашова МАК. Частота встречаемости и сочетанности неопластических процессов гениталий в постменопаузальном периоде. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(2):28-32.

47. Голяновський ОВ, Мехедко ВВ, Будченко МА. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів. *Здоровье женщины*. 2017;8:89-95.

48. Горбань НЕ, Задорожная ТД, Вовк ИБ, Кондратюк ВК, Килихевич СН. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;4(115):491-8.

49. Горбань НЕ. Полип и гиперплазия эндометрия – этиопатогенетические аспекты рационального подхода к проблеме. *Вісник наукових досліджень*. 2017;4:67-72.

50. Горбань НС, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Бесплодность як основний аспект порушення генеративної функції жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;3(39):62-72.

51. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порушення менструальної функції: ситуація в світі і в Україні у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019;3(81):77-83.

52. Горбань НЄ, Задорожна ТД, Вовк ІБ, Жулкевич ІВ. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. *Вісник наукових досліджень*. 2019;2(95):47-52.

53. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2(24):32-8.

54. Горбань НЄ. Безплідність в шлюбі в областях України. В: *Генофонд і здоров'я: природний і штучний добір серед населення України*, Тимченко ОІ, Линчак ОВ, Поканевич ТМ, редактори. Монографія. Київ: Медінформ; 2015. С. 58-64.

55. Горбань НЄ. Оптимізація лікування поєднаної доброякісної гіперпроліферативної патології матки: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, прив'язана 25-річчю НАМН України; 2018; Київ. *Журнал НАМН України. Спеціальний випуск*. 2018:26-7.

56. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів при лейоміомі матки на тлі запальних захворювань статевих органів. *Здоровье женщины*. 2015;4(100):122-5.

57. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку з проліферативною патологією статевих органів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2016;2016(25):23-32.

58. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018;1(90):39-44.

59. Горных ОА, Самойленко ВВ, Биштави АХ, Каниболоцкий АА, Манухин ИБ, Табакман ЮЮ. Гиперплазия и предрак эндометрия. *Гинекология*. 2011;4:59-63.
60. Гроховська БВ. Ендоскопічні технології в діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015;2:91-3.
61. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Чалий ОВ, Чалий КО. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-STATISTICS). Київ: Вістка; 2018. 208 с.
62. Гуриев ТД, Леваков СА, Шешукова НА, Боровкова ЕИ. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки. *Акушерство и гинекология*. 2014;2:63-72.
63. Гусейнова ЗС. Нарушения репродуктивной функции при доброкачественных патологиях матки. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;18(3):307-13.
64. Данусевич ИН, Иванова ЕИ, Михалевич ИМ. Характеристика микробиоценоза генитального тракта и его роль в инициации воспалительного процесса в эндометрии у женщин с репродуктивными нарушениями. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5, ч. 2):15-20.
65. Даньшина АВ. Микрoэкологические особенности компонентов биопленки репродуктивного тракта женщин: автореф. дисс. канд. биол. наук. Ульяновск; 2012. 22 с.
66. Демичева ТВ, Гришин ГН, Крикунова ЛИ. Роль ультразвукового исследования в диагностике рака эндометрия и оценке стадии заболевания. *Российский онкологический журнал*. 2012;4:28-31.
67. Демографічний щорічник «Населення України» за 2017 рік. Київ: Державна служба статистики України; 2018.

68. Доброхотова ЮЭ, Сапрыкина ЛВ. Гиперплазия эндометрия. 2-е изд. перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 55 с.
69. Доброхотова ЮЭ, Сапрыкина ЛВ. Гиперплазия эндометрия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 88 с.
70. Доброхотова ЮЭ, Сапрыкина ЛВ. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста. *Фарматека*. 2009;12:81-4.
71. Доброхотова ЮЭ, Якубова КК. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *Российский медицинский журнал*. 2018;10:14-6.
72. Доленко ОВ. Этиопатогенетические аспекты и комплексная ультразвукография гиперпластических процессов эндометрия. *Международный медицинский журнал*. 2015;2:95-7.
73. Дубініна ВГ, Візір КМ. Стан маткового кровотоку при гіперплазії ендометрія у жінок у репродуктивний період. *Здоровье женщины*. 2016;7(113): 141-3.
74. Дубовина СО, Скачков НН, Берлим ЮД, Ермоленко ЕН, Тодоров СС. Патогенетические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии у женщин с метаболическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;3:41-4.
75. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). *Жіночий лікар*. 2009;5:22-7.
76. Думановская МР, Чернуха ГЕ, Асатурова АВ, Коган ЕА. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2015;3:40-4.
77. Жабченко ІА, Черненко ТС, Шевель ТГ, Матяшова ОІ. Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних із доброякісними

пухлинами молочних залоз. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;9:18-25.

78. Жилка НЯ, Миронюк ІС, Слабкий ГО. Характеристика деяких показників репродуктивного здоров'я жіночого населення України. *Wiad Lek. (Warsaw, Poland: 1960)*. 2018;71(9):1803-8.

79. Завалко АФ, Котельникова НА. Гиперплазия эндометрия – патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2016;1:22-7.

80. Загальнодозиметрична паспортизація населених пунктів України, які зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії. Узагальнені дані за 2001–2004 рр.: збірка 10. Київ; 2005. 62 с.

81. Занько СН, Лысенко ОВ. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики. *Акушерство и гинекология*. 2013;11:41-7.

82. Запольський МЭ. Влияние герпетической инфекции на развитие соматической патологии. Герпес-индуцированные заболевания. *Дерматологія та венерологія*. 2012;3(57):24-32.

83. Запорожан ВМ, Фетеску СА. Імуно-морфологічні особливості розвитку гіперпластичних процесів ендометрія. *Репродуктивна ендокринологія*. 2015;1:15-8.

84. Запорожан ВН, Татарчук ТФ, Дубинина ВГ, Косей НВ. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *Репродуктивна ендокринологія*. 2012;1(3):5-12.

85. Иванова ЛА, Трофимова ТН. Методика ультразвуковой оценки эндометрия. *Лучевая диагностика и терапия*. 2017;1(8):108-12.

86. Казыбаева АС, Джакупов ДВ, Доненбаева СД. Комплексное лечение гиперпластических процессов эндометрия, протекающих на фоне

хронического воспалительного процесса матки и придатков. *Репродуктивная медицина*. 2016;1(26):22-7.

87. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ. Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией. *Здоровье женщины*. 2018;10(136):22-5.

88. Карамышева АФ. О новых диагностических возможностях CD138 (синдекана-1) при множественной миеломе. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;3:43-50.

89. Карташова СС. Наукове обґрунтування вдосконалення оцінки стану соматичного та репродуктивного здоров'я населення: автореф. дис. д-ра біол. наук. Київ; 2013. 44 с.

90. Кливленд ГО, Ключаров ИВ, Дзамуков РА, Цибулькина ВН. Актуальные вопросы диагностики хронического эндометрита. *Инновационные технологии в медицине*. 2016;2;4(96):41-6.

91. Клиническая онкогинекология. 2-е изд. перераб. и доп. В: Козаченко ВП, редактор. СПб.: БИНОМ; 2016. 424 с.

92. Клинышкова ТВ, Фролова НБ, Мозговой СИ. Клинико-морфологическое обоснование оптимизации лечения больных с гиперплазией эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;34:16-20.

93. Колмык ВА, Насыров РА, Кутушева ГФ. Роль вирусной инфекции как этиологического фактора хронического эндометрита: материалы конгресса «Здоровые дети – будущее страны». *Педиатр*. 2017;8:157.

94. Кондратюк ВК, Нарольська АІ, Горбань НЄ, Лисяна ТО, Пономарьова ІГ. Сучасні підходи до корекції порушень мікробіоценозу геніталій у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки та патологією шийки матки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2016;20;1(1):43-7.

95. Кондриков НИ, Барина ИВ. Патология матки: руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Практическая медицина; 2019. 352 с.
96. Кондриков НИ, Силакова АВ. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации. *Архивы патологии*. 2010;72(1):60-2.
97. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018;2(22):52-7.
98. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Чубей ГВ. Запальні захворювання органів малого таза, спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Здоров'я України*. 2012;12:38-9.
99. Корнієнко СМ. Патологія ендометрія у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку (діагностика, профілактика та лікування): дис. д-ра медичних наук. Київ; 2018. 402 с.
100. Косей НВ, Занько ОВ, Регеда СІ, Єфіменко ОО. Місце ендокринно-обмінних порушень у генезі розвитку патології ендометрія у жінок у клімактерії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;5(49):8-11.
101. Кудрина ЕА, Жолобова МН, Мосякина АВ. Современные аспекты патогенеза и лечения гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва*. 2016;3(3):130-5.
102. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія. *Здоров'я жінки*. 2018;7(133):129-33.
103. Кузнецова ИВ, Хлыстова ЕА. Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*. 2016;30:48-56.

104. Кунгурцева ЕА, Попкова СМ, Лещенко ОЯ. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН*. 2014;9-10:27-32.

105. Куценко ИИ, Аракелян ЭР, Боровиков ИО, Сафронова ЮС. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;2:283.

106. Леваков СА, Шешукова НА, Большакова ОВ, Обухова ЕА. Лечение пациенток с эндометриальной гиперплазией. *Проблемы репродукции*. 2017;23(2):33-6.

107. Лисяна ТО, Пономарьова ІГ, Ковальчук ОА, Кацалап ОМ, Горбань НЄ. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія. *Світ медицини та біології*. 2017;4(62):54-8.

108. Лихачева ВВ, Зорина ВН, Третьякова ЯН, Баженова ЛГ, Третьякова ТВ, Ренге ЛВ. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;4:25-32.

109. Лукач АА. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами (патогенез, клиника, диагностика): автореф. дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2010. 43 с.

110. Лупояд ВС, Пасиешвили НМ, Мошко ЮА, Ильченко ВА. Практические вопросы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. *Міжнародний медичний журнал*. 2017;4:47-52.

111. Лысенко ОВ, Занько СН. Гиперпластические процессы эндометрия в различные возрастные периоды: исследование цитокинового статуса и содержания SFAS-лиганда. *Акушерство и гинекология*. 2011;4:63-8.

112. Лысенко ОВ. Алгоритмы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия с использованием пайпель биопсии. *Охрана материнства и детства*. 2012;2(20):81-6.

113. Лысенко ОВ. Факторы риска развития гиперпластических процессов и полипов эндометрия в разные возрастные периоды. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014;3:71-5.

114. Макаров ИО, Овсянникова ТВ, Шешукова НА. Молекулярные аспекты гиперпластических процессов в эндометрии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(6):18-21.

115. Макаров ОВ, Савченко ТН, Алёшкин ВА, Афанасьев СС, Воропаева ЕА, Мельников АВ, Батиян ТС. Микрофлора влагалища и цервикального канала у женщин с полипами шейки матки. *Вестник РГМУ*. 2011;4:43-7.

116. Малец ЕЛ, Романова ЖГ, Рябцева СН, Шорец ОП. Значение экспрессии циклооксигеназы-2 в клетках папиллом гортани у взрослых. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2014;3(16):50-7.

117. Муллагалина АЗ, Хамадянов УР, Тайчинова СФ, Акчурина РС. Влияние дисбиозов влагалища и кишечника на возникновение воспалительных заболеваний гениталий и предрака шейки матки. *Креативная хирургия и онкология*. 2011;4:126-9.

118. Новикова ЕГ, Чулкова ОВ, Пронин СМ. Лечение атипической гиперплазии эндометрия. *Практическая онкология*. 2004;5(1):52-9.

119. Новикова ЕГ, Чулкова ОВ, Пронин СМ. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Москва: МИА; 2009. 136 с.

120. Озерская ИА. Эхография в гинекологии. 2-е изд. перераб. и доп. Москва: Издательский дом Видар-М; 2013. 564 с.

121. Оразов МР. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Журнал для непрерывного медицинского образования врачей*. 2016;3:46-58.

122. Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение и профилактика рецидивирования: автореф. дисс. канд. мед. наук. Минск; 2015. 25 с.

123. Павловская МА. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015;2(50):123-7.

124. Памфамиров ЮК, Карапетян ОВ, Татевосян АГ, Тищенко ДВ. Диагностика гиперпластических процессов эндометрия. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):119-22.

125. Пат. України на корисну модель № 105990, МПК А61В10/00. Спосіб діагностики цитомегаловірусної інфекції у жінок. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Нетреба НІ, Кондратюк ВК, винахідники; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, заявник і патентовласник. № і201510479; заявл. 27.10.2015; опубл. 11.04.2016. Промислова власність. Бюл. № 7.

126. Пат. України на корисну модель № 106004, МПК А61В10/00. Спосіб визначення антигену вірусу цитомегалії у жінок репродуктивного віку. Нетреба НІ, Вовк ІБ, Горбань НЄ, Басюк СМ, Доброчинська ЛІ, винахідники; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», заявник і патентовласник. № і201510590; заявл. 30.10.2015; опубл. 11.04.2016. Промислова власність. Бюл. № 7.

127. Пат. України на корисну модель № 135178, МПК А61В1/303(2006.01). Спосіб діагностики особливостей диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Чубей ГВ, Ракша ІІ, винахідники; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», заявник і патентовласник. № u 2018 12279; заявл. 11.12.2018; опубл. 25.06.2019. Промислова власність. Бюл. № 12.

128. Перельмутер ВМ. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;5(29):5-10.
129. Перминова СГ, Митюрин ЕВ, Амян ТС. Современные подходы к использованию агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):75-82.
130. Плеханов АН, Епифанова ТА. Использование электрохирургии при влагалищной гистерэктомии. *Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2017;24(3):22-7.
131. Подгорная АС, Захарко АЮ, Шибяева НН, Козлова АИ, Коршунова ЛП, Марченко АВ, Мурашко ОВ. Проллиферативные процессы эндометрия: современное состояние проблемы. Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ»; 2017. 33 с.
132. Подольная МА, Кобринский БА. Показатели и методика расчета эпидемиологических характеристик риска. *Российский вестник педиатрии и перинатологии*. 2000;45(6):52-4.
133. Подольський ВЛВ, Лисяна ТО, Пономарьова ІГ. Стан мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок з порушенням репродуктивного здоров'я та змінами вегетативного гомеостазу. *Здоровье женщины*. 2015;2:142-50.
134. Подопрігора ГІ, Кафарская ЛІ, Байнов НА, Шкопоров АН. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. *Вестник РАМН*. 2015;70(6):640-50.
135. Позмогова НВ. Чинники ризику формування генетично обумовлених репродуктивних розладів: автореф. дис. канд. мед. наук. Київ; 2009. С. 395-402.

136. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ, Пономаренко ИВ. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:13-8.

137. Пономаренко КЮ. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):90-7.

138. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учебное пособие. Москва; 2014. 32 с.

139. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2004 р. № 676. Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-04#Text>.

140. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.06.2004 р. № 286. Режим доступу: https://zakononline.com.ua/documents/show/74181_535879.

141. Проценко АР, Борисова ЛИ, Черемисина ТЕ, Бобунов ДН, Дворецкая ВН. Особенности доплерометрических показателей маточного кровотока при аденомиозе в сочетании с полипами эндометрия. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(11):10-4.

142. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Калинина ЕА, Широкова ДВ, Полина МЛ. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;1(98):27-34.

143. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Полина МЛ. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(5):69-74.

144. Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення (у розрізі районів). Міністерство України з питань надзвичайних

ситуацій та у справах захисту населення від наслідків Чорнобильської катастрофи. Київ; 2008.

145. Рак тела матки: клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2018. 33 с.

146. Ревенько О, Линчак О, Брезіцька Н. Деякі характеристики гінекологічного анамнезу жінок Київської області при наявності у них мимовільного переривання вагітності. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2011;21:242-50.

147. Рожковська НМ, Железов ДМ, Ситнікова ВО. Диференційовані підходи до органозберігаючого лікування гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоровье женщины*. 2009;7:98-101.

148. Ромащенко ОВ, Возіанова СВ, Руденко АВ, Яковенко ЛФ. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією. *Здоровье женщины*. 2016;6:134-43.

149. Сабанцев МА, Баженова ЛГ, Шрамко СВ, Левченко ВГ, Маркина ЛА, Хвостова ЕП. Информативность стандартных методов диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;1:62-6.

150. Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Карева ЕН, Ивановская ТН, Кочина НА, Гуторова ДС. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):17-24.

151. Салов ИА, Чеснокова НП, Курникова ВВ. Современные представления об этиологических факторах и факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия. Сообщение 1. Оценка эпидемиологической ситуации. классификация гиперпластических процессов

эндометрия. Патоморфологическая характеристика. *Успехи современного естествознания*. 2004;1:37-40.

152. Свінціцький ВС, Ренкас ОП. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування раку ендометрія. *Клінічна онкологія*. 2018;8;3(31):185-90.

153. Сенчук АЯ, Гичка СГ, Закордонєць РМ, Іваненко СВ. Клінічні патоморфологічні критерії вибору методу лікування патології ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016;1(17):129-31.

154. Сидорова ИС, Шешукова НА, Федотова АС. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;8(5):18-22.

155. Слюсарєва ОА. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник РУДН, сер. Медицина*. 2016;2:176-80.

156. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. В: Адамян ЛВ, редактор. Москва; 2015. 92 с.

157. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Кондратюк ВК. Спосіб лікування пацієнток з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки. *Інформаційний лист*. Київ; 2017. № 363.

158. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2014–2018 роки (за територіями, що підконтрольні Україні). Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»; 2019. 8 с. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/im/upload/Zinku2018.zip>.

159. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2017 рік. Київ; 2018. 234 с.

160. Станоевич И. Влияние селективного ингибитора циклооксигеназы-2 целекоксиба на результативность гормональной терапии больных с гиперплазией эндометрия. *Врач*. 2009;4:47-9.

161. Станоевич ИВ, Кудрина ЕА, Жолобова МН, Масякина АВ, Ковалева АМ. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирёва*. 2016;3(3):149-55.

162. Табакман ЮЮ, Солопова АГ, Биштави АХ, Идрисова ЛЭ. Гиперплазия эндометрия: спорные вопросы патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):5-10.

163. Табакман ЮЮ. Рак эндометрия: руководство для врачей. Москва: Практическая медицина; 2009. 172 с.

164. Татарчук ТФ, Бурлака ЕВ. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия. *Здоровье женщины*. 2003;4:107-13.

165. Татарчук ТФ, Герман ДГ. Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения. *Репродуктивная эндокринология*. 2017;4(36):14-22.

166. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ, Тутченко ТН. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015;5(25):7-13.

167. Татарчук ТФ, Сольский ЯП. Клиническая эндокринология. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. Київ: Вид-во «Заповіт»; 2003. 303 с.

168. Тимченко ОІ, Єлагін ВВ, Поканевич ТМ, Линчак ОВ. Оцінка чинників ризику генетичних розладів серед населення Київської області. Спец. випуск «Екологічний вісник»: Антропогенно-змінене середовище України: ризик для здоров'я населення та екологічних систем. 2003:225-36.

169. Тимченко ОІ, Линчак ОВ, Поканевич ТМ, Процюк ОВ, Микитенко ДО, Качко ГО. Генофонд і здоров'я: природний і штучний добір серед населення. Київ; 2015. 263 с.

170. Тимченко ОІ, Сердюк АМ, Карташова СС. Генофонд і здоров'я: розвиток методології оцінки. Київ: Медінформ; 2008. 184 с.

171. Тихончук ЕЮ, Асатурова АВ, Адамян ЛВ. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:87-95.

172. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ. Роль агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в комплексной терапии гиперпластических процессов репродуктивных органов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(2):6-11.

173. Фэн И, Сидорова ИС, Станоевич ИВ, Унанян АЛ, Кудрина ЕА. Сочетание гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;1:31-3.

174. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Вплив рівня експресії рецепторів статевих гормонів на ефективність гормонального лікування гіперплазії ендометрія без атипії. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;2(42):204-7.

175. Хачкурузов СГ. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки: монография. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2012. 672 с.

176. Хміль МС. Сучасні підходи до діагностики та лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників. *Вісник наукових досліджень*. 2015;4:125-9.

177. Чайка ВК, Малова ЮА, Постолук ИГ. Дифференцированный подход к комплексному лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2007;3(31):79-83.

178. Чепик ОФ. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. *Практическая онкология*. 2004;5(1):9-15.

179. Чернуха ГЕ, Асатунова АВ, Иванов ИА, Думановская МР. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и Гинекология*. 2018;8:129-34.

180. Чернуха ГЕ, Иванов ИА, Эфендиева ЗН, Думановская МР, Асатунова АВ. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. *Гинекология*. 2018;20(2):14-8.

181. Чернуха ГЕ, Шигорева ТВ, Могиревская ОА. Экспрессия рецепторов к половым стероидным гормонам и клеточная пролиферация при разных формах гиперплазии эндометрия. Влияние внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы. *Акушерство и гинекология*. 2011;6:64-9.

182. Чернуха ГЕ, Думановская МР, Бурменская ОВ, Шубина ЕС, Коган ЕА, Трофимов ДЮ. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме. *Акушерство и гинекология*. 2013;1:63-9.

183. Чернышова АЛ, Коломиец ЛА, Стуканов СЛ. Особенности гормонального фона и рецепции половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(6):172-7.

184. Чехоева АН, Габараев ГМ, Бароева МД. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019;4:41-8. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16483.

185. Чистякова ГН, Гришкина АА, Ремизова ИИ. Гиперплазия эндометрия: классификация, особенности патогенеза, диагностика (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):53-7.

186. Шакирова ЕА, Артымук НВ. Факторы риска неэффективности лечения и рецидивирующего течения гиперпластических процессов эндометрия

у женщин репродуктивного возраста с ожирением. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;1(1):20-5.

187. Шакирова ЕА, Зотова ОА. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;1(2):76-81.

188. Шалепо КВ, Михайленко ТГ, Савичева АМ. Роль бактериальных плёнок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;4:65-75.

189. Шешукова НА, Макаров ИО, Овсянникова ТВ. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011;5(3):10-5.

190. Шешукова НА. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению: автореф. дисс. д-ра мед. наук. Москва; 2012. 48 с.

191. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». В: Шафранський ВВ, редактор. Київ: МВЦ «Медінформ»; 2016. 452 с.

192. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ: МВЦ «Медінформ»; 2017. 516 с.

193. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я

України. 2017 рік. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». Київ: МВЦ «Медінформ»; 2018. 458 с.

194. A dictionary of epidemiology. In: Last JM, ed. New-York, Oxford, Toronto: Oxford University Press; 1988. 180 p.

195. AAGL. American Association of Gynecologic Laparoscopists practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):3-10.

196. Abdelaziz AM, Abosrie M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system is an efficient therapeutic modality for simple endometrial hyperplasia. *J Am Sci.* 2013;9:417-24.

197. Abeloff 's Clinical Oncology. 6th ed. Elsevier; 2020. 2072 p.

198. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel- releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):469-78.

199. Acar N, Ustunel I, Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem.* 2011;113(2):82-91.

200. Acmaz G, Aksoy H, Albayrak E, Baser M, Ozyurt S, Aksoy U, Unal D. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women-a high risk group? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):195-8.

201. ACOG Committee Opinion № 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1272-8.

202. ACOG Practice Bulletin № 36. Management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122:176-85.

203. Adegboyega P, Pei Y, Mclarty JW. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol.* 2009;41(1):33-7.

204. Adolescents with heavy menstrual bleeding. Committee Opinion № 785. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019;134(3):e71-e83. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003411.
205. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
206. Afzal S, Manzoor R, Tazion S, Hafeez M, Badar N. Transvaginal ultrasound for diagnosing endometrial hyperplasia in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Pak J Med Health Sci.* 2018;12(1):400-3.
207. Aghajanova L. Obstetrics and gynecology residency and fertility needs: national survey results. *Reprod Sci.* 2017;24(3):428-34.
208. Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):239-40.
209. Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zournatzi-Koioy V, Saravelos H, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas.* 2004;48(2):125-32.
210. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S, Mellinger U, Mansour D. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception.* 2009;80(5):436-44.
211. Al Chami A, Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(1):9-14.
212. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3):384-93.
213. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 2013;78(5):448-59.

214. Alibek K, Baiken Y, Kakpenova A, Mussabekova A, Zhussupbekova S, Akan M, Sultankulov B. Implication of human herpesviruses in oncogenesis through immune evasion and suppression. *Infect Agent Cancer*. 2014;9(1):3. DOI: 10.1186/1750-9378-9-3.
215. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607-15.
216. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, et al. Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers. *Sci Rep*. 2017;7(1):10077. DOI: 10.1038/s41598-017-10098-3.
217. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. 70 p.
218. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. 72 p.
219. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *Obstet Gynaecol*. 2012;14:33-8.
220. Arem H, Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):634-9.
221. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):562-71.
222. Arslan S, Gokmen O, Yuncay O. The office hysteroscopic evaluation of postmenopausal patients. *Arh Gynecol Obstet*. 2004;270(1):31-3.
223. Ashary N, Abhisheki T, Modi D. Embryo implantation: war in times of love. *Endocrinology*. 2018;159(2):1188-98.
224. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The role of the gut barrier function in health and disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261-3.
225. Ayesha M, Abbasher M, Nunes N, Hassan I. Imaging in gynaecology. Oral Presentation: Outcome of diagnostic hysteroscopy for suspected endometrial

polyp on Ultrasound: the Birmingham Women's Experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:e128-e193.

226. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo 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;103(11):2304-12.

227. Baboo KD, Chen ZY, Zhang X. Role of oxidative stress and antioxidant therapies in endometriosis. *Reprod Develop Med.* 2019;3(3):170. DOI: [10.4103/2096-2924.268154](https://doi.org/10.4103/2096-2924.268154).

228. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208.

229. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(6):953-75.

230. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine Syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000-3.

231. Beaghehole R, Bonita R, Kjellstrom T. Basic epidemiology. Geneva: WHO; 1993. 175 p.

232. Bender D, Buekers T, Leslie KK. Hormones and receptors in endometrial cancer. *Proceed Obstetr Gynecol.* 2011;2(1):1-25.

233. Benyuk VO, Kalenskaya OV, Goncharenko VM, Strokan AM, Bubnov RV. Immunohistological chemical research of the apoptosis and endometrium APUD-system state interreaction in normal and pathological conditions. *Health of Woman.* 2016;1(107):63-6.

234. Bhurke AS, Bagchi IC, Bagchi MK. Progesterone-regulated endometrial factors controlling implantation. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):237-45.

235. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Womens Health (Lond Engl)*. 2014;10(3):277-88.
236. Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlik M, Paczek L. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc*. 2006;38(1):177-9.
237. Body mass index – BMI. Available at: Wikipedia, the free encyclopedia.
238. Bofill RM, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6(6):CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub4.
239. Bortolotti D, Centili V, Rotola A, Curtrera R. HHV-6A infection of endometrial epithelial cells affects immune profile and trophoblast invasion. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(4):e13174. DOI: 10.1111/aji.13174.
240. Bowen JA, Hunt JS. The role of integrins in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(4):331-43.
241. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
242. Cancer Research UK. Uterine cancer incidence statistics. Uterine cancer incidence by UK region Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-Zero>. (Accessed 2015 Nov 25).
243. Cărăuleanu A, Lupașcu IA, Cărăuleanu DM. Clinico-epidemiological study of endometrial hyperplasia - a risk factor for the development of endometrial carcinoma? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2015;119(1):154-61.
244. Caserta MP, Bolan CW, Clingan MJ. Through thick and thin: a pictorial review of the endometrium. *Abdominal Radiology*. 2016;41(12):2312-29.
245. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012;18(12):1754-67.

246. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):8-15.
247. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017;8(1):875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.
248. Chen CW, Mao HI, Yang ZY, Huang KW, Yan HC, Rwei SP. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:103. DOI: 10.1186/s12958-015-0092-2.
249. Chen Y, Fang R, Luo Y, Luo C. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*. 2016;16(1):60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3.
250. Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull*. 2019;131(1):119. DOI: 10.1093/bmb/ldz008.
251. Chernukha GE, Dumanovskaya MR, Burmenskaya OV, Shubina ES, Kogan EA, Trofimov DYu. Expression of apoptosis-regulatory genes in different endometrial hyperplasia types and endometrioid carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2013;1:63-9.
252. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2002;48(1):50-6.
253. Ciccone M, Dancz C, Chitayat L, Ozel B. Outcomes of treatment for endometrial hyperplasia in women younger than age 35 years. *Obstet Gynecol*. 2014;(Suppl 1):123-4.

254. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG*. 2002;109(3):313-21.
255. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;125(2):259-64.
256. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:89-104.
257. Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA*. 2002;288(13):1610-21.
258. Coggon D, Goldsmith J, Jedrychowski W, Kostrzewski JK. Семинары по эпидемиологии окружающей среды: учеб. пособие. Москва; 1996. 193 с.
259. Cokić-Damjanović J, Horvat E, Balog A. Herpes simplex virus and malignancies of female genital organs. *Med Pregl*. 2001;54(9-10):432-7.
260. Cooper NAM, Clark TJ. Ambulatory hysteroscopy. *Obstet Gynecol*. 2013;15:159-66.
261. Cooper NAM, Robinson LII, Clark TJ. Ambulatory hysteroscopy and its role in the management of abnormal uterine bleeding. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015;41(4):284-91.
262. Costales AB, Schmeler KM, Broaddus R. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):451-4.
263. Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause*.

2011;18(12):1278-82.

264. Dasgupta M. The estrogen and progesterone receptors in endometrial carcinoma – an update. *Endocrinol Metab Int J.* 2017;5(2):211-4.

265. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. A meta analysis. *Cancer.* 2000;89(8):1765-72.

266. Dolan MS, Hill C, Valea FA. Benign gynecologic lessons: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary, ultrasound imaging of pelvic structures. In: *Comprehensive gynecology*, Gershenson DM, Lentz GM, Fidel VA, eds. Amsterdam: Elsevier; 2017. 936 p.

267. Donnez J, Polet R, Rabinovitz R, Ak M, Squifflet J, Nisolle M. Endometrial laser intrauterine thermo- therapy (ELITT). The first 100 cases followed up for 1 year. *Fertil Steril.* 2000;75:791-6.

268. Donnez J, Polet R, Mathieu PE, Konwitz E, Nisolle M, Casanas-Roux F. Endometrial laser interstitial hyperthermy: a potential modality for endometrial ablation. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):459-64.

269. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levrán D, Lunenfeld B, Mashiach S, Modan B. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77(2):324-7.

270. Dupree JM. Insurance coverage for male infertility care in the United States. *Asian J Andrology.* 2016;18(3):339-41.

271. El Behery MM, Saleh HS, Ibrahiem MA, Kamal EM, Kassem GA, Mohamed Mel S. Levonorgesterol-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci.* 2014;22(3):329-34.

272. El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1364-72.
273. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human herpesvirus 6 and malignancy: a review. *Front Oncol*. 2018;8:512. DOI: 10.3389/fonc.2018.00512.
274. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO classification of endometrial hyperplasias. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(2):135-6.
275. Emoto M, Tamura R, Shiota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*. 2002;94(3):700-6.
276. Erratum to "Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia". *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41-12:1789-800.
277. Eslandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(1):32-4.
278. Eyster KM. The estrogen receptors: an overview from different perspectives. *Methods Mol Biol*. 2016;1366:1-10. DOI: 10.1007/978-1-4939-3127-9_1.
279. EZR v. 1.35. R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
280. Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A, Yousef RR, Dubinsky TJ. Diagnosing polyps on transvaginal sonography: is sonohysterography always necessary. *Ultrasound Q*. 2018;34(4):272-7.
281. Feng Y, Ma X, Deng L, Yao B, Xiong Y, Wu Y, et al. Role of selectins and their ligands in human implantation stage. *Glycobiology*. 2017;27(5):385-91.

282. Fleischer AC, Wheeler JE, Lindsay I, Hendrix SL, Grabill S, Kravitz B, MacDonald B. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):70-5.
283. Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1364-71.
284. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reproduct Health Care.* 2011;16(4):258-69.
285. Fraser IS, Römer T, Parke S, Zeun S, Mellinger U, Machlitt A, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2698-708.
286. Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol.* 2013;4:271. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00271.
287. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
288. Gadducci A, Spirito N, Baroni E, Tana R, Genazzani AR. The fertility-sparing treatment in patients with endometrial atypical hyperplasia and early endometrial cancer: a debated therapeutic option. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(10):683-91.

289. Gallos ID, Ganesan R, Gupta JK. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1165-71.
290. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia - a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):305-7.
291. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(11):2966-71.
292. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):547.e1-10. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.037.
293. Gavin L, Moskosky S, Carter M, Curtis K, Glass E, Godfrey E, et al. Providing quality family planning services: Recommendations of CDC and the US Office of Population Affairs. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-04):1-54.
294. Gaynor LM, Colucci F. Uterine natural killer cells: functional distinctions and influence on pregnancy in humans and mice. *Front Immunol.* 2017;8:467. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00467.
295. Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev.* 2006;58(4):685-704.
296. Getpook C, Wattanakumtornkul S. Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(6):588-92.

297. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women – determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(8):1146-9.
298. Giannella L, Cerami LB, Setti T, Bergamini E, Boselli F. Prediction of endometrial hyperplasia and cancer among premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8598152. DOI: 10.1155/2019/8598152.
299. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK. Endometrial intracrinology: oestrogens, androgens and endometrial disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3276. DOI: 10.3390/ijms19103276.
300. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, Lavasidis L, Koutlas A, Navrozoglou I, Stefos T, Paschopoulos M. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(6):1347-54.
301. Golais F, Mrázová V. Human alpha and beta herpesviruses and cancer: passengers or foes? *Folia Microbiologica*. 2020;65(3):439-49.
302. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. *Wiad Lek*. 2020;8(73):1600-5.
303. Gou J, Li ZY. Accuracy of endometrial biopsy by Pipelle: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 9):84-5. DOI: [10.1093/annonc/mdz426.024](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz426.024).
304. Goyal BK, Gaur I, Sharma S, Saha A, Das NK. Transvaginal sonography versus hysteroscopy in evaluation of abnormal uterine bleeding. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(2):120-5.

305. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science*. 1986;231(4742):1150-4.
306. Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, Kasapis M, Mantalenakis S. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: A prospective study. *Hum Reprod*. 1999;14(2):479-84.
307. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1327-31.
308. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):174-93.
309. Hasim HA, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Syst Rev Gynecol*. 2015;213(4):469-78.
310. Hawe J, Abbott J, Hunter D, Phillips G, Garry R. A randomised controlled trial comparing the Cavaterm endometrial ablation system with the Nd:YAG laser for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *BJOG*. 2003;110(4):350-7.
311. HKCOG. The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia № 16. A Foundation College of Hong Kong Academy of Medicine; 2015. 14 p.
312. Hoaglin DC, Filonenko A, Glickman ME, Wasiak R, Gidwani R. Use of mixed-treatment-comparison methods in estimating efficacy of treatments for heavy menstrual bleeding. *Eur J Med Res*. 2013;18(1):17. DOI: 10.1186/2047-783x-18-17.
313. Horban NE, Dzys NP, Lynchak OV, Pokanevych TM. Features of

gynecological pathology in women of reproductive age from Kiev region. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2019;34:62-7.

314. Horban NY, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *J Med Life*. 2019;12(3):266-70.

315. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(2):348-53.

316. Hsiao K, Wu M, Tsai S. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2017;16(4):314-9.

317. Hysteroscopy, Best Practice in Outpatient. RCOG Green-top Guideline № 59; 2011. 22 p.

318. Ibrahim SA, Ibrahim MA. Study the accuracy of transvaginal ultrasound combined with endometrial office biopsy (Pipelle) as a predictor of final pathology in patients with abnormal uterine bleeding. *J Clin Obstet Gynecol Infertil*. 2019;3(1):1038.

319. Idelevich A, Vilella F. Mother and embryo cross-communication. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):376. DOI: 10.3390/genes11040376.

320. Ilavarasi CR, Jyothi GS, Alva NK. Study of the efficacy of pipelle biopsy technique to diagnose endometrial diseases in abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health*. 2019;10(2):75-80.

321. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *European J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.

322. Iversen ML, Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:171-5.
323. Jones K, Abbott J, Hawe J, Sutton C, Garry R. Endometrial laser intrauterine thermotherapy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: the first British experience. *Int J Obstet Gynaecol.* 2001;108(7):749-53.
324. Kamal A, Tempest N, Parkes C, Alnafakh R, Makrydima S, Adishesh M, Hapangama DK. Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;25(2):129-48.
325. Kang SK, Giovanniello G, Kim S, Bedell S, Babb JS, Bennett GL. Performance of multidetector CT in the evaluation of the endometrium: Measurement of endometrial thickness and detection of disease. *Clin Radiol.* 2014;69(11):1123-8.
326. Kanopiene D, Vidugiriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Med (Wars).* 2015;10(1):70-6.
327. Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical study of endometrial polyp and role of diagnostic hysteroscopy and blind avulsion of polyp. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):QC01-14. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18173.7983.
328. Karakaya BK, Ozkan NT, Kansu-Celik H, Coskun B, Saridogan E, Evliyaoglu O. Malignancy risk of endometrial polyps among geriatric women. *Int J Gerontology.* 2018;12(3):215-7.
329. Kasap E, Karaarslan S, Gur EB, Genc M, Sahin N, Güclü S. Investigation of the roles of cyclooxygenase-2 and galectin-3 expression in the pathogenesis of premenopausal endometrial polyps. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(3):225-30.

330. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:69-75.
331. Kim MK, Seong SJ, Kim JW, Bae DS, Jeon S, Kwon SH, Lee TS. Management of endometrial hyperplasia: a survey of members of the Korean Gynecologic Oncology Group. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(7):1277-84.
332. Kim MK, Seong SJ, Kim JW, Jeon S, Choi HS, Lee IH, et al. Management of endometrial hyperplasia with a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System: A Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(4):711-5.
333. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60.
334. Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ono A, Masuda K, Ueki A, et al. Flexible hysteroscopy with narrow band imaging (NBI) for endoscopic diagnosis of malignant endometrial lesions. *Int J Oncol.* 2011;38(3):613-8.
335. Kisu I, Banno K, Kobayashi Y, Ono A, Masuda K, Ueki A, et al. Narrow band imaging hysteroscopy: a comparative study using randomized video images. *Int J Oncol.* 2011;39(5):1057-62.
336. Kitaya K, Yasuo T, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Current understanding of chronic endometritis. *Diagnostic Histopathology.* 2013;19(7):231-7.
337. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3474-80.
338. Klip H, Burger CW, De Kraker J, Van Leeuwen FE. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.*

2001;16(11):2451-8.

339. Komatsu S, Yokoyama Y, Nagino M. Gut microbiota and bacterial translocation in digestive surgery: the impact of probiotics. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(3):401-16.

340. Kondratiuk V, Nikitina I, Gorban N. Optimization tactics of diagnosis and treatment of women of reproductive age with dysplastic lesions of squamous cervical epithelium and hyperproliferative diseases of the uterus: collection of works 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology; Turkey; 2017:602-11.

341. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327-40.

342. Kosei N, Zakharenko N, Herman D. Endometrial polyps in women of reproductive age: clinical and pathogenetic variations. *Georgian Med News.* 2017;273:16-22.

343. Kotdawala P, Kotdawala S, Nagar N. Evaluation of endometrium in perimenopausal abnormal uterine bleeding. *J Midlife Health.* 2013;4(1):16-21.

344. Kreizman-Shefer H, Pricop J, Goldman S, Elmalah I, Shalev E. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer. *Diagn Pathol.* 2014;9:77. DOI: 10.1186/1746-1596-9-77.

345. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflamm Res.* 2016;65(10):785-94.

346. Kunitomi H, Banno K, Yanokura M, Takeda T, Iijima M, Nakamura K, et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer (Review). *Oncology Letters.* 2017;14(3):3297-301. DOI: 10.3892/ol.2017.6640.

347. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.
348. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Canlorbe G, Daraï E, Graesslin O. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(4):282-5.
349. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Glass AG, Sherman ME. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 2008;98(1):45-53.
350. Lacey V Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1):39-44.
351. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
352. Lasmar BP, Lasmar RB. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;123(3):236-9.
353. Lax SF. Endometritis. Seltene Erkrankung mit klinischer Relevanz? *Der Pathologe*. 2016;37(6):521-5.
354. Lecomte S, Demay F, Ferrière F, Pakdel F. Phytochemicals targeting estrogen receptors: beneficial rather than adverse effects? *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1381. DOI: 10.3390/ijms18071381.
355. Leitao MM Jr, Han G, Lee LX, Abu-Rustum NR, Brown CL, Chi DS, et al. Complex atypical hyperplasia of the uterus: characteristics and prediction of underlying carcinoma risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):349.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.05.004.

356. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest*. 1992;90(1):188-95.
357. Lethaby A, Cooke I, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;4:CD002126. DOI: 10.1002/14651858.CD002126.pub2.
358. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014;21(1):2. DOI: 10.1186/1423-0127-21-2.
359. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim JYH. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2017;124:44-53.
360. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):80. DOI: 10.1186/s12958-018-0391-5.
361. Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Angioni S, Garuti G, De Angelis C. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: the Italian Multicenter Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(6):1169-76.
362. Machado RB, Pompei LM, Badalotti M, Ferriani R, Cruz AM, Nahas E, Maia H Jr. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(1):219-24.
363. Maia H Jr, Correia T, Freitas LA, Athayde C, Coutinho E. Cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(6):336-9.
364. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline № 67. London: RCOG/BSGE Joint Guideline; 2016. 30 p.
365. Management of endometriosis: pathophysiology to practice. APGO. Association of professors of gynecology and obstetrics; 2018. 30 p.
366. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women.

Green-top Guideline № 62. London: RCOG/BSGE Joint Guideline; 2011. 14 p.

367. Mansour D. Safer prescribing of therapeutic norethisterone for women at risk of venous thromboembolism. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2012;38(3):148-9.

368. Marchenko LA, Chernukha GE, Yakushevskaya OV, Gombolevskaya NA, Muravieva VV, Priputnevich TV, Ankirskaya AS. Clinical and microbiological aspects of chronic endometritis in women of reproductive age. *Antibiot Khimioter*. 2016;61(9-10):44-51.

369. Marci R, Gentili V, Bortolotti D, Lo Monte G, Caselli E, Bolzani S, et al. Presence of HHV- 6A in endometrial epithelial cells from women with primary unexplained infertility. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0158304. DOI: 10.1371/journal.pone.0158304.

370. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. Best practice and research. *Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(3):393-405.

371. Mason MJ, Winter AJ. How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect*. 2017;93(1):8-10.

372. Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Rahmioglu N, Koumantakis G, Kalogiannidis I, et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):5881-6.

373. Maybin JA, Hirani N, Brown P, Jabbour HN, Critchley HO. The regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and prostaglandin F2a during human endometrial repair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2475-83.

374. Metello J, Jimenez J. Hysteroscopy and infertility. In: *Mastering the techniques in hysteroscopy*, Shawki O, Deshmukh S, Pacheco LA, eds. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 2017. 454 p.

375. Miyamoto T, Shiozawa T. Two-sided role of estrogen on endometrial carcinogenesis: stimulator or suppressor? *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):370-5.

376. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol.* 1998;147(11):1038-42.

377. Modesitt SC, Hallowell PT, Slack-Davis JK, Michalek RD, Atkins KA, Kelley SL, et al. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):238-45.

378. Momeni M, Kolev V, Costin D, Mizrachi HH, Chuang L, Warner RR, Gretz HF. Primary pulmonary carcinoid tumor with metastasis to endometrial polyp. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(1):91-3.

379. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408.

380. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:3-22.

381. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gyn Pathol.* 2007;26(2):103-14.

382. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, Williams AR, Blithe DL. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21:591-8.

383. Nauc ler CS, Geisler J, Vetvik K. The emerging role of human cytomegalovirus infection in human carcinogenesis: a review of current evidence and potential therapeutic implications. *Oncotarget.* 2019;10(42):4333-47.

384. Nazim F, Hayat Z, Hannan A, Ikram U, Nazim K. Role of transvaginal ultrasound in identifying endometrial hyperplasia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013;25(1-2):100-2.
385. Ngô C, Chéreau C, Nicco C, Weill B, Chapron C, Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol*. 2009;175(1):225-34.
386. Nicula R, Diculescu D, Lencu CC, Ciortea R, Bucuri CE, Oltean IA, Trif IA, Miha D. Accuracy of transvaginal ultrasonography compared to endometrial biopsy for the etiological diagnosis of abnormal perimenopausal bleeding. *Clujul Med*. 2017;90(1):33-9.
387. Nieminen TT, Gylling A, Abdel-Rahman WM. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(18):5772-83.
388. Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, Leeftang MM, Brölmann HA, Hehekamp WJ, Mol BWJ. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD011126. DOI: 10.1002/14651858.CD011126.pub2.
389. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247.
390. Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;17(6):529-36.
391. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1535-65.
392. Obu U, Chin K. Endometrial laser intrauterine thermotherapy for the

treatment of dysfunctional uterine bleeding. *BJOG. Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110(1):92-3.

393. Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicenter randomised trial. *BJOG.* 2014;121(4):477-86.

394. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, Slappendel A, Tichelaar HJ. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol.* 2000;53(9):697-703.

395. Orejuela FJ, Ramondetta LM, Smith J, Brown J, Lemos LB, Li Y, Hollier LM. Estrogen and progesterone receptors and cyclooxygenase 2 expression in endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and normal endometrium. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):483-8.

396. Horice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.

397. Ovarian cysts in postmenopausal women. Green-top Guideline № 34. London: RCOG/BSGE Joint Guideline; 2003. 31 p.

398. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Bozkurt U, Akgul MA, Haberal A. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(1):10-4.

399. Ozturk M, Ulubay M, Alanbay I, Keskin U, Karasahin E, Yenen MC. Using narrow-band imaging with conventional hysteroscopy increases the detection of chronic endometritis in abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynecol Res.* 2016;42(1):67-71.

400. Paavonen J, Brunham RC. Bacterial vaginosis and desquamative inflammatory vaginitis. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2246-54.

401. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92.
402. Park HJ, Park JE, Lee H, Kim SJ, Yun JI, Kim M, Park KH, Lee ST. Integrins functioning in uterine endometrial stromal and epithelial cells in estrus. *Reproduction.* 2017;153(3):351-60.
403. Park YR, Lee SW, Kim Y, Bae IY, Kim HK, Choe J, Kim YM. Endometrial thickness cut-off value by transvaginal ultrasonography for screening of endometrial pathology in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(6):445-53.
404. Pawłowicz PS, Ajdacka U. The role of laparoscopy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2015;10(1):44-8.
405. Pejić S, Todorovic A, Stojiljković V, Pavlović I. Antioxidant status and sex hormones in women with complex endometrial hyperplasia. *Cel Mol Biol.* 2016;62(11):51-6.
406. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018;111(6):933-43.
407. Pereira AK, Garcia MT, Pinheiro W, Ejzenberg D, Soares JM Jr, Baracat EC. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric.* 2015;18(4):498-502.
408. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review. *Surg Res Pract.* 2015;2015:914390. DOI: 10.1155/2015/914390.
409. Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C, Frountzas M, Perrea D, Vlachos GD. Systemic hypertension and diabetes mellitus as predictors of malignancy among women with endometrial polyps: a meta-analysis of observational

studies. *Menopause*. 2016;23(6):691-7.

410. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(1):6-13.

411. Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2005. 167 p.

412. Piedade D, Azevedo-Pereira JM. The role of microRNAs in the pathogenesis of herpesvirus infection. *Viruses*. 2016;8(6):156. DOI: 10.3390/v8060156.

413. Pinheiro A, Antunes A Jr, Andrade L, De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl2, Cox2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Mol Med Rep*. 2014;9(6):2335-41.

414. Polet R, Squifflet J, Donnez J. ELITT: endometrial laser intrauterine thermo-therapy. *Rev Gynaecol Pract*. 2003;3(1):51-6.

415. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril*. 1999;71(5):853-9.

416. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-6.

417. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1233-42.

418. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Should progesterone and estrogen receptors be assessed for predicting the

response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and cancer? A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(8):976-87.

419. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale ME, 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. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(6):522-8.

420. Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrisak K, Tanmahasamut P, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(2):98-106.

421. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(10):565-76.

422. Razia S, Nakayama K, Tsukao M, Nakamura K, Ishikawa M, Ishibashi T, et al. Metastasis of breast cancer to an endometrial polyp, the cervix and a leiomyoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2017;14(4):4585-92.

423. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):678.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.

424. Resta L, Cicinelli E, Lettini T, Montrone T, Mitola PC, Crupano FM, Marinaccio M, Rossi R. Possible inflammatory origin of endometrial polyps. *Arch Reprod Med Sex Health.* 2018;1(2):8-16.

425. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.

426. Sadro CT. Imaging the endometrium: A pictorial essay. *Can Assoc Radiol J*. 2016;67(3):254-62.
427. Safe S, Kim K, Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(5):263-75.
428. Salamonsen LA, Evans J, Nguyen HPT, Edgell TA. The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(3):218-25.
429. Salhab M, Singh-Ranger G, Mokbel R, Jouhra F, Jiang WG, Mokbel K. Cyclooxygenase-2 mRNA expression correlates with aromatase expression in human breast cancer. *J Surg Oncol*. 2007;96(5):424-8.
430. 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;23(2):232-54.
431. Scarselli G, Bargelli G, Taddei GL, Marchionni M, Peruzzi E, Pieralli A, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as an effective treatment option for endometrial hyperplasia: a 15-year follow-up study. *Fertil Steril*. 2011;95(1):420-2.
432. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, Greco P, Nappi L. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. DOI: [10.1155/2017/7265238](https://doi.org/10.1155/2017/7265238).
433. Seror J, Faivre E, Prevot S, Deffieux X. Tuberculosis endometrial polyp. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:176124. DOI: [10.1155/2013/176124](https://doi.org/10.1155/2013/176124).
434. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):393-402.

435. Shapirova RI, Maltseva LI, Tsyplakov DE, Zhelezova ME. Morphological characterization of endometrium in woman with viral-bacterial endometritis. *TOJDAC*. 2017;7:1804-7.
436. Shokouhi B. Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and post-menopause women. *Niger Med J*. 2015;56(5):353-6.
437. Showkat MS, Khondker L, Nabi S, Bhowmik B. Role of transvaginal sonography (TVS) in the detection of endometrial hyperplasia. *Mymensingh Med J*. 2014;23(3):530-7.
438. Shwayder JM. Normal pelvic anatomy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4):563-80.
439. Sivridios E, Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. *Virch Arch*. 2008;453(3):223-31.
440. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(3):107-11.
441. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, Xiao Y. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2019;111(4):772-9.
442. Stewart EA. Endometrial polyps. UpToDate; 2020.
443. Suff N, Karda R, Diaz JA, Ng J, Baruteau J, Perocheau D, et al. Ascending vaginal infection using bioluminescent bacteria evokes intrauterine inflammation, preterm birth, and neonatal brain injury in pregnant mice. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2164-76.
444. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):523-9.

445. Tang Z, Zhou R, Bao D, Liu C, Wei L. Clinical characteristics of 42 cases of malignant endometrial polyps. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014;49(3):204-7.
446. Taniguchi F, Kaponis A, Izawa M, Kiyama T. Apoptosis and endometriosis. *Front Med (Lausanne)*. 2011;3:648-62.
447. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organ. *Int J Surg*. 2017;43:7-16.
448. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, Yoshikawa H, Yajima A, Noda K, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(3):223-30.
449. Timmermans A, Gerritse MB, Opmeer BC, Jansen FW, Mol BW, Veersema S. Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(5):286-90.
450. Tinelli R, Surico D, Leo L, Pinto V, Surico N, Fusco A, et al. Accuracy and efficacy of narrow-band imaging versus white light hysteroscopy for the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. *Menopause*. 2011;18(9):1026-9.
451. Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, Marbaix E, Baurain JF, Luyckx M. Fertility sparing treatment in patients with early stage endometrial cancer, using a combination of surgery and GnRH agonist: a monocentric retrospective study and review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:240. DOI: [10.3389/fmed.2018.00240](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00240).
452. Tohma YA, Onalan G, Esin S, Sahin H, Aysun D, Kuscu E, Haberal A, Zeyneloglu HB. Are there any predictors of endometrial premalignancy/malignancy within endometrial polyps in infertile patients? *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(5):512-8.
453. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu

KH, Doganay M. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5423-5.

454. Torre LA, Islami F, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-57.

455. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, Zullo F. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria. *Histopathology*. 2019;74(5):676-87.

456. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(4):839-43.

457. Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiaffarino F, Dridi D, Vercellini P, Parazzini F. The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48-56.

458. Umranikar S, Clark TJ, Saridogan E, Miligkos D, Arambage K, Torbe E, et al. BSGE/ESGE guideline on management of fluid distension media in operative hysteroscopy. *Gynecol Surg*. 2016;13(4):289-303.

459. Vakiani M, Vavilis D, Agorastos T, Stamatopoulos P, Assimaki A, Bontis J. Histopathological findings of the endometrium in patients with dysfunctional uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1996;23(4):236-9.

460. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):284-98.

461. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in

the treatment of endometrial hyperplasia – A long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(2):169-75.

462. Veena P, Baskaran D, Maurya DK, Kubera NS, Dorairaj J. Addition of power Doppler to grey scale transvaginal ultrasonography for improving the prediction of endometrial pathology in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Indian J Med Res.* 2018;148(3):302-8.

463. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet.* 1999;354(9190):1586-90.

464. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.

465. Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract.* 2011;207(11):680-5.

466. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, Ettler H, Edris F, Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(1):66-77.

467. Vovk IB, Gorban NE, Kondratiuk VK. Clinicopathologic aspects of endometrial proliferous processes in women of reproductive age. *Galician Med J.* 2017;24(4):7-11.

468. Walther-António MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y.

469. Wang M, Fan W, Ye M, Tian C, Zhao L, Wang J, et al. Molecular profiles and tumor mutational burden analysis in Chinese patients with gynecologic cancer. *Sci Rep.* 2018;8:8990. DOI: 10.1038/s41598-018-25583-6.

470. Wang XW, Tian JW, Wang HK. Diagnostic value of transvaginal color Doppler ultrasound on endometrial lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(6):842-5.
471. Wang Y, Ma X, Wang Y, Liu Y, Liu C. Comparison of different scoring systems in the assessment of estrogen receptor status for predicting prognosis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(2):111-8.
472. WHO classification of tumours of female reproductive organs. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. 4th edn. vol. 6. Lyon: IARC. International Agency for Research on Cancer; 2014. 316 p.
473. Wilailak S, Jurapinyo M, Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role this modality in evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas*. 2005;50(2):111-6.
474. Wilson PC, Buza N, Hui P. Progression of endometrial hyperplasia: a revisit under the 2014 WHO classifications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(2):1617-25.
475. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):89-98.
476. Wolfman W, Leyland N, Heywood M, Singh SS, Rittenberg DA, Soucy R, et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Cancer*. 2009;32(10):990-9.
477. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
478. Wortman M. «See-and-Treat» hysteroscopy in the management of endometrial polyps. *Surg Tech Int*. 2016;28:177-84.
479. Xiyi J, Tang H, Chen T. Epidemiology of gynecologic cancer in China. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1):e7. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e7.
480. Yang CH, Almomen A, Wee YS, Jarboe EA, Peterson CM, Janát-Amsbury MM. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model

recapitulating human disease progression and genetic aberrations. *Cancer Med.* 2015;4(7):1039-50.

481. Zaino R, Carinelli S, Ellenson L. Uterine corpus: epithelial tumors and precursors. In: *WHO Classification of Tumors of FEMALE Reproductive Organs*, Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R, eds. 4th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2014:125-35.

482. Zhang S, Gong TT, Liu FH, Jiang YT, Sun H, Ma XX, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national burden of endometrial cancer, 1990–2017: results from the global burden of disease study, 2017. *Front Oncol.* 2019;9:1440. DOI: 10.3389/fonc.2019.01440.

483. Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H, Armant DR. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013;34(5):939-80.

484. Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, Guo ZZ, Ma JL, Yan L. Higher prevalence of endometrial polyps in infertile patients with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(6):558-63.

485. Zheng W, Khurana R, Farahmand S, Wang Y, Zhang ZF, Felix JC. p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(12):1463-73.

486. Zhong C, Franklin M, Wiemels J, McKean-Cowdin R, Chung NT, Benbow J, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):788-92.

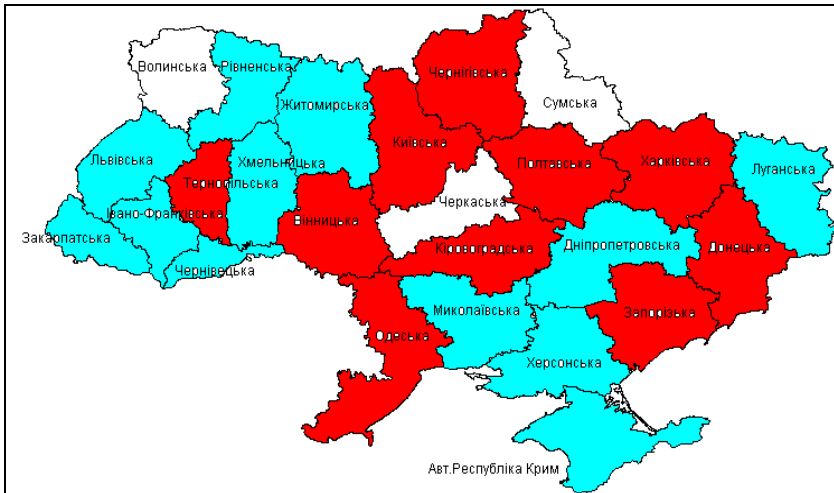


Рис. А.5. Відносний ризик виникнення раку тіла матки серед жінок 18 років і старше в областях порівняно з Україною, 2010-2013 рр. (м. Київ – 1,18; 1,16-1,20; м. Севастополь – 1,26; 1,21-1,30).

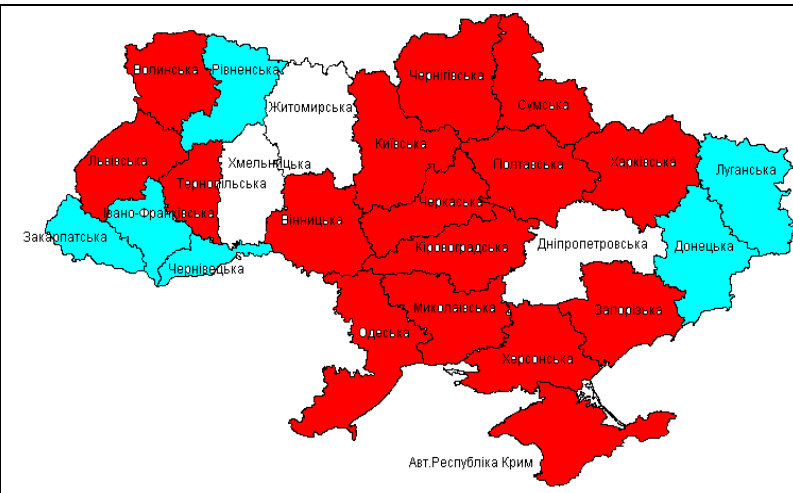


Рис. А.6. Відносний ризик виникнення раку тіла матки серед жінок 18 років і старше в областях порівняно з Україною, 2014-2017 рр. (м. Київ – 1,33; 1,31-1,34).

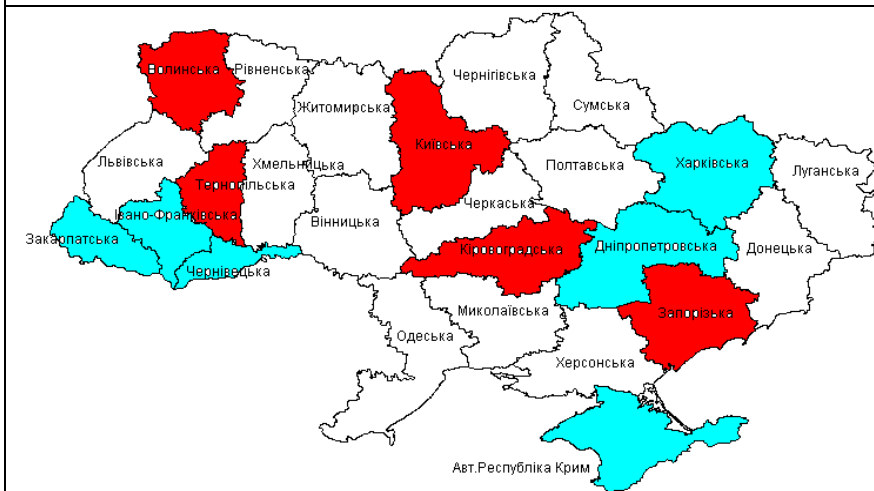


Рис. А.7. Відносний ризик захворюваності на рак тіла матки серед жінок працездатного віку в областях порівняно з Україною, 2010-2013 рр. (м. Київ – 1,01; 0,93-1,11; м. Севастополь – 0,68; 0,50-0,92).

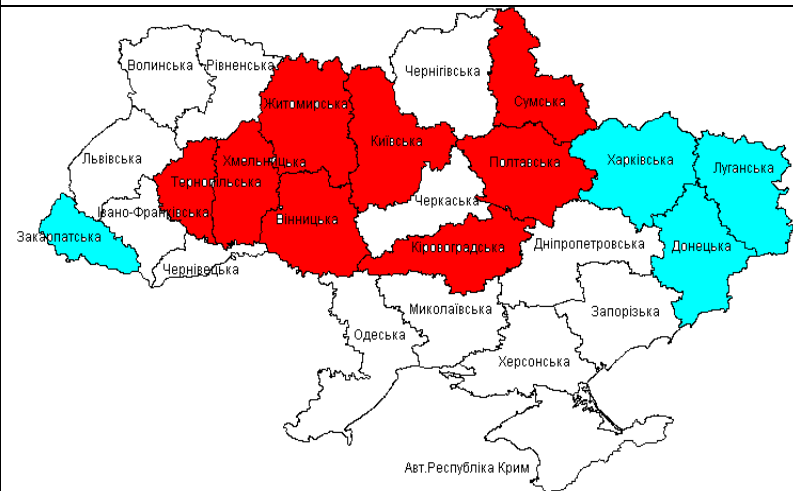


Рис. А.8. Відносний ризик захворюваності на рак тіла матки серед жінок працездатного віку в областях порівняно з Україною, 2014-2017 рр. (м. Київ – 1,16; 1,07-1,27).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горбань НЄ. Безплідність в шлюбі в областях України. Генофонд і здоров'я: природний і штучний добір серед населення України [монографія] (за ред. Тимченко О.І., Линчак О.В., Поканевич Т.М.). Київ: Медінформ; 2015. С. 58-64. (Особистий внесок: написаний підрозділ, підготовка матеріалу до друку).
2. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів при лейоміомі матки на тлі запальних захворювань статевих органів. Здоровье женщины. 2015;100(4):122-5.
3. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ. Влагалищная гормональная релизинг-система – современное решение насущных проблем. Здоровье женщины. 2015;104(8):42-5. (Особистий внесок: огляд літератури, підготовка матеріалів до друку).
4. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Лисяна ТО, Горбань НЄ, Пономарьова ІГ. Особливості аеробної та анаеробної мікрофлори у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями матки і ендометрія. Здоровье женщины. 2016;108(2):102-7. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних).
5. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ. Гиперплазия эндометрия (клиническая лекция). Здоровье женщины. 2016;111(5):10-8. (Особистий внесок: огляд літератури, підготовка матеріалів до друку).
6. Лисяна ТО, Пономарьова ІГ, Ковальчук ОА, Кацалап ОМ, Горбань НЄ. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія. Світ медицини та біології. 2017;62(4):54-8. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).
7. Горбань НЄ. Полип и гиперплазия эндометрия –

этиопатогенетические аспекты рационального подхода к проблеме. Вісник наукових досліджень. 2017;89(4):67-72.

8. Vovk IB, Gorban NE, Kondratiuk VK. Clinicopathologic Aspects of Endometrial Proliferous Processes in Women of Reproductive Age. Галицький лікарський вісник. 2017;4(24):7-11. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

9. Горбань НЄ. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). Вісник наукових досліджень. 2018;90(1):39-44.

10. Корнацкая АГ, Вовк ИБ, Горбань НЕ, Ракша ИИ. Гистероскопия в диагностике гиперпролиферативных процессов эндометрия. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;22(2):52-7. (Особистий внесок: клінічне дослідження, аналіз даних).

11. Горбань НЕ, Задорожная ТД, Вовк ИБ, Кондратюк ВК, Килихевич СН. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии. Запорожский мед. журн. 2019;115(4):491-8. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).

12. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Лысяная ТА, Нетреба НИ, Пономарева ИГ. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;23(1):73-80. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, узагальнення результатів).

13. Антипкін ЮГ, Горбань НЄ, Борисюк ОЮ, Линчак ОВ. Репродуктивне здоров'я жінок-мешканок радіоактивно забруднених територій України (2007-2017 рр.). Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2019;(24):284-295. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

14. Горбань НЄ, Задорожна ТД, Вовк ИБ, Жулкевич ІВ. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку. Вісник наук. досліджень. 2019;95(2):47-52. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне

дослідження, аналіз даних).

15. Horban NE, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*. 2019;3(12):266-70. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

16. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Порухення менструальної функції: ситуація в світі – і в Україні - у жінок репродуктивного віку та з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019;81(3):77-83. (Особистий внесок: клінічне дослідження, підготовка матеріалу до друку).

17. Горбань НЄ, Вовк ІБ, Гойда НГ, Линчак ОВ. Безплідність як основний аспект порушення генеративної функції жінок з неатиповою гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;39(3):62-72. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

18. Горбань НЄ, Кондратюк ВК, Ракша П. Оцінка ехографічних показників у жінок з гіперпроліферативною патологією ендометрія. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;24(2):32-8. (Особистий внесок: ідея роботи, клінічне дослідження, аналіз даних).

19. Horban NE., Dzys NP., Lynchak OV., Pokanevych TM. Features of gynecological pathology in women of reproductive age from Kiev region. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2019;(34):62-7. (Особистий внесок: ідея роботи, підготовка матеріалу до друку).

20. Вовк ІБ., Задорожна ТД., Горбань НЄ, Кондратюк ВК. Клініко-імуногістохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку. *Медичні перспективи*. 2020;25(1):134-41. (Особистий внесок: огляд літератури, клінічне дослідження, підготовка матеріалів до друку).

21. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO.

Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(8):1600-5. (Особистий внесок: ідея роботи, аналіз даних, підготовка матеріалу до друку).

22. Горбань НЄ. Особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку з проліферативною патологією статевих органів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2016;(25):23-32.

23. Kondratiuk VK, Nikitina IM, Gorban NE. Optimization tactics of diagnosis and treatment of women of reproductive age with dysplastic lesions of squamous cervical epithelium and hyperproliferative diseases of the uterus. *Збірник наукових праць 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology; 2017 May 17; Antalya*. p.602-11. (Особистий внесок: узагальнення результатів, підготовка матеріалу до друку).

24. Горбань НЄ. Оптимізація лікування поєднаної доброякісної гіперпроліферативної патології матки. *Журнал Національної академії медичних наук України. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю НАМН України. Матеріали конференції. Спеціальний випуск*. 2018. С. 26-7.

25. Вовк ІБ, Горбань НЄ, Нетреба НІ, Кондратюк ВК, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики цитомегаловірусної інфекції у жінок. Патент України UA 105990 U. 2016 квіт. 11. 6 с. (Особистий внесок: патентний пошук, підготовка патентної документації).

26. Нетреба НІ, Вовк ІБ, Горбань НЄ, Басюк СМ, Доброчинська ЛІ, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб визначення антигену вірусу цитомегалії у жінок репродуктивного віку. Патент України UA 106004 U. 2016 квіт. 11, 4 с. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка патентної документації).

27. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Горбань НЄ, Чубей ГВ, Ракша П, винахідники; Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України", патентовласник. Спосіб діагностики особливостей диспластичних уражень епітелію шийки матки у жінок з гіперпроліферативними захворюваннями тіла матки. Патент України UA 135178 U. 2019 черв. 25. 5 с. (Особистий внесок: аналіз даних, підготовка патентної документації).

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні результати роботи висвітлено та обговорено на: міжнародній науково-практичній конференції «Планування сім'ї в аспекті демографічної ситуації в державі» (Київ, 2016); XIV з'їзді акушерів-гінекологів України «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (Київ, 2016); II міжнародному мультидисциплінарному конгресі «Тиждень доказової медицини в Україні», секція «Акушерство і гінекологія» (Київ, 2016); Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016, 2017); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2016, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Івано-Франківськ, 2017); The 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (Туреччина, Анталія, 2017); засіданні Президії Національної академії медичних наук України (Київ, 2017); міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю НАМН України (Київ, 2018); VII міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», круглому столі «Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гіперпроліферативних захворювань статевих органів у жінок репродуктивного віку» (Київ, 2018); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (Київ, 2018); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок» (Київ, 2018, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (Дніпро, 2019); 28 міжнародній медичній виставці «Public Health 2019» (Київ, 2019); пленумі асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019).