

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛОМАКІНА ІРИНА СЕРГІЇВНА

УДК: 618.514.1:618.179-06

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ У
ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ**

222 – Медицина

О22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

_____ (Ломакіна І.С.)

Науковий керівник:

Рожковська Наталя Миколаївна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Ломакіна І.С. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (О22 - Охорона здоров'я). - Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2023.

У дисертаційній роботі на підставі отриманих даних щодо вивчення факторів ризику, клініко-морфологічних особливостей поєднаних гіперпластичних процесів ендометрія та міометрія, змін метаболічного профілю пацієнток, приведений алгоритм діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПМ), які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.

Поєднана патологія ендометрія та міометрія спостерігається у 40-55% жінок пременопаузального віку, при цьому у 40 % жінок з міомою матки, аденоміозом та у 80 % жінок з гіперплазією ендометрія (ГЕ) виникають аномальні маткові кровотечі (АМК).

Аномальні маткові кровотечі є однією з основних причин госпіталізації жінок у гінекологічні стаціонари, є показами для 2/3 усіх гістеректомій, які можуть бути причиною додаткових ускладнень. Тому актуальним є пошук ефективних терапевтичних підходів для зменшення частоти оперативних втручань.

Частота рецидивів гіперплазії ендометрія та порушень менструальної функції на тлі поєднаної доброякісної гіперпроліферативної патології після гормонального лікування залишається досить високою. Враховуючи зростання ризику малігнізації в пременопаузі, питання ранньої діагностики та індивідуалізованого лікування не втрачає своєї актуальності.

У клінічній практиці недостатньо уваги приділяється оцінці імуногістохімічних особливостей (фенотипів) поєднаних гіперпроліферативних процесів матки. Це ускладнює вибір оптимального лікування та збільшує ймовірність розвитку ускладнень та рецидивів АМК.

В умовах обмеженості доступу до сучасних молекулярно-генетичних технологій при визначенні фенотипу пріоритет надається загальноклінічним методам дослідження, а також застосуванню патоморфологічних та імуногістохімічних (ІГХ) методів *in vivo*. Однак, оцінка зв'язку різних фенотипів із виникненням АМК та вибір оптимальних лікувальних стратегій досі є нерозв'язаним науковим завданням.

Мета дослідження: знизити кількість рецидивів аномальних маткових кровотеч та гіперплазії ендометрія у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія на підставі вивчення їх клініко-морфологічних особливостей і розробки алгоритму діагностично-лікувальних заходів.

При проведенні ретроспективного когортного дослідження проаналізовано 343 історії хвороб жінок пременопаузального віку з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія з АМК групи А та 107 історій хвороб жінок з поєднаним ураженням ендометрія та міометрія без проявів АМК групи Б.

На проспективному етапі дослідження обстежено 60 жінок пременопаузального віку групи І з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, 30 пацієнток групи ІІ з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія без АМК. У якості групи контролю обстежено 30 практично здорових жінок того ж віку, що проходили планове обстеження перед введенням з метою контрацепції ЛНГ-ВМС

У групі І виділено основну групу ОГ (n=30), в якій проведено лікування за розробленим алгоритмом, та групу порівняння ГП (n=30), в якій лікування

відбувалася відповідно існуючим протоколам. Проведено порівняння результатів лікування через 6 і 12 міс.

Поєднані гіперпластичні захворювання ендометрія і міометрія мають місце у кожній другій пацієнтки перименопаузального віку, яка страждає на аномальні маткові кровотечі. На підставі проведення ретроспективного аналізу медичної документації визначено, що основними факторами ризику АМК у хворих з поєднаною патологією ендометрія і міометрія визначено вік старше 40 років (ВШ 2,1 (1,2-3,6)), індекс маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ВШ 3,8 (2,2-6,5)), наявність супутньої патології, в тому числі цукрового діабету 2 типу: ВШ 3,4 (1,4; 8,0), артеріальної гіпертензії (ВШ 4,0 (2,- 6,4)), патології щитоподібної залози (ВШ=10,5 (2,5- 43,7)), чисельні аборти (ВШ 3,2 (1,7; 6,0).

Клінічними особливостями поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія, ускладнених АМК, є наступні: підвищена маса тіла ((73,1±1,3) кг) проти (66,0±1,9) кг, $p<0,05$) та індекс маси тіла ((26,9±0,4) кг/м² проти (24,3±0,7) кг/м², $p<0,05$); більша тривалість менструації ((8,0±0,1) днів проти (5,4±0,2) днів, $p<0,05$); більша тривалість менструального циклу ((32,5±1,5) днів проти (29,0±0,9) днів, $p<0,05$); більша питома вага у 1,8 рази рясних менструацій– 85,0 % проти 46,7 % (ВШ 7,4 (2,7-20,4)) і дисменореї у 1,8 рази – 76,7 % проти 43,3 % (ВШ 4,3 (1,7-11,0)); більша у 1,9 рази кількість випадків аденоміозу – 68,3 % проти 36,7 % (ВШ 3,7 (1,5-9,4)) і менша у 2,7 рази частота жінок з лейоміомою матки у сполученні з ГЕ – 15,0 % проти 40,0 % (ВШ 0,3 (0,1-0,7)); більша частота штучного переривання вагітності у 2,2 рази – 58,3 % проти 23,3 % (ВШ 3,9 (1,5-10,0)); більша частота захворювань серцево-судинної системи у 2,5 рази – 50,0 % проти 20,0 % (ВШ 4,0 (1,4-11,2)), а також анемії у 7,2 рази – 48,3 % проти 6,7 % (ВШ 13,1 (2,9-60,0)).

Встановлено, що появі АМК у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія сприяють зміни у ліпідному та вуглеводному обміні: збільшення рівня загального холестерину у 1,2 рази ($p<0,01$), тригліцеридів – у 1,3 ($p<0,01$), ліпопротеїдів низької

щільності – у 1,7 ($p < 0,01$), β -ліпопротеїдів – у 2,0 ($p < 0,01$), коефіцієнту атерогенності – у 2,6 ($p < 0,01$), глюкози натще – у 1,2 ($p < 0,01$), інсуліну натще – у 1,2 ($p < 0,01$), індексу НОМА – у 1,4 ($p < 0,01$) на тлі зниження ліпопротеїдів високої щільності у 1,7 рази ($p < 0,01$). Вираженість дисліпідемії тісно корелює з інтенсивністю АМК ($r = 0,65$, $p < 0,02$). Через те, що гіперестрогенемія, яка спостерігається при метаболічному синдромі, має певний вплив на перебіг та розвиток аденоміозу та іншої гіперпроліферативної патології матки, МС може бути розглянутий як фактор ризику прогресування гіперпроліферативного патологічного процесу.

При імуногістохімічному дослідженні ендометрія виявлено, що експресія альфа-рецепторів до естрогену ER α у пацієток I та II групи була більш високою у залозах (Me(25 %;75 %)=90 (80; 100) аніж у стромі (Me(25 %;75 %)=80 (60; 90) у I групі та (Me(25 %;75 %)=90 (80;100) і (Me(25 %;75 %)=70 (60;100) – у II групі. Натомість, кількість клітин з позитивною реакцією на рецептори до прогестерону PgR у стромі та залозах практично не відрізнялася—Me(25 %;75 %)=70 (60; 80) та Me(25 %;75 %)=80 (50; 80) у I групі та Me(25 %;75 %)=80 (60; 100) та Me(25 %;75 %)=80 (50; 90) – у II групі. Експресія білку Ki-67 була вище у залозах, для I групи - (Me(25 %;75 %)=90 (70; 100), у стромі вона не перевищувала 50 % - (Me(25 %;75 %)=40 (30; 50). Для II групи були одержані дані (Me(25 %;75 %)=80 (70; 90) та (Me(25 %;75 %)=40 (20; 60) відповідно. У контрольній групі у всіх зразках реакція на альфа-рецептори до естрогену та рецептори до прогестерону була позитивною, кількість клітин з позитивною реакцією на білок Ki-67 не перевищувала (Me(25 %;75 %)=20 (10; 30). Статистично значущі відмінності репрезентації експресії були зареєстровані для ER α ($\chi^2 = 42,7$ df=4 $p < 0,001$), PgR ($\chi^2 = 15,5$ df=4 $p = 0,004$) та Ki-67 ($\chi^2 = 24,1$ df=4 $p < 0,001$). Найбільш значущим чинником ризику АМК у пацієток з поєднаними ГПМ визначена низька експресія PgR (ВШ 23,0 (1,3-420,4)).

В залежності від функціонального стану рецепторів ендометрія визначені сім варіантів фенотипів поєднаних гіперпластичних процесів матки: 1) низька експресія ER α , PgR та Ki-67; 2) помірна експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67; 3) помірна експресія ER α та Ki-67, низька експресія PgR; 4) висока експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67; 5) висока експресія ER α , низька експресія PgR, помірна експресія Ki-67; 6) Висока експресія ER α , помірна експресія PgR, низька експресія Ki-67; 7) висока експресія ER α та PgR, помірна експресія Ki-67. Встановлено наявність кореляційних зв'язків середньої сили між значеннями коефіцієнту атерогенності та експресією рецепторів естрогену ($r=0,51$) та білку Ki-67 ($r=0,59$), а також із жировою масою тіла ($r=0,62$ для ER α). Вираженість експресії PgR має сильний негативний кореляційний зв'язок з патологічними змінами ендометріально-міометрального з'єднання ($r=-0,71$), що дало змогу враховувати ці критерії у створенні диференційованого алгоритму обстеження та ведення пацієток з урахуванням клініко-морфологічних патогенетичних варіантів захворювання.

Доведено, що диференційований підхід до лікування поєднаних гіперпроліферативних захворювань ендо- і міометрія, ускладнених АМК, що в комплексі лікувально-профілактичних засобів, спрямованих на корекцію анемії, модифікацію способу життя, нормалізацію маси тіла, включає урахування рецепторного статусу ендометрія та наявності патологічних змін ендометріально-міометрального з'єднання, не мав негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін, дозволив досягнути нормалізації рецепторного апарату ендометрія, зменшення експресії Ki-67 до 30 % у залозах та до 15 % у стромі. Явища персистенції АМК у вигляді «кровомазання» спостерігалися у 6,7 % пацієток основної групи проти 30,0 % пацієток групи порівняння, пролікованих без урахування морфофункціонального фенотипу захворювання (ВШ 0,17, 95% ДІ 0,03-0,85, $p<0,04$), що свідчить про більшу ефективність

запропонованих лікувальних підходів з урахуванням клініко-морфологічних патогенетичних варіантів захворювання.

Наукова новизна дослідження. Вперше проведений порівняльний аналіз патоморфологічних та імуногістохімічних властивостей ендометрія пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами. Суттєво доповнені уявлення про механізми розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія. Вперше вивчені фенотипи ГППМ з точки зору ризику АМК та комплаєнсу лікування. Вперше розроблено теоретичне підґрунтя для диференційованого застосування засобів консервативного та хірургічного лікування у жінок з ГППМ в пременопаузі. Вперше доповнені наукові дані про морфо-функціональний стан ендометріально-міометріального з'єднання, порушення нормальної морфології якого є характерним для аденоміозу та міоми матки. Вперше розроблено та впроваджено принцип диференційованого підходу до лікування пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами, який ґрунтується на врахуванні експресії рецепторів ER α , PgR та білку – маркера клітинної проліферації Ki-67, а також залучення у патологічний процес ендометріально-міометріального з'єднання за даними візуалізаційних досліджень.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі вивчення факторів ризику, клініко-морфологічних особливостей поєднаних гіперпластичних захворювань ендометрія – міометрія, змін метаболічного профілю пацієток, вдосконалено алгоритм діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки, ускладненими АМК, з метою покращення результатів лікування, зменшення частоти рецидивів, оперативних втручань.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувальному процесі медичних закладів, у яких жінки з

поєднаною гіперпроліферативною патологією ендо – і міометрія проходили дослідження та лікування: БМЦ ОНМедУ (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок № 2» ММР (м. Миколаїв), КНП «Пологовий будинок № 3» ММР (м. Миколаїв), що засвідчено відповідними актами впровадження.

Ключові слова: поєднані гіперпроліферативні процеси ендометрія і міометрія, гіперплазія ендометрія, поліп ендометрія, міома матки, аденоміоз, аномальні маткові кровотечі, порушення менструальної функції, морфофункціональні фенотипи, гестагени.

Abstract

Lomakina I. S. Clinic- morphological features of combined hyperproliferative process of endo- and myometrium in patients with abnormal uterine bleeding - Qualifying scientific work with manuscript rights.

Disertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy n the specialty 222 “Medicine” (O 22). Odesa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2023.

In the dissertation, based on the data obtained on the study of risk factors, clinical and morphological features of combined hyperplastic diseases of the endometrium and myometrium, changes in the metabolic profile of female patients, an algorithm of diagnostic and therapeutic measures in the complex management of patients with combined hyperproliferative diseases of the uterus, which are complicated by abnormal uterine bleeding, is given. .

The combined pathology of the endometrium and myometrium is observed in 40-55% of premenopausal women, while 40% of women with uterine fibroids, adenomyosis, and 80% of women with endometrial hyperplasia (HE) develop abnormal uterine bleeding (AUB).

Abnormal uterine bleeding is one of the main reasons for hospitalization of women in gynecological hospitals, it is the indication for 2/3 of all hysterectomies,

which can cause additional complications. Therefore, the search for effective therapeutic approaches to reduce the frequency of surgical interventions is urgent.

The frequency of relapses of endometrial hyperplasia and disorders of menstrual function against the background of combined benign hyperproliferative pathology after hormonal treatment remains quite high. Given the increased risk of malignancy in premenopause, the issue of early diagnosis and individualized treatment does not lose its relevance.

In clinical practice, insufficient attention is paid to the assessment of immunohistochemical features (phenotypes) of combined hyperproliferative processes of the uterus. This complicates the choice of optimal treatment and increases the likelihood of developing complications and relapses of AUB.

In conditions of limited access to modern molecular genetic technologies, when determining the phenotype, priority is given to general clinical research methods, as well as to the application of pathomorphological and immunohistochemical (IHC) methods *in vivo*. However, the assessment of the connection of different phenotypes with the occurrence of AUB and the selection of optimal treatment strategies is still an unsolved scientific task.

The purpose of the study: to reduce the number of recurrences of abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia in women with combined hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium based on the study of their clinical and morphological features and the development of an algorithm for diagnostic and therapeutic measures.

When conducting a retrospective cohort study, 343 case histories of premenopausal women with combined hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium with AUB group A and 107 case histories of women with combined endometrial and myometrial lesions without manifestations of AMC group B were analyzed.

At the prospective stage of the study, 60 women of premenopausal age of group I with combined hyperproliferative processes of the endometrium and

myometrium, complicated by AUB, 30 patients of group II with combined hyperproliferative processes of the endo- and myometrium without AUB were examined. As a control group, 30 practically healthy women of the same age who underwent a routine examination before the introduction of LNG-IUD for contraception were examined.

In group I, the main group of OG (n=30), in which treatment was carried out according to the developed algorithm, and a comparison group of GP (n=30), in which treatment was carried out according to existing protocols, were selected. The results of treatment after 6 and 12 months were compared.

Combined endometrial and myometrial hyperplastic diseases occur in every second premenopausal patient suffering from abnormal uterine bleeding. On the basis of a retrospective analysis of medical records, it was determined that the main risk factors for AUB in patients with combined pathology of the endometrium and myometrium are age over 40 years (OR 2.1 (1.2-3.6)), body mass index (BMI) more than 30 kg/m² (OR 3.8 (2.2-6.5)), the presence of concomitant pathology, including type 2 diabetes (OR 3.4 (1.4; 8.0)), arterial hypertension (OR 4.0 (2.- 6.4)), thyroid pathology (OR 10.5 (2.5- 43.7)), multiple abortions (OR 3.2 (1.7; 6.0)).

Clinical features of the combined hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium, complicated by AMC, are the following: increased body weight ((73.1±1.3) kg) versus (66.0±1.9) kg, p<0.05) and index body mass ((26.9±0.4) kg/m² vs. (24.3±0.7) kg/m², p<0.05); longer duration of menstruation ((8.0±0.1) days versus (5.4±0.2) days, p<0.05); longer duration of the menstrual cycle ((32.5±1.5) days versus (29.0±0.9) days, p<0.05); 1.8 times higher specific gravity of heavy menstruation - 85.0% versus 46.7% (OR 7.4 (2.7-20.4)) and 1.8 times more dysmenorrhea - 76.7% versus 43, 3% (OR 4.3 (1.7-11.0)); a 1.9 times higher number of cases of adenomyosis - 68.3% versus 36.7% (OR 3.7 (1.5-9.4)) and a 2.7 times lower frequency of women with uterine leiomyoma in combination with GE – 15.0% against 40.0% (OR 0.3 (0.1-0.7)); 2.2 times greater frequency of artificial termination of pregnancy - 58.3% versus 23.3% (OR 3.9 (1.5-10.0)); 2.5

times higher frequency of diseases of the cardiovascular system - 50.0% versus 20.0% (OR 4.0 (1.4-11.2), as well as anemia 7.2 times - 48.3% against 6.7% (OR 13.1 (2.9-60.0).

It was established that the appearance of AUB in women with combined hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium contributes to changes in lipid and carbohydrate metabolism: an increase in the level of total cholesterol by 1.2 times ($p < 0.01$), triglycerides by 1.3 ($p < 0.01$), low-density lipoproteins – by 1.7 ($p < 0.01$), β -lipoproteins – by 2.0 ($p < 0.01$), atherogenicity coefficient – by 2.6 ($p < 0.01$), fasting glucose - by 1.2 ($p < 0.01$), fasting insulin - by 1.2 ($p < 0.01$), HOMA index - by 1.4 ($p < 0.01$) against the background of a decrease in high-density lipoproteins 1.7 times ($p < 0.01$). The expression of dyslipidemia closely correlates with the intensity of AUB ($r = 0.65$, $p < 0.02$). Due to the fact that hyperestrogenemia, which is observed in metabolic syndrome, has a certain influence on the course and development of adenomyosis and other hyperproliferative pathology of the uterus, MS can be considered as a risk factor for the progression of the hyperproliferative pathological process.

During the immunohistochemical study of the endometrium, it was found that the expression of alpha-receptors for estrogen $ER\alpha$ in patients of the I and II groups was higher in the glands (Me(25%;75%)=90 (80;100) than in the stroma (Me(25%;75%)=80 (60; 90) in the 1st group and (Me(25%;75%)=90 (80;100) and (Me(25%;75%)=70 (60;100) - in group II. On the other hand, the number of cells with a positive reaction to PgR progesterone receptors in the stroma and glands did not differ - Me(25%;75%)=70 (60;80) and Me(25%;75%)= 80 (50; 80) in group I and Me(25%;75%)=80 (60; 100) and Me(25%;75%)=80 (50; 90) – in group II. 67 was higher in the glands, for the I group - (Me(25%;75%)=90 (70; 100), in the stroma it did not exceed 50% - (Me(25%;75%)=40 (30; 50)). For the II group, data were obtained (Me(25%;75%)=80 (70; 90) and (Me(25%;75%)=40 (20; 60)), respectively. In the control group, in all samples, the reaction on alpha receptors to estrogen and receptors to progesterone was positive, the number of cells with a

positive reaction to Ki-67 protein did not exceed (Me(25%;75%)=20 (10; 30). Statistically significant differences in expression representation were registered for ER α ($\chi^2=42.7$ df=4 p<0.001), PgR ($\chi^2=15.5$ df=4 p=0.004) and Ki-67 ($\chi^2=24.1$ df=4 p<0.001). Low expression of PgR was identified as the most significant risk factor for AUB in patients with combined HPP (OR 23.0 (1.3-420.4)).

Depending on the functional state of the endometrial receptors, seven variants of the phenotypes of the combined hyperplastic processes of the uterus are defined: 1) low expression of ER α , PgR and Ki-67; 2) moderate expression of ER α , low expression of PgR and Ki-67; 3) moderate expression of ER α and Ki-67, low expression of PgR; 4) high expression of ER α , low expression of PgR and Ki-67; 5) high expression of ER α , low expression of PgR, moderate expression of Ki-67; 6) High expression of ER α , moderate expression of PgR, low expression of Ki-67; 7) high expression of ER α and PgR, moderate expression of Ki-67. Correlations of medium strength were established between the values of the atherogenicity coefficient and the expression of estrogen receptors (r=0.51) and Ki-67 protein (r=0.59), as well as with body fat mass (r=0.62 for ER α). The expression of PgR has a strong negative correlation with pathological changes of the endometrial-myometrial junction (r=-0.71), which made it possible to consider these criteria in the creation of a differentiated algorithm for the examination and management of patients taking into account clinical and morphological pathogenetic variants of the disease .

It has been proven that a differentiated approach to the treatment of combined hyperproliferative diseases of the endometrium and myometrium, complicated by AMC, that in a complex of therapeutic and preventive measures aimed at correction of anemia, modification of lifestyle, normalization of body weight, carbohydrate and lipid metabolism, includes taking into account the receptor status of the endometrium and the presence of pathological changes in the endometrial-myometrial junction, allowed to achieve the normalization of the receptor apparatus of the endometrium, to reduce Ki-67 expression to 30% in the glands and to 15% in

the stroma. Phenomena of AUB persistence in the form of "bleeding" were observed in 6.7% of patients in the main group versus 30.0% of patients in the comparison group, treated without taking into account the morphofunctional phenotype of the disease (OR 0.17, 95% CI 0.03-0.85, $p < 0.04$), which indicates the greater effectiveness of the proposed treatment approaches, taking into account the clinical and morphological pathogenetic variants of the disease.

Scientific novelty of the research. For the first time, a comparative analysis of the pathomorphological and immunohistochemical properties of the endometrium of patients with combined hyperproliferative processes of the endo and myometrium, complicated by abnormal uterine bleeding, was performed. Concepts about the mechanisms of development of hyperproliferative processes of the endomyometrium have been significantly improved. Phenotypes of endometrial hyperplasia were studied for the first time from the point of view of risk of AUB and treatment compliance. For the first time, a theoretical foundation was developed for the differentiated use of conservative and surgical treatment in women in premenopause. For the first time, scientific data on the morpho-functional state of the endometrial-myometrial junction, the violation of the normal morphology of which is characteristic of adenomyosis and uterine myoma, have been supplemented. For the first time, the principle of a differentiated approach to the treatment of patients with combined endo- and myometrial hyperproliferative processes complicated by abnormal uterine bleeding was developed and implemented, which is based on taking into account the expression of receptors ER α , PgR and Ki-67, a marker of cell proliferation, as well as involvement in the pathological process endometrial-myometrial junction according to imaging studies.

Practical significance of the obtained results. Based on the study of risk factors, clinical and morphological characteristics of combined hyperplastic diseases of the endo- and myometrium, changes in the metabolic profile of patients, the algorithm of diagnostic and therapeutic measures in the complex management of patients with combined hyperproliferative diseases of the uterus complicated by

AUB has been improved, with the aim of improving treatment results, reducing the frequency relapses, operative interventions.

Implementation of research results. The results of the study were implemented in the treatment process of medical institutions in which women with combined endo- and myometrial hyperproliferative pathology underwent research and treatment: BMC ONMedU (Odesa), KNP "Maternity House No. 2" MMR (Mykolaiv), KNP "Maternity building No. 3" MMR (Mykolaiv), which is certified by the relevant acts of implementation.

Key words: combined hyperproliferative processes of the endometrium and myometrium, endometrial hyperplasia, endometrial polyp, uterine myoma, adenomyosis, abnormal uterine bleeding, menstrual disorders, morphofunctional phenotypes, gestagens.

Список публікацій здобувача

Праці, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Таранова ІС. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія і міометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2019; 1(171): 69-73.

2. Запорожан ВМ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС. Роль порушень ліпідного обміну у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:80-84. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

3. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 4:39-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54>. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

4. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС, Шпак ІВ, Железов ДМ. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрія та міометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2023;1(67):74-78. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.74-78>. *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку)*.

5. Ломакіна ІС, Мороз НВ. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієток з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2023;2(183):37-41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>. *(Обстеження пацієток та обробка результатів дослідження, підготовка до друку)*.

6. Rozhkovskaya NM, Sitnikova VO, Siviy SM, Lomakina IS. Clinical and morphological features of combined hyperplastic diseases of the uterus against the background of adenomyosis. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):226-233. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.025>. *(Збір матеріалу, та обробка результатів дослідження, підготовка до друку)*.

7. Lomakina IS, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syviy SM. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 169-182. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.022> *(Обстеження і лікування пацієток, обробка результатів, дослідження, підготовка статті до друку)*.

Праці які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Таранова ІС, Вододюк ОВ, Лукьянчук ОВ. Патоморфоз лейомиом под воздействием прогестинов. Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 Трав 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; Спец. вип. 1:17. *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку)*.

9. Рожковська НМ, Таранова ІС. Аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича); 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: ВДНЗ України БДМУ; 2019:120-122. <http://conference.bsmu.edu.ua/perinat/paper/view/15811/8660>. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

10. Таранова ІС, Рожковська НМ, Гладчук ІЗ. Гістероскопічна міомектомія в лікуванні аномальних маткових кровотеч у жінок з субмукозною міомою матки. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение. (Мат-ли науково-практичної конференції з міжнародною участю. Контраверсії в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи. 22-23 Бер 2019, м. Київ). 2019; 44-45. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

11. Таранова ІС. Ретроспективний аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли науково-практичної конференції. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). 18-19 Квіт 2019 року, м. Одеса. Одеса: ОНМедУ, 2019: 83. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

12. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. 3-4 Жовт 2019 року м. Київ. 2019:9-10. (Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).

13. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Метаболічний синдром у пацієнок з сукупною патологією ендо- і міометрія. Мат-ли Всеукраїнської науково-

практичної конференції з міжнародною участю. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики, 12-13 Груд 2019 року «Буковель». Івано-Франківськ, ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ», 2019:30. *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

14. Ломакіна ІС, Сивий СМ. Сукупна патологія ендо- і міометрія у пацієнок із метаболічним синдромом. Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених). 9-10 Квіт 2020 року, м. Одеса. Одеса:ОНМедУ:117. *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

15. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 Квіт 2023 р., м. Одеса). 2023;2(99):220. *(Збір та обробка результатів дослідження, підготовка до друку).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Марічереда ВГ, Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Спосіб прогнозування ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у перименопаузі. Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УкрМедПатентІнформ). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2021; 61: 4 с. *(Участь у розробці способу прогнозування, підготовка до друку).*

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	32
1.1. Аномальні маткові кровотечі як медична, соціальна та психоемоційна проблема	32
1.2. Класифікація, поширеність та етіопатогенетичні аспекти гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами	37
1.3. Роль рецепторів стероїдних гормонів та білка Ki-67 в ендометрії при гіперпроліферативних процесах ендо- та міометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами	45
1.4. Клініка та діагностика гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія	52
1.5. Лікування поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- та міометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами	58
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	61
2.1. Програма дослідження	61
2.2. Методи дослідження	62
2.3. Дотримання біоетичних стандартів	69
2.4. Методи лікування	70
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МІОМЕТРІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ЇХ УСКЛАДНЕННЯ	

АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ У ПІЗНЬОМУ РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)	73
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПИ ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ І МІОМЕТРІЯ НА ПРОСПЕКТИВНОМУ ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ	80
4.1 Клініко-анамнестична характеристика пацієнток	80
4.2. Гормональний профіль та психоемоційний статус обстежених жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія	87
4.3 Особливості візуалізації матки при поєднаних гіперпроліферативних процесах ендометрія та міометрія	89
4.4. Особливості ліпідного та вуглеводного метаболізму обстежених пацієнток	99
4.5. Морфофункціональні особливості ендометрія у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, обтяженими аномальними матковими кровотечами	104
4.6. Вплив дисліпідемії на експресію біомаркерів ендометрія у обстежених пацієнток	115
4.7. Клінічні фенотипи в залежності від ступеня залучення ендометріально -міометріального з'єднання у патологічний процес	117
РОЗДІЛ 5 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ПОЄДНАНИМИ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДО– І МІОМЕТРІЯ, ЯКІ УСКЛАДНЮЮТЬСЯ АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ	122
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	144

ВИСНОВКИ	164
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	168
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	169
ДОДАТКИ	201

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

аГнРГ	–	агоністи гонадотропін-рилізинг-гормону
АМГ	–	антимюлерів гормон
АМК	–	аномальна маткова кровотеча
АТ	–	артеріальний тиск
АФК	–	активні форми кисню
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	–	відносний ризик
ВШ	–	відношення шансів
ГЕ	–	гіперплазія ендометрія
ГПЕ	–	гіперпластичні процеси ендометрія
ГПП		гіперпроліферативні процеси
ДІ	–	довірчий інтервал
ЕМЗ	–	ендометріально-міометріальне з'єднання
ДНК	–	дезоксірибонуклеїнова кислота
ЖМТ	–	жирова маса тіла
ЗАК	–	загальний аналіз крові
ЗАС	–	загальний аналіз сечі
ЗДА	–	залізодефіцитна анемія
ІГХ	–	імуногістохімія
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІР	–	індекс резистентності
КДК	–	кольорове доплерівське картування

КОК	-	комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
ЛМ	-	лейоміома
ЛНГ- ВМС	-	левоноргестрол виділяюча внутрішньоматкова система
ЛПВЩ	-	ліпопротеїди високої щільності
ЛПЗ	-	лікувально-профілактичний заклад
ЛПНЩ	-	ліпопротеїди низької щільності
міРНК	-	мікро РНК
МКХ	-	міжнародна класифікація хвороб
МРТ	-	мультиспіральна комп'ютерна томографія
МС		метаболічний синдром
ПІ	-	пульсаційний індекс
ПОЛ	-	перекисне окиснення ліпідів
РЕ	-	рак ендометрія
РНК	-	рибонуклеїнова кислота
РТМ	-	рак тіла матки
СПКЯ	-	синдром полікістозних яєчників
СХТБ	-	синдром хронічного тазового болю
ТМК	-	тяжкі маткові кровотечі
ТТГ	-	тиреотропний гормон
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ФСГ	-	фолікулостимулюючий гормон
ЦД	-	цукровий діабет
ЧСС	-	частота серцевих скорочень

ACUM	-	accessory and cavitated uterine masses
AUB	-	abnormal uterine bleeding
AUC	-	area under curve
BAX	-	Bcl-2 associated X, apoptosis regulator
Bcl-2	-	B-cell lymphoma-2
CIOMS	-	council for International Organizations of Medical Sciences
DEER	-	diseases of endometrium–evaluation and risk scoring system
EIN	-	endometrial intraepithelial neoplasia
EMC	-	endometrial-myometrial compound
ER α	-	estrogene receptor-alpha
LHG-IUD	-	levonorgestrel intrauterine system
FIGO	-	Federation International of Gycecology and Obstetrics
GCP	-	Good Clinical Practice
GPER	-	G-білковий рецептор естрогену
HRSD	-	Hamilton Rating Scale for Depression
ICH	-	International Conference of Harmonisation
IETA	-	International Endometrial Tumor Analysis Group
Me	-	медіана
NICE	-	The National Institute for Health and Care Excellence
PALM-COEIN	-	<i>p</i> olyp; <i>a</i> denomyosis; <i>l</i> eiomyoma; <i>m</i> alignancy and hyperplasia; <i>c</i> oagulopathy; <i>o</i> vulatory dysfunction; <i>e</i> ndometrial; <i>i</i> atrogenic; <i>n</i> ot yet classified
PAEC	-	Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes
PgR	-	progesterone receptor
PBS	-	phosphate buffered saline

- PTEN - phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
- RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynecology
- SPGRM - selective progesteron receptor modulators
- SERMs - selective estrogen receptor modulators
- VEGF - vascular endothelial growth factor
- Wnt - Wingless + Int-1

ВСТУП

У структурі гінекологічної захворюваності нерідко спостерігається сполучення гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія [1]. До них, насамперед, належать гіперплазія ендометрія (ГЕ), лейоміома матки та аденоміоз. Лейоміома матки – доброякісне моноклональне новоутворення, що утворюються з гладком'язових клітин і фібробластів матки; ГЕ – це патологічна проліферація залоз ендометрія зі збільшенням співвідношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм; аденоміоз – доброякісний стан, що характеризується наявністю ектопічних ендометріальних залоз у підлеглому міометрії [1-4].

Саме аденоміоз є однією з основних причин хронічних аномальних маткових кровотеч (АМК), що викликає увагу багатьох дослідників. Але в більшості випадків аденоміоз поєднується з такими гіперпроліферативними процесами (ГПП) матки, як міома, поліпи і ГЕ, що зумовлено спільними механізмами розвитку цих естрогензалежних станів, що супроводжуються також хронічним запальним процесом. У переважній кількості жінок в перименопаузі з наявністю супутньої екстрагенітальної патології та метаболічних розладів зростає частота радикального оперативного лікування у зв'язку з коморбідністю при таких захворюваннях [5].

У більшості хворих з поєднаною патологією ендометрія і міометрія помічається виражена клінічна симптоматика. До неї можна віднести хронічний тазовий біль, порушення з боку суміжних органів, проблеми з репродуктивною функцією, але найбільш частими симптомами, що супроводжують дану патологію, є АМК [6-9]. Наслідком АМК у жінок з поєднаною патологією ендометрія і міометрія є залізодефіцитна анемія (ЗДА) [9], яка сприяє розвитку трофічних порушень в органах та тканинах, а в силу цього, призводить до погіршення якості життя [10, 11].

Через те, що захворювання ендометрія має коморбідний характер, частота радикального оперативного втручання у жінок пременопаузального віку з наявністю супутньої екстрагенітальної патології зростає. Суттєвим фактором ризику ГПП матки, які включають аденоміоз, міому матки і ГЕ, є наявність у жінок метаболічних порушень [5, 12].

Для жінок з доброякісними ГПП матки та метаболічним синдромом (МС) спостерігається збільшення частоти хронічних АМК. В сучасній епідеміологічній ситуації усіх країн світу серед населення характерна висока поширеність МС, частота якого коливається від 10,6 % у Китаї до 24 % у США. Також варто зазначити, що у жінок він спостерігається в 2,4 раза частіше, ніж у чоловіків [13, 14].

За даними Національного інституту здоров'я США (2001) було запропоновано критерії для визначення і діагностики МС при підтвердженні 3 і більше з таких ознак: абдомінальне ожиріння (окружність талії понад 88 см у жінок; підвищений вміст тригліцеридів у плазмі крові понад 1,69 ммоль/л; зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у жінок < 1,29 ммоль/л; артеріальна гіпертензія або підвищення артеріального тиску (АТ) понад 130/85 мм рт. ст., гіперглікемія натще > 6,1 ммоль/л [15].

Досі складною є оцінка фенотипових характеристик гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) у пацієток в пременопаузі при наявності нестабільного менструального циклу. З урахуванням того, що при ГПЕ можуть мати місце як вогнищеві або дифузні ураження, з різноманітними цитоархітектурними структурними та клітинними відмінностями, діагностика та прогнозування перебігу ГПЕ залишається складним завданням [16-19].

При супутніх гіперпроліферативних захворюваннях міометрія, наприклад, аденоміозі, цитоархітектоніка ендометрія також зазнає змін. Наявність гетеротопічних ендометріальних включень в міометрії з порушенням гістологічної будови міометрія супроводжується гладком'язовою гіперплазією і змінами локального імунітету [16, 20, 21]. Гетеротопії при

аденоміозі є похідними базального, а не функціонального шару ендометрія і відповідно гірше реагують на гормональну терапію, ніж гетеротопії при зовнішньому ендометріозі [22].

У клінічній практиці недостатньо уваги приділяється оцінці імуногістохімічних (ІГХ) особливостей (фенотипів) гіперпроліферативних захворювань матки. Це ускладнює вибір оптимальної терапії та збільшує ймовірність розвитку ускладнень та рецидивів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України відповідно до плану науково-дослідних робіт «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно – генетичних технологій» (2018–2022 рр., номер державної реєстрації 0117U007494); та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Дисертантка була співвиконавцем зазначених тем.

Мета дослідження: знизити кількість рецидивів аномальних маткових кровотеч та гіперплазії ендометрія у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія на підставі вивчення їх клініко-морфологічних особливостей і розробки алгоритму діагностично-лікувальних заходів.

Завдання дослідження:

1. На підставі проведення ретроспективного аналізу медичної документації визначити фактори ризику аномальних маткових кровотеч у пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія.

2. Дослідити особливості клінічного перебігу поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами.

3. Оцінити роль метаболічних порушень у розвитку поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами.

4. Дослідити патоморфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами матки.

5. Визначити основні морфологічні фенотипи поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія в залежності від ступеня експресії естрогенових рецепторів- α , рецепторів прогестерону та Ki-67 в ендометрії та морфофункціональних змін ендометріально-міометріального з'єднання.

6. Вдосконалити алгоритм діагностично-лікувальних заходів у пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія з урахуванням патогенетичних варіантів захворювання, клініко-морфологічних особливостей та змін метаболічного профілю пацієнок.

Об'єкт дослідження: поєднані гіперпроліферативні процеси ендометрія та міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами, у жінок.

Предмет дослідження: клінічні особливості, морфофункціональний стан ендометрія та міометрія, метаболічний профіль пацієнок, результати лікування жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, загальні лабораторні, антропометричні, каліперометричні, інструментальні (ультразвукове дослідження, доплерографія, магнітно-резонансна томографія), ендоскопічні (кольпоскопія, гістероскопія, лапароскопія), біохімічні, психометричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. Вперше проведений порівняльний аналіз патоморфологічних та імуногістохімічних властивостей ендометрія та міометрія пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами матки, які

ускладнюються аномальними матковими кровотечами. Суттєво доповнені уявлення про механізми розвитку гіперпроліферативних процесів ендоміометрія. Вперше вивчені фенотипи гіперпластичних процесів матки з точки зору ризику АМК та комплаєнсу лікування. Вперше розроблено теоретичне підґрунтя для диференційованого застосування засобів консервативного та хірургічного лікування у жінок в пременопаузі. Вперше доповнені наукові дані про морфо-функціональний стан ендометріально-міометріального з'єднання, порушення нормальної морфології якого є характерним для аденоміозу та міоми матки. Вперше розроблено та впроваджено принцип диференційованого підходу до лікування пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендоміо- і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами, який ґрунтується на врахуванні експресії рецепторів ER α , PgR та білку – маркера клітинної проліферації Ki-67, а також залучення у патологічний процес ендометріально-міометріального з'єднання за даними візуалізаційних досліджень.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі вивчення факторів ризику, клініко-морфологічних особливостей поєднаних гіперпластичних захворювань ендоміо- і міометрія, змін метаболічного профілю пацієнок, вдосконалено алгоритм діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки, ускладненими АМК, що сприяло покращенню результатів лікування, зменшенню частоти рецидивів, оперативних втручань.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувальному процесі медичних закладів, у яких жінки з поєднаною гіперпроліферативною патологією ендоміо- і міометрія проходили дослідження та лікування: БМЦ ОНМедУ (м. Одеса), КНП «Пологовий будинок № 2» ММР (м. Миколаїв), КНП «Пологовий будинок № 3» ММР (м. Миколаїв), що засвідчено відповідними актами впровадження.

Теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі студентів, інтернів та лікарів-курсантів при викладанні курсу гінекології на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є закінченим самостійним науковим дослідженням і реалізацією ідей автора. Здобувачка проаналізувала наукову літературу, разом з науковим керівником визначила мету та завдання, розробила методологію дослідження, обґрунтувала основні положення та сформулювала висновки. Особисто виконала збір, аналіз і узагальнення клінічного матеріалу дослідження, статистичну обробку й порівняльний аналіз результатів, їх опис та ілюстрацію. Самостійно проводилося накопичення, викопіювання первинної документації, розроблено карти обстеження пацієнок. У роботах, виконаних у співавторстві, здобувачу належали вибір напрямку досліджень, виконання клініко-лабораторного та інструментального обстеження жінок, збір даних, збір зразків операційних матеріалів, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. Дисертантка не використовувала результати та ідеї співавторів. Автором особисто проведено статистичну обробку, інтерпретацію та узагальнення результатів, презентацію їх у вигляді таблиць та рисунків. Дані клінічних досліджень опубліковані у фахових виданнях, журналах, збірках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з'їздів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговоренні на XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Контраверсії в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи» (Київ, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих

вчених) (Одеса, 2019); Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (Буковель, 2019); міжнародній науковій конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених), присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (Одеса, 2020); 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я» (Одеса, 2023).

Публікації. Наукові та практичні результати дисертації викладені повністю в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових робіт, з яких: 5 статей у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, (у тому числі 2 статті – у виданні, індексованому в наукометричній базі SCOPUS), 2 статті – в іноземних періодичних виданнях, 8 тез у матеріалах конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 213 сторінках машинописного тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями і 48 рисунками. Список використаної літератури включає 245 джерело, з яких 185 латиницею та 50 кирилицею.

РОЗДІЛ 1

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ У
ПАЦІЄНТОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1. Аномальні маткові кровотечі як медична, соціальна та психоемоційна проблема

АМК – це узагальнююче поняття для будь-якого відхилення менструального циклу від норми, що включає зміни регулярності і частоти менструацій, тривалості кровотечі або кількості крові, що втрачається. Тяжку менструальну кровотечу (ТМК) визначають як «надмірну менструальну крововтрату, що порушує фізичний стан, соціальні, емоційні та/або матеріальні умови життя жінки». ТМК справляють негативний вплив на якість життя жінок. Велика кількість жінок звертається за допомогою до лікарів-терапевтів з приводу зазначеної патології, що також є причиною направлення пацієнток до спеціалізованих установ. За даними Центру медичної статистики МОЗ України у 2013 р. на розлади менструального циклу вперше захворіло 116182 жінок репродуктивного віку або 11,02 на 1000 жінок репродуктивного віку. За період 2008-2013 рр. захворюваність на розлади менструальної функції у жінок репродуктивного віку збільшилась на 4,5 % (2008 р. - 10,52, 2013 р. - 11,02). Однак, остаточні дані про захворюваність та поширеність ТМК в Україні відсутні. В офіційній статистиці обліковуються загальні дані про порушення менструального циклу, що певною мірою відображають проблему аномальних маткових кровотеч [23].

Деякі дослідники вважають, що менструальну кровотечу слід оцінювати за шістьма параметрами: частотою, тривалістю, регулярністю, об'ємом, наявністю або відсутністю міжменструальної кровотечі та

позапланової кровотечі (у осіб, які отримують прогестин з естрогеном або без нього) [24-26]. Типова фізіологічна менструація відбувається кожні 24–38 днів, триває менше 8 днів і має коливання від найдовшого до найкоротшого циклу менше 7–9 днів. Крім того, обсяг типової менструальної кровотечі не повинен впливати на якість життя. АМК є загальноприйнятим загальним терміном для аномалій менструального циклу, який підрозділяються на гострі або хронічні [24-26].

Хронічна АМК — це «кровотеча з тіла матки, яка є ненормальною за обсягом, регулярністю та/або часом і була присутня протягом більшої частини останніх 6 місяців» [26]. Гостра АМК — це «епізод сильної кровотечі, яка, на думку клініциста, є достатньою для того, щоб вимагати негайного втручання для запобігання подальшій крововтраті» [26]. Гостра АМК може виникати при наявності хронічних АМК або як самостійний епізод. АМК може бути частими або рідкісними, тривалими, нерегулярними або важкими. Тяжка менструальна кровотеча (ТМК) визначається як «надмірна менструальна крововтрата, яка заважає фізичній, соціальній, емоційній та/або матеріальній якості життя жінки» [27]. Міжменструальна кровотеча — це спонтанна кровотеча між менструальними циклами, яка може бути циклічною або випадковою [26].

За кодами Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) розрізняють:

- N 92. Надмірна, часта та нерегулярна менструація
- N 92.0 Надмірна і часта менструація з регулярним циклом
- N 92.1 Надмірна і часта менструація з нерегулярним циклом
- N 92.2 Надмірна менструація в період статевого дозрівання
- N 92.3 Овуляційна кровотеча
- N 92.8 Дисфункціональна маткова кровотеча.

У 2011 р. FIGO виклала основну класифікацію станів, які спричиняють АМК, з незначними оновленнями у 2018 році [25, 26]. Ця класифікація

актуальна як для лікарів первинної ланки, так і для спеціалістів і дослідників. Дев'ять основних категорій упорядковано в аббревіатурі PALM-SOEIN, де кожна літера позначає причину: поліп (P), аденоміоз (A), лейоміома (міома матки) (L), ГЕ та малігнізоване новоутворення (M), коагулопатія (C), овуляторна дисфункція (O), ендометріальний фактор (E), ятрогенний (I) і не класифікований інакше (N). Тому, можна сказати, що пацієнти мають, наприклад, АМК-Р та/або АМК-І.

Група причин PALM відноситься до органічних структурних причин АМК, які, як правило, є окремими сутностями, які можна оцінити або виміряти за допомогою методів візуалізації або гістопатології. Причини SOEIN відносяться до неструктурних причин АМК, тобто тих, які не можна оцінити або виміряти за допомогою візуалізації або гістопатології. Група N (не класифікована інакше) охоплює спектр станів, які можуть або не можуть бути оцінені або виміряні за допомогою методів візуалізації або гістопатології, і, зрештою, можуть бути поміщені в свою власну унікальну категорію [25, 26].

Після обстеження у пацієнтів можна діагностувати одну або декілька причин АМК, які можуть сприяти або не сприяти їхнім скаргам на кровотечу. Наприклад, третина жінок з аденоміозом може бути безсимптомною [28].

АМК є поширеним виснажливим симптомом, який найчастіше не загрожує життю, але змінює життя [29]. Повідомляється, що в усьому світі поширеність АМК сильно коливається – від 3% до 52%, залежно від використовуваної термінології, а також від того, чи були оцінки суб'єктивними чи об'єктивними [25, 30-32]. Суб'єктивні оцінки, швидше за все, призведуть до вищої поширеності АМК, ніж об'єктивні оцінки, оскільки вони базуються на особистому сприйнятті жінки щодо її кровотечі.

Об'єктивні оцінки проводяться або за допомогою менструальних щоденників, або шляхом вимірювання кількості менструальної крові на використаних засобах гігієни за допомогою лабораторних тестів, наприклад,

методу лужного гематину [33]. Суб'єктивні оцінки можуть відрізнятися залежно від культурних і суспільних точок зору; тому може бути важко порівнювати суб'єктивні оцінки в різних країнах або навіть у межах певних демографічних груп пацієнтів у межах популяції. Однак, з огляду на визначення АМК, клінічно важливою є суб'єктивна оцінка кровотечі людини. За оцінками Національного інституту охорони здоров'я та догляду (NICE) Королівського коледжу акушерів і гінекологів і FIGO, приблизно одна третина жінок у всьому світі має АМК на певному етапі свого репродуктивного віку [25, 30, 34]. У 2011 р. у Великій Британії було оцінено, що в Англії та Уельсі приблизно 1,5 мільйона жінок щорічно уражаються АМК [35]. АМК є четвертою за поширеністю причиною звернення до гінекологічних служб у Великобританії, і приблизно 20% з 1,2 мільйона звернень до спеціалізованих гінекологічних служб стосуються жінок з АМК у Великобританії [35, 36].

У середньому 30% жінок у всьому світі з АМК мають анемію, і ця цифра зростає приблизно до 60% у Південній Азії, східному Середземномор'ї та Африці, ймовірно, через поєднання дефіциту харчування, АМК та багатоплідної вагітності [37]. Дефіцит заліза є одним із найпоширеніших недоліків мікроелементів у всьому світі.

Жінки з АМК мають оцінку якості життя, пов'язану зі здоров'ям, нижчу за 25-й перцентиль порівняно із загальним жіночим населенням того ж віку [38]. Скарги на порушення менструального циклу впливають на всі аспекти життя людини, включаючи підвищений ризик передчасної смерті [39]. Люди частіше звертаються за медичною допомогою щодо АМК через соціальні та фізичні фактори, а не через психологічні [260]. Однак 50 % жінок із проблемами АМК та психічного здоров'я описують АМК як причину їх тривоги та депресії [34, 40].

Соціально-економічний тягар АМК є високим, загальні прямі та непрямі витрати у Великобританії та США перевищують 1,2 мільярда фунтів стерлінгів та 37 мільярдів доларів США відповідно [31, 38].

Протягом 20 років не було нових методів лікування симптомів АМК та/або ТМК у рутинному клінічному застосуванні, а негормональних методів лікування АМК та/або ТМК принаймні 30 років [35]. Також не існує стандартних біомаркерів для лікування АМК [41]. Особи, у яких спостерігається симптом АМК, часто представляють неоднорідну групу, що призводить до значних проблем із пропонуванням індивідуального лікування. Тому високоякісні дослідження для заповнення прогалин у наших знаннях про фізіологію та патологію менструального циклу мають вирішальне значення для покращення нашого розуміння цього стану. Ці знання дозволять визначити відповідний фенотип пацієнтів відповідно до принципів персоналізованої прецизійної медицини та сприятимуть більш специфічному лікуванню. У свою чергу, ці зміни можуть покращити якість життя жінок і уникнути більш інвазивного хірургічного лікування [24].

Таким чином, АМК є надзвичайно поширеною проблемою та представляє клінічну область незадоволеної потреби. Вони мають клінічні наслідки та високу вартість для системи охорони здоров'я. Акронім PALM-SOEIN, запропонований FIGO, може бути використаний як основа догляду; це покращує розуміння причин АМК, і таким чином сприяє ефективному збору анамнезу, обстеженню, дослідженням і лікуванню. ТМК, підгрупа АМК, є суб'єктивним діагнозом, і її слід лікувати в контексті покращення якості життя жінки. Наявні дані свідчать про низьку задоволеність стандартними варіантами лікування, що часто призводить до того, що жінки обирають серйозну операцію, таку як гістеректомія. Таким жінкам буде корисний індивідуальний підхід як для діагностики, так і для лікування, підкреслюючи дефіцит біомаркерів у цій області.

1.2. Класифікація, поширеність та етіопатогенетичні аспекти гіперпроліферативних процесів ендометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами

До поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія відносять стани, коли у однієї пацієнтки спостерігається будь-яке поєднання таких захворювань, як поліпи ендометрія, міома матки, аденоміоз та ГЕ.

ГЕ – це патологія матки, що представляє широкий спектр морфологічних змін ендометрія, які характеризуються збільшенням співвідношення залози до стромы ендометрія порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм [42].

У 2014 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) модифікувала класифікацію 1994 р., включивши лише 2 категорії: (1) гіперплазія без атипії та (2) гіперплазія з атипією (атипова гіперплазія або ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія) (EIN) [43].

Відповідно до МКХ -10), виділяють наступні ГПЕ [44]:

- N84 Поліп жіночих статевих органів.
- N84.0 Поліп тіла матки. Поліп ендометрія.
- N85 Інші незапальні ураження матки, за винятком шийки матки.
- N85.0 Залозиста ГЕ: кістозна, залозисто-кістозна, поліповидна.
- N85.1 Аденоматозна ГЕ. ГЕ атипова (аденоматозна).

МКХ-11-го перегляду [45], затверджена під час 72-ої сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я у травні 2019 року, мала бути впроваджена з 1 січня 2022 року (з перехідним періодом до 2027 року включно). Вона передбачає наступні дистрактори для ГПЕ:

- GA16.0 ендометріальна залозиста гіперплазія
- XH4Z68 ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія

Відповідно до EIN-класифікації 1999 року та класифікації ВООЗ 2014 року, проста та комплексна неатипова ГЕ розглядаються як гормонзалежна ГЕ,

яка добре піддається гормональній терапії. Проста і комплексна атипична ГЕ відповідають поняттю EIN, яка є справжнім передраком, вимагаючи індивідуального підходу і найчастіше – хірургічного лікування.

Поліп ендометрія, різновид ГПЕ, – поширене гінекологічне захворювання. Його частота точно невідома, оскільки клінічні прояви поліпів ендометрія неочевидні. Але, згідно з проведеними дослідженнями, рівень поширеності поліпів ендометрія коливається від 7,8% до 34,9% [46]. АМК є найбільш поширеним клінічним проявом поліпів ендометрія як у жінок в пременопаузі, так і в постменопаузі із захворюваністю до 68%. Приблизно від 10% до 40% жінок з АМК мають поліпи ендометрія, і тяжкість симптомів не пов'язана з діаметром, розташуванням і кількістю поліпів [46]. АМК-Р є найпоширенішою етіологією органічного генезу АМК, і його основним характером маткової кровотечі є подовжена тривалість кровотечі та ТМК, тоді як на регулярність менструальних циклів ця патологія зазвичай не впливає. Хоча поліпи ендометрія є дуже поширеними серед усіх типів АМК, їх також часто виявляють у жінок без АМК [47].

Клінічне значення ГПЕ полягає у пов'язаному з ними ризику раку ендометрія (РЕ), тому «атипові» форми ГЕ розглядаються як передракові ураження [48, 49]. Традиційні гістопатологічні класифікаційні системи для ГЕ демонструють широку та різну ступінь відтворюваності діагностики, і, як наслідок, стандартизоване ведення пацієнтів може бути складним [50].

За даними епідеміологічних досліджень, частота ГЕ зростає з віком, із загальною оцінкою 133 випадки на 100 000 жінка-років. ГЕ рідко спостерігається у жінок віком до 30 років і досягає свого піку у жінок у раннього постменопаузального віку (в середньому від 50 до 54,1 років) [43, 51-53].

Лейоміома матки займає одне з провідних місць серед гінекологічних захворювань та складає, за даними різних авторів, від 10 до 30 % від загальної кількості звернень жінок за медичною допомогою [1, 2, 54-56]. Пік

захворюваності припадає на 35- 45 років. У репродуктивному віці лейоміома матки зустрічається приблизно у 40 % жінок, та впливає не тільки на якість життя, але й на репродуктивний потенціал [55]. Понад 50% жінок з лейоміомою матки є безсимптомними [46].

Коди захворювання за МКХ -10:

D25 Лейоміома матки:

D25.0 Підслизова лейоміома матки

D25.1 Інтрамуральна лейоміома матки

D25.2 Субсерозна лейоміома матки

D25.9 Лейоміома матки, неуточнена

АМК супроводжують лейоміому матки у 40 % жінок, але взаємозв'язок між АМК та міомою все ще неясний. У багатьох жінок лейоміома матки може існувати лише разом із АМК, але вона не вважається основним фактором, що викликає АМК. Симптоми АМК більше пов'язані з розташуванням і розміром лейоміоми, а частота АМК-Л тісно пов'язана зі збільшенням площі поверхні ендометрія через лейоміому матки [46]. Досі немає даних про частку АМК-Л у структурі АМК. Лейоміома матки була першою діагностованою причиною АМК у 12 % жінок. Попередні дослідження показали, що АМК, спричинені лейоміомою, є більш частими і частота випадків становить 14% ~ 25%. Характер кровотечі у жінок з АМК-Л переважно ТМК, на який припадає 51 % випадків, і у 44 % осіб спостерігається подовження тривалості менструального циклу (МЦ), при цьому МЦ є регулярним. Вважають, що лейоміома матки та ендометріальні причини кровотечі пов'язані зі збільшенням площі поверхні та крихкістю кровоносних судин, що призводить до збільшення ендovasкулярного кровотоку для подолання агрегації тромбоцитів. Крім того, АМК-Л асоціюється з віком. Зхворюваність на АМК-Л зростає з віком, досягає піку між 45 і 49 роками [4-7, 46, 56, 57].

Лейоміома матки, ускладнена АМК, має доволі різноманітне медикаментозне лікування, при чому очікуваний ефект терапії досягається не завжди, що потребує у подальшому оперативного лікування при

прогресуванні захворювання. Тому до цього часу важливим залишається завдання пошуку найбільш ефективного методу лікування АМК при лейоміомі матки [57].

На даний момент з приводу лейоміоми матки виконується від 50 до 70 % операцій в гінекологічних стаціонарах, не заважаючи на проведену на доопераційному етапі пероральну терапію симптомної лейоміоми матки [54, 59, 60]. До лікування лейоміоми, ускладненої епізодами АМК, додається лікування залізо-дефіцитної анемії та інших сидеропенічних станів [10, 11, 59]. Окремі труднощі можуть бути пов'язані із лікуванням поєднаної гіперпроліферативної патології ендо- та міометрія [1, 61].

Додаткові складнощі лікування лейоміоми матки по'язані з тією обставиною, що незважаючи на гормональну залежність, пухлина являє собою гетерогенне утворення [1, 54, 55]. Відповідно до даних сучасної літератури всі оваріальні гормони є промоутерами розвитку лейоміоми матки. Той факт, що і прогестерон і естроген впливають на розвиток лейоміоми матки, ускладнює вибір тактики ведення пацієнтки, як у якості передопераційної підготовки, так і у якості симптоматичного лікування [5, 59, 61, 62].

Крім того, у різних пацієнток можуть мати місце різні зміни рецепторного апарату міометрія, особливо у випадках залучення у патологічний процес ендометрія та виражених системних дисрегуляторних зрушень в організмі [61, 63-65].

Аденоміоз є естроген-залежним хронічним запальним гіперпроліферативним захворюванням і характеризується наявністю ендометріальних залоз і стромы в міометрії, що спричиняє збільшення матки в результаті реактивної гіперпластичної та/або гіпертрофічної зміни навколишнього міометрія [66]. Аденоміоз описується як дифузний, так і вогнищевий залежно від його поширення в міометрії. Дифузний аденоміоз визначається наявністю множинних вогнищ у міометрії матки, тоді як вогнищевий аденоміоз проявляється у вигляді ізольованих вузликів

гіпертрофованого міометрія та ектопічного ендометрія [67]. Проте патогенез аденоміозу залишається нечітко зрозумілим, і зв'язок між ступенем захворювання та клінічними проявами все ще неясний, що ускладнює визначення стандартизованого лікування. Було запропоновано кілька класифікаційних систем для класифікації аденоміозу на основі різних ознак, таких як глибина інвазії, ступінь ураження та розташування уражень, жодна з яких не була прийнята клінічно. Аденоміоз матки є однією з причин АМК, а захворюваність АМК-А становить від 20% до 35% [46, 68].

АМК є стандартним критерієм діагностики аденоміозу матки. Поширеність АМК-А в структурі АМК невідома. АМК-А діагностується за допомогою візуалізаційного обстеження в поєднанні зі збором анамнезу та лабораторними дослідженнями. Основним типом кровотечі при АМК-А є подовжена тривалість, що становить 42 % випадків, за ним слідують ТМК, що становлять 17 % випадків. Це може бути пов'язано зі збільшенням площі поверхні матки через збільшення об'єму матки. Поширеність АМК-А зростає з віком, з піком 42,3% між 40 і 44 роками. Згодом вона становить 34,6% у віці від 45 до 49 років і 9,6 % у віці від 35 до 40 років [68-70].

У якості основних чинників ризику для поєднаної гіперпроліферативної патології патології ендометрія і міометрія більшість авторів виділяють три групи етіологічних факторів. Це фактори пов'язані із менструально-оваріальною функцією: старший вік або постменопауза, гравідарний статус, нуліпарність або безпліддя, раннє менархе або пізня менопауза, ановуляція, клімактеричний перехід та /або синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). До ятрогенних факторів належать екзогенна естрогенна терапія або застосування селективних модуляторів рецепторів до естрогенів (SERMs) (тамоксифен, ралоксифен, тореміфен, оспеміфен, базедоксифен, ормелоксифен) [71-74]. Крім того виникненню ГЕ сприяє наявність коморбідної екстрагенітальної патології

(наприклад, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, синдром Лінча) [13, 43, 51, 75].

Незалежно від того, який з чинників ризику виступив у ролі тригера, в основі етіології ГЕ та асоційованих з ними АМК, відповідно до сучасних уявлень, лежить дизрупція гормональної регуляції з розвитком відносної або абсолютної гіперестрогенії [43, 71, 75, 76].

Патогенез ГЕ залишається до кінця нез'ясованим. У якості основних чинників ризику розглядається гіперстимуляція ендометрія естрогенами на тлі відносної або абсолютної недостатності продукції прогестерону або зниження чутливості рецепторів до нього. Як наслідок, окремі клітини ендометрія набувають так званої проліферативної автономії, в основі якої лежать сталі порушення сигнальної трансдукції із залученням металопротеїназ MMP - 9 та імунокомпетентних клітин-носіїв антигену CD1, пригніченням процесів апоптозу [43, 76, 77].

На відміну від злоякісних новоутворень, саногенетичні механізми при цьому є більш повноцінними, що дає можливість уникнути безконтрольної генерації певних клонів клітин. Важливим компонентом патогенезу є набута резистентність клітин-мішеней до впливу гестагенів, в основі якої лежить порушення функції рецепторів. Ще один ймовірний механізм - це порушення ремоделювання й диференціації клітин ендометрія впродовж оваріально-менструального циклу. Більшість з перерахованих механізмів мають онкогенетичний потенціал, що висуває додаткові умови до пошуку біомаркерів прогнозу ймовірної малігнізації при розвитку ГЕ [78-80].

Причини відносної або абсолютної гіперестрогенії на сучасному етапі досліджені достатньо глибоко. Суттєвий внесок у її розвиток робить підвищена периферична ароматизація андрогенів, яка має місце при вісцеральному ожирінні [76, 81, 82]. Можлива також надмірна продукція естрогенів яєчниками та наднирниками, обумовлена змінами у продукції гормонів гіпофізу або рилізінг-факторів гіпоталамусу, або

гіперпроліферативними змінами в залозистому епітелії. Нарешті, причиною гіперестрогенії можуть бути дисфункціональні зміни у системі детоксикації ксенобіотиків при ураженні печінки, наявність цитолітичного та або холестатичного синдрому із порушенням синтезу білку, а також розвиток гіперінсулінемії та інсулінорезистентності при деяких захворюваннях [81-85]. Всі ці механізми є спільними як для ГЕ, так й для лейоміоми матки, що вимагає особливої уваги дослідника при створенні патогенетичних моделей для поєднаної патології ендো- та міометрія.

У дослідженні Шаповала М.В., Чумак З.В. (2021) акцентується увага на ролі у розвитку ГЕ хронічної гіпоксії. Дослідник вважає, що ішемізація тканини ендометрію, пов'язана з наявністю хронічного запалення та/або множинного міоматозу, обумовлює гіперпродукції факторів росту, що впливає на тривалість фаз клітинного циклу [86]. В інших дослідженнях показана можливість і атерогенної індукції ГЕ. У якості ймовірних причин атерогенії називаються синтетичні естрогени, їх метаболіти та SERMs [87-90].

Різні аспекти проліферації клітин ендометрія охоплюють, але не обмежуються змінами активності рецепторного апарату, продукції факторів ангиогенезу, активації цитокінового каскаду, залученням механізмів ПОЛ з активацією антиоксидантної системи, змінами в активності апоптозу. При цьому гормональні впливи на ендометрій є мультимодальними. Вони не обмежуються лише впливом естрогенів або гестагенів, на проліферативний потенціал ендометрія впливають біогенні аміни, олігопептиди, ейкозаноїди та інші біологічно активні сполуки [91-95]. З появою в арсеналі дослідників складних методів оцінки метаболізму та інтерферому, розглядаються перспективи виявлення гіперпроліферативних змін на ранніх стадіях, коли клінічні прояви є мінімальними [95].

Атипова ГЕ тривалий час розглядається як облігатний передрак. На користь такого підходу є те, що як і рак ендометрія і ГЕ є моноклональними процесами з дуже подібним профілем генетичних змін. За даними різних

авторів, у 60 % пацієнтів з EIN є або carcinoma in situ або принаймі високий ризик малігнізації. GE без атипії рідко малігнізуються (1% –3 %), і для них не характерні генетичні мутації, що були характерні для GE з атипією [95-98].

Натомість, GE з атипією нерідко має такі генетичні феномени, як інактивація PAX2, наявність мутацій генів PTEN, KRAS, та CTNNB1, мікросателітна нестабільність. З кожним роком збільшується число генів-кандидатів, пов'язаних з виникненням GE. Ці гени контролюють синтез білків, залучених у репарацію ДНК, дезінтоксикацію ксенобіотиків, метаболізмі стероїдів та біогенних амінів, регуляцію клітинного циклу, апоптозу тощо [99].

У дослідженні Пономаренко І. та ін. (2020) у 21 із 52 досліджених однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) генів, відповідальних за раннє менархе, була виявлена асоціація із розвитком GE у подальшому [100]. Втім, досліджені мутації генів FSHB, LHCGR, FTO за даними літератури зустрічаються й у здорових жінок, що дещо знижує цінність знайдених автором закономірностей.

В інших публікаціях окремо розглядається роль шляхів Wnt (Wingless-related integration site). Аббревіатура Wnt є так званим словом-портмоне, створеним з англійських слів Wingless (безкрилий) та Int-1 (протоонкоген integration 1) [101]. Сигнальні шляхи Wnt використовують або комунікацію між сусідніми клітинами (паракринну), або внутрішньоклітинну (автокринну). Wnt шляхи визначаються практично у всіх тварин, тобто мають дуже високу еволюційну збереженість, що дозволяє використовувати ті ж самі моделі дослідження у різних біологічних видів, як комах (дрозофіла) так й ссавців (гризуни, примати) [101-104].

Сигнальний шлях Wnt/ β -катеніну є надзвичайно консервативним шляхом, який бере участь у різноманітних клітинних процесах жіночої статеві системи, включаючи розвиток, проліферацію клітин, виживання клітин, адгезію та рухливість, а також регуляцію менструального циклу. На

додаток до своєї вирішальної ролі в гомеостазі тканин, аномальна передача сигналів Wnt відіграє значну роль у багатьох захворюваннях від раку до метаболічних розладів [105-107].

Під час репродуктивного життя в ендометрії передача сигналів Wnt/ β -катеніну регулюється такими гормонами, як естрогени та прогестерон. У фазі проліферації менструального циклу естроген стимулює передачу сигналів Wnt/ β -катеніну та посилює ядерне накопичення β -катеніну. Однак пізніше, під час секреторної фази, прогестерон врівноважує естроген-індуковану проліферацію шляхом пригнічення передачі сигналів Wnt/ β -катеніну. Аберрантна регуляція сигнального шляху Wnt в ендометрії призводить до GE, яка може призвести до PE. Водночас існує зв'язок між порушеннями регуляції сигнального шляху Wnt та виникненням лейоміоми матки [108-111].

Отже, дослідження вимагає особливої уваги до вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку поєднаної патології ендометрія для покращення алгоритму діагностики та обстеження даної патології.

1.3. Роль рецепторів стероїдних гормонів та білка Ki-67 в ендометрії при гіперпроліферативних процесах ендометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами

Ендометрій є тканиною-мішенню для стероїдних гормонів, і його форма та функція повністю залежать від переважаючого ендокринного середовища. Таким чином, вплив ендогенних і екзогенних гормонів впливає на характер ендометріальних кровотеч. Естрадіол і прогестерон викликають свої фізіологічні ефекти в ендометрії головним чином через їхні споріднені рецептори, рецептор естрогену (ER) і рецептор прогестерону (PgR). Ці рецептори разом із рецепторами андрогенів, глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів належать до надродини ядерних рецепторів, які діють як

ліганд-активовані фактори транскрипції [112]. Сучасні медичні методи лікування АМК здебільшого зосереджені на гормональних стратегіях управління, використовуючи комбінацію естрогену та прогестинів або лише прогестини. Естрогени та прогестини можна доставляти за допомогою пероральних препаратів, тоді як прогестини поодиночі можна доставляти за допомогою медикаментозних внутрішньоматкових засобів або ін'єкцій, або у вигляді пероральних форм [113]. Основним механізмом дії пероральних комбінованих гормональних схем є пригнічення овуляції та опосередкованої естрогеном проліферації ендометрія [114]. Ці методи лікування можуть не бути спрямованими на основну причину АМК; фактично кожна п'ята жінка, яка приймає лікування тільки прогестинами, може мати позапланову кровотечу (АМК-І) [115]. Жінки також можуть відчувати гормональні побічні ефекти через нецільові ефекти, такі як здуття живота, чутливість грудей, акне або зміни настрою [115]. Покращені знання про основний механізм симптомів АМК, наприклад, у АМК-Е, можуть уможливити кращий націлювання на локальне гормональне середовище ендометрія та зменшити нецільову дію та побічні ефекти [116].

PgR кодується в одному гені, розташованому на хромосомі 11 (11q22-q23). PgR має дві основні ізоформи PgR-A і PgR-B. Ці ізоформи структурно майже ідентичні, за винятком того, що PgR-A скорочено на 164 амінокислоти в амінокінцевому сегменті порівняно з PgR-B [112]. PgR-A і PgR-B діють як регулятори транскрипції генів, що реагують на прогестерон. PgR-A є домінуючою ізоформою і, отже, первинним медіатором дії прогестерону та інгібітором PgR-B. Експресія PgR в матці стимулюється естрогенами через α -ізоформу ER (ER α), і тому реакція на прогестерон залежить від наявності адекватної відповіді на естроген [117]. PgR-вираження демонструє добре описані часові та локаційні шаблони вираження [118]. PgR локалізується в ядрах епітелію ендометрія та стромальних клітинах під час проліферативної фази. Експресія PgR зберігається в ядрах стромального відділу

функціонального шару ендометрія під час секреторної фази, особливо в периваскулярній області [118].

У геномному сигнальному шляху, коли прогестерон (ліганд PgR) зв'язується з PgR у його лігандзв'язувальному домені, відбувається конформаційна зміна, і комплекс прогестерон–PgR переміщується до ядра клітини. Комплекс прогестерон-PgR взаємодіє з компонентами транскрипції та зв'язується з елементами відповіді на прогестерон у генах-мішенях. Корегуляторні білки необхідні для реалізації ефектів модифікації транскрипції, і вони або посилять (коактиватори), або зменшать (корепресори) рівень транскрипційної активності [119, 120]. PgR був метою розробки специфічних методів лікування для модуляції та/або зменшення ендометріальної кровотечі, зокрема класу сполук, відомих як селективні модулятори PgR (SPGRM) [119, 120].

SPGRM є надзвичайно ефективними для зменшення менструальної крововтрати та виникнення аменореї, яка впливає як на морфологію, так і на функцію ендометрія [119]. Лікування будь-яким із SPGRM, вивчених на сьогоднішній день, призводить до розвитку окремої гістологічної одиниці, описаної як зміни ендометрія, пов'язані з модулятором рецептора прогестерону (РАЕС) [121]. РАЕС наразі вважаються доброякісними та гістологічно оборотними [121]. Досі існує нестача доказів щодо впливу, який взаємодія між SPGRM та PgR може мати на молекулярні та клітинні сигнатури ендометрія (такі як експресія генів та білка), коли люди використовують SPGRM. Однак дані, опубліковані нещодавно, вказують на те, що парадоксальне зниження проліферації клітин ендометрію та модуляція морфології та функції ендометрія, які спостерігаються при лікуванні SPGRM, здаються оборотними після припинення впливу препарату [122].

Було ідентифіковано дві окремі ізоформи ER: ER α , кодована геном *ESR1*, і ER β , кодована геном *ESR2* [123-126]. Також була описана експресія варіантних ізоформ обох підтипів ER в ендометрії людини,

утворених трансляцією мРНК, утворених шляхом альтернативного сплайсингу генів *ESR1* і *ESR2*. *ESR1* ($ER\alpha$) знаходиться на хромосомі 6, тоді як *ESR2* ($ER\beta$) міститься на хромосомі 10. Естроген є лігандом для ER, і наступні ефекти передачі сигналів естрогену, такі як клітинна проліферація та диференціація, відбуваються подібно до зв'язування прогестерону з PgR [127]. $ER\alpha$ і $ER\beta$ експресуються в залозистому епітелії та стромі в проліферативній фазі, коли спостерігаються пікові концентрації ER. Під час секреторної фази рівень $ER\alpha$ знижується як в ендометріальному залозистому епітелії, так і в стромі. Рівні $ER\beta$ також знижуються в залозистому епітелії в секреторній фазі; однак експресія $ER\beta$ підтримується в стромі ендометрія [128].

Наявність біологічно активних статевих стероїдів в ендометрії залежить від дії місцевих ферментів метаболізму статевих стероїдів ендометрія [129]. Місцево вироблені статеві стероїди можуть проявляти свою дію в клітинах, в яких вони синтезуються, без вивільнення в позаклітинний простір, концепція, відома як інтракринологія.

Місцеве ендокринне середовище відіграє вирішальну роль у регуляції функції ендометрія. Наприклад, фармакологічна маніпуляція PgR з лікуванням SPGRM може призвести до молекулярних і клітинних модифікацій локальної доступності статевих стероїдів в ендометрії, а також змін у доступності місцевих ферментів, що метаболізують статеві стероїди. Ці модифікації можуть призвести до створення локального естрогенного мікрооточення ендометрія [122]. Подібним чином місцева доставка прогестину може, отже, також змінити локальне стероїдне мікрооточення ендометрія. Наприклад, прогестин левоноргестрел, який може бути доставлений через внутрішньоматкову систему (ВМС), модулює експресію ендометріального PgR [130].

«Резистентність до прогестерону» — це термін, який використовується для опису аномальної відповіді ендометрія на постовуляторне підвищення

рівня прогестерону, і часто проявляється як недостатня реакція децидуалізації [131]. Резистентність до прогестерону була описана у пацієток з аденоміозом, і повідомляється, що експресія ER β та експресія PgR порушені у пацієнтів з НМВ та аденоміозом, що відрізняється від рівнів експресії у жінок з НМВ та відсутністю ознак аденоміозу [132]. Цікаво, що нижчі рівні експресії *HOXA10* (гена, що регулюється прогестероном) були відзначені в секреторному ендометрії жінок з ТМК і лейоміомою матки, ніж у секреторному ендометрії жінок без лейоміоми матки та з нормальною менструальною кровотечею [122, 133-135], що свідчить про те, що жінки з лейоміомою матки могли розвинути резистентність до прогестерону. Таким чином, знижена або неадекватна відповідь на прогестерон може перешкоджати децидуалізації та експресії генів, регульованих прогестероном. Прогестерон відповідає за диференціювання та децидуалізацію ендометрія в ендометрії, який був стимульований естрадіолом [136], і порушення регуляції сигналізації прогестерону може сприяти АМК.

Залишається багато питань без відповіді в області досліджень фізіології ендометрія. Новітні технології дозволяють нам визначити найбільш пріоритетні з них [137]. Які варіанти фенотипу сприяють виникненню ГПЕ та її подальшій трансформації у РЕ? Як наявність патології міометрія, наприклад лейоміоми матки або аденоміозу, впливає на ендометрій і призводить до аномального фенотипу з виникненням АМК? Чи є децидуалізація перед менструацією необхідною подією для координованої втрати та відновлення менструального циклу? Чи можна охарактеризувати взаємодію між вродженим імунним клітинним рухом і спіральною судинною системою артеріол в ендометрії та яка роль вродженого імунного клітинного руху при менструації? Чому менструація не призводить до рубцювання тканин? Якщо ми націлимося на ключові гормонозалежні шляхи, чи допоможе це регулювати менструацію у жінок з АМК? Чи можливо забезпечити ранню неінвазивну

діагностику всіх причин АМК персоналізовано, щоб належним чином лікувати мільйони жінок у всьому світі з цим виснажливим симптомом? Вирішуючи ці ключові фізіологічні та патологічні питання, ми можемо реалізувати профілактичні та терапевтичні стратегії для покращення лікування АМК, асоційованих з ГПЕ.

Слід зазначити, що фенотипові характеристики кожного випадку захворювання з одного боку є унікальними, а з іншого, можуть бути узгоджені у певні групи навіть за наявних генетичних та епігенетичних відмінностей. У цьому випадку найбільше значення будуть мати результуючі характеристики: особливості клінічного перебігу, функціональний стан окремих регуляторних систем [138-141]. Для клініциста часто орієнтація на фенотип є більш зручною, адже з наявні системи генетичного скринінгу як правило використовуються не з метою верифікації діагнозу, а здебільшого для визначення прогнозу реалізації того чи іншого сценарію розвитку подій – тобто дають відмінні результати на рівні популяції але можуть бути не завжди корисними для конкретної клінічної ситуації.

За даними Sabeh M et al. (2021) стовбурові клітини одержані з тканинних зразків аденоміозу суттєво відрізняються за фенотипом від ліній, утворених з незмінених ендометріальних тканин. Дослідження на нокаут-мишах із штучним вилученням генів, відповідальних за експресію рецепторів ендометрія, показали, що експресія рецепторів до естрогену, включаючи ER α , ER β і G-білковий рецептор естрогену (GPER) в ендометрії є критичною для нормального менструального циклу та подальшої вагітності. Будь які зміни експресії рецепторів до естрогенів може спричинити захворювання ендометрія та міометрія, в тому числі гіперплазію ендометрію, лейоміому. ER α сприяє проліферації клітин матки та тісно пов'язані із підвищеним ризиком РТМ, тоді як ER β має протилежний вплив на функцію ER α . Експресія GPER є сильно вираженою при ГПЕ. Ефективне лікування захворювань, пов'язаних з ендометрієм, залежить від розуміння фізіологічної функції ER α ; однак

набагато менше відомо про сигнальні шляхи, через які ER α функціонує в нормальному ендометрії або при захворюваннях ендометрія [142].

Щодо експресії PgR при комбінованих ураженнях ендо- та міометрія, то досліджень такого плану у світі обмаль. Окрім окремого аналізу статусу кожного гормонального рецептора, в окремих випадках дослідниками розглядалася спільна експресія гормональних рецепторів. Зокрема, у жінок з HER2-позитивним статусом при ГПЕ було виявлено, що 70,4% мали одночасну експресію як HER2, так і ER α , тоді як у 83,6% випадків спостерігалася коекспресія HER2 і PgR. Нарешті, у жінок з високою експресією ER у 95,6% виявили значний рівень експресії як ER α , так і PgR. Цей феномен можна пояснити тією обставиною, що естроген регулює експресію PgR. З іншого боку, можна передбачити що тривале застосування терапії прогестином може вплинути на статус експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону. З іншого боку, надмірна експресія HER2 може призвести до зниження регуляції PgR, таким чином викликаючи гормонезалежний механізм росту, який є дуже характерним для РТМ типу II [143].

Експресія Ki-67 зазвичай використовується як маркер проліферації клітин, експресію якого можна легко візуалізувати за допомогою ІГХ [326]. Білок Ki-67 присутній на всіх активних стадіях клітинного циклу (G1, S, G2 і M), за винятком клітин у стані спокою (G0) [144]. Використовується як маркер клітинної проліферації. Останніми роками для прогнозування ефективності гормональної терапії використовують низку молекулярних маркерів, серед яких активно досліджують маркери проліферації злоякісно трансформованих клітин [145]. Універсальним маркером для оцінки проліферативної активності є білок Ki-67 [146, 147]. Білок Ki-67 присутній на всіх активних стадіях клітинного циклу (G1, S, G2 і M), за винятком клітин у стані спокою (G0) [144]. Це найбільш надійний і чіткий маркер проліферації. Антиген Ki-67, що виявляється відповідними моноклональними антитілами, є протеїном

з коротким циклом існування, який руйнується протягом 1,5–2 год. Тому антитіла до Ki-67 виявляють тільки клітини, що діляться. У точці G₀ клітинного циклу білок не виявляється, як і на початок G₁-фази. Ki-67 з'являється наприкінці фази G₁, його рівень поступово наростає протягом S-фази і досягає максимуму під час мітозу [147, 148]. Ki-67 є надійним індикатором проліферації практично у всіх злоякісних новоутвореннях людини. Дані щодо оцінки експресії Ki-67 при поєднаних гіперпроліферативних процесах ендометрія поодинокі.

Отже, залишається відкритим питання як змінюються співвідношення експресії різних рецепторів в ендометрії та білка Ki-67 за наявності комбінованих уражень ендометрія та міометрія і як саме вони реагують на різні режими терапії. Крім того, важливими є аспекти прогнозування клінічного перебігу подібних комбінованих уражень, в тому числі щодо розвитку АМК та інших ускладнень. Подальша оцінка ролі рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії може стати базою для розробки більш ефективних методів лікування АМК при поєднаних гіперпроліферативних процесах ендометрія та міометрія.

1.4. Клініка та діагностика гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія

При ГПЕ найбільш часто пацієнтки відзначають наявність порушень менструального циклу, АМК, неплідність [149-152]. У жінок репродуктивного віку при ГПЕ вторинна неплідність зустрічається у 70 % випадків. Причинами зниження фертильності є зміни у рецепторному апараті ендометрія, наявність супутніх екстрагенітальних та гінекологічних захворювань, а також вичерпання оваріального резерву у перименопаузальному періоді [152, 153]. Дуже часто при ГПЕ супутньою патологією є патологія молочних залоз,

лейоміома матки, аденоміоз та зовнішній ендометріоз, тобто захворювання із чітким переважанням гормонозалежних механізмів етіопатогенезу [154, 155].

У значної частини пацієток з ГПЕ має місце гіпертрофний аліментарний статус [156]. Жирова тканина є важливим ендокринним органом, і гормони, отримані з жирової тканини, можуть мати значний вплив на функцію ендометрія і, таким чином, впливати на інтенсивність менструальної кровотечі. У літературі доступні мінімальні дані для визначення впливу ІМТ на обсяг крововтрати при АМК, що ускладнює належне консультування жінок у клінічних умовах [157].

Окремо слід розглянути випадки поєднання ГПЕ та СПКЯ. При деяких фенотипах СПКЯ може бути гіпопластичний «тонкий» ендометрій, однак у більшості жінок, що страждають на СПКЯ, збільшується ризик виникнення ГПЕ та РЕ [158-160]. Основним механізмом розвитку ГЕ є хронічна ановуляція, яка відбувається при СПКЯ. В таких умовах ендометрій постійно стимулюється естрогенами, а вплив гестагенів нівелюється, що й призводить до ГПЕ [156].

У систематичному огляді van Hanegeem N. et al. (2016) було показано, що у жінок в пременопаузі ризик раку тіла матки (РТМ) був вищим при наявності АМК (ВР=0,52 %, 95 % ДІ 0,23 % -1,16 %), але не при гіперменореї без АМК (ВР=0,11 %, 95 % ДІ 0,04 % - 0,32 %) [97].

Діагностика ГПЕ ґрунтується насамперед на проведенні патогістологічного дослідження. Зразок тканини можна одержати інтраопераційно, або за допомогою малоінвазивних методів (пристрої Pipelle, Explora, Accurette, Novak) [161, 162]. В Україні найбільш поширеною є пайпель-біопсія, яка має більш високу чутливість у порівнянні з іншими "сліпими" методами [163], але не завжди при цьому можна одержати достатню кількість матеріалу для патогістологічного дослідження. Набагато кращі результати дає діагностична гістероскопія із максимально керованим прицільним вибором біоптатів та наступним кюретажем [164].

Велике значення у діагностиці ГПЕ мають інтраскопічні методи, зокрема трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) [165]. Натомість застосування магнітно-резонансної томографії (МРТ) або магнітної спіральної комп'ютерної томографії є обмеженим, адже ж ці методи є більш вартісними, а за діагностичною точністю ненабагато перевищують УЗД.

Пацієнтки з АМК відповідно до чинних клінічних протоколів спочатку обстежуються з використанням трансвагінального УЗД. У пацієток у постменопаузі вогнищеве або дифузне потовщення ендометрія більше 4 мм вважається підозрілим, їм після УЗД проводять пайпель-біопсію ендометрія або гістероскопію з прицільною біопсією. Деякі дані свідчать про більш строгий поріг потовщення ендометрія для жінок у постменопаузі - 3 мм, що дозволяє збільшити чутливість до 97,5 % [16, 165].

Нещодавно МРТ була включена як стандартний передопераційний діагностичний інструмент у пацієнтів з РЕ. Результати МРТ дозволяють краще оцінити ризик і обрати оптимальний об'єм хірургічного втручання. Тому дуже важливо, щоб радіологічна інтерпретація була якомога точнішою. Це вимагає важливих знань щодо відповідного протоколу МРТ та різноманітних результатів, пов'язаних з патологією ендометрія [166].

В літературі продовжується обговорення доцільності застосування у клініці різноманітних маркерів прогнозу та ризику, як зокрема імуногістохімічні (PTEN, BCL-2, VAX, p53 тощо), а також молекулярно-генетичні біомаркери [167, 168].

Свого часу було продемонстровано, що у патогенезі та детермінації клінічних проявів ГПЕ та асоційованих з нею АМК значну роль відіграють поліморфізми генів-онкогенів, зокрема генів-супресорів, генів рецепторів стероїдних гормонів та білків, залучених до стероїдогенезу та генів системи детоксикації. Однак акцент на аналізі впливу мутації 590 G-A гена NAT2 на процеси клітинної проліферації, та спроби пов'язати процеси ацетилювання ксенобіотиків з появою мікросателітних повторів при ГПЕ виглядають

непереконливо [169]. Подібні теоретичні концепції пропонували й інші дослідники, але жодний з запропонованих маркерів не знайшов застосування у практиці [171, 172].

Круть Ю.Я. та Земляна Н.А. (2020) встановили, що ГПЕ з атипією асоційовані з високою експресією Ki-67 та судинним фактором росту VEGF-A. Максимальні зміни експресії цих показників відбувалися при сполученні ГПЕ та лейоміоми матки [173].

На думку Корнієнко С.М. (2017), рецидивування ГПЕ визначається цілою низкою чинників, зокрема при наявності супутньої патології печінки і щитовидної залози, емоційній нестійкості, гіпертрофному аліментарному статусі, наявності порушень сну, вегетативної дисфункції, високому рівні тривожності та клінічно маніфестованій депресії [174]. Інші дослідники, навпаки, не вважають можливим прогнозувати рецидивування ГПЕ шляхом використання показників психоемоційного стану, які скоріше відображають індивідуальні особливості адаптації до хвороби, аніж дійсно пов'язані з детермінацією виникнення рецидиву [175-179]. Це ж стосується підходів оцінки якості неспецифічних механізмів саногенезу у хворих на ГПЕ [179].

За даними Гончаренко В.М. та ін. (2019) у значного числа жінок з ГПЕ без атипії спостерігається зниження чутливості рецепторного апарату до прогестинів. Серед жінок репродуктивного віку з ГПЕ таких було 13,1 %, а серед жінок в пременопаузальному віці – до 18,5 % [180, 181].

Деякі вітчизняні дослідники оцінювали зв'язок експресії дендритних клітин та із вираженістю клітинної проліферації при ГПЕ. Знайдені закономірності виглядають перспективними для подальшої розробки, але подальшого розвитку цей напрямок не мав [171, 182, 183].

У багатьох УЗД у жінок з АМК оцінювали виключно вимірювання товщини ендометрію для виключення раку ендометрія, тонкий ендометрій пов'язаний із низьким ризиком злякисності, а товстий ендометрій підвищує ризик [184]. Значення вимірювання товщини ендометрія (в нормі до 4 мм)

обмежене в основному жінками в постменопаузі. У жінок репродуктивного віку нормальний ендометрій швидко зростає після менструації, тому вимірювання товщини ендометрію пов'язані з низькою специфічністю для патології ендометрія. Крім того, незалежно від віку товстий ендометрій пов'язаний не тільки з раком, але також, частіше, з доброякісною патологією, такою як поліпи або гіперплазія ендометрія без атипії [22].

УЗД-семіотика ГПЕ представлена нерівномірністю контурів та «двошаровою» структурою ендометрія. За наявності цих ознак є доцільним проведення біопсії [184-186]. У жінок пременопаузального віку показник товщини ендометрія при УЗД є малоспецифічним, отже діагностика потребує залучення біопсії та оцінки морфологічних змін [187].

У випадках проліферативного або секреторного ендометрія інтерквартильний діапазон товщини ендометрія в нормі становить (6–13) мм. В деяких випадках ендометрій не візуалізується. Ехогенність як правило рівномірна, але можливі варіанти коли у здорової жінки структура ендометрія є гіперехогенною або неоднорідною, гетерогенною без наявності кіст [188].

При ГЕ без атипії інтерквартильний діапазон товщини ендометрія складає 9-17 мм, структура ендометрія є варіабельною, середня лінія зазвичай не визнається, особливо після менопаузи. Зона з'єднання ендометрія з міометрієм у хворих зберігається.

У жінок з поліпами ендометрія інтерквартильний діапазон товщини ендометрія становить 8-14 мм. Ехогенність зазвичай є рівномірною, гіперехогенною або неоднорідною, без кіст або із звичайними кістами, причому останні частіше зустрічаються у жінок у постменопаузі. Середня лінія ендометрія часто не визначається. Чіткі краї ендометрія частіше визначаються у пременопаузальному віці, аніж після менопаузи. Ендометріально-міометріальне з'єднання (ЕМЗ) зазвичай збережене і не має ознак інвазії [188, 189].

Суспектними щодо РЕ є випадки, коли при УЗД визначаються неоднорідне і нерегулярне потовщення ендометрія, поліпоїдні утворення, має місце вміст рідини у порожнині матки та/або присутні ознаки інвазії міометрія [189-191]. Остання ознака є патогномонічною саме для РЕ.

Доплерометричні дослідження сьогодні є невід'ємною частиною діагностичного пошуку при ГПЕ. Emoto M. et al. (2002) дослідили відмінності у васкуляризації ендометрію та активності локального кровотоку методом кольорового доплерівського картування (КДК) [192]. Виявилось, що метод дозволяє визначити, чи є певна ділянка ендометрія просто гіперплазованою, або у ній вже є активне утворення нових судин. Однак досі проводиться дискусія з приводу доцільності КДК та оцінки локальної гемодинаміки в аркуатних артеріях [193].

При РЕ у більшості випадків із виявленими кольоровими доплерівськими сигналами можна бачити множинні судини мультифокального походження або розсіяні судини, з кольоровою шкалою 2-3 бали [194, 195].

Runner G et al. (2014) вважали, що рутинне застосування УЗД з доплерометрією є доцільними, але результати такого дослідження самі по собі не можуть розглядатися як надійний критерій діагнозу або прогнозу, натомість КДК є корисним допоміжним засобом оцінки васкуляризації ендометрія у хворих з АМК та іншими проявами ГПЕ [196].

Гемодинамічні показники, зокрема велосиметричні параметри для ГПЕ та РЕ відрізняються мало. Дані деяких дослідників щодо більших значень швидкості кровотоку в аркуатних артеріях та менших значень індексу резистентності при РЕ у порівнянні з ГПЕ виглядають непереконливими [197].

Отже, існує багато методів діагностики гіперпроліферативної патології ендо- і міометрія. Проте, немає єдиного алгоритму щодо обстеження та ведення пацієнток з даною патологією.

1.5. Лікування поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія, ускладнених аномальними матковими кровотечами

В Україні лікування поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія, ускладнених АМК, здійснюється з урахуванням проводили згідно протоколу, затвердженого наказом МОЗ України від 31.12. 2004 р. № 676, уніфікованих клінічних протоколів та стандартів (накази МОЗ України № 353 від 13.04.2016 р., № 869 від 05.05.2021, № 147 від 25.01.2023) [23, 198-200, 201] та міжнародних рекомендацій (RCOG, 2016) [202].

Відповідно до Наказів МОЗУ, медикаментозна лікування АМК є терапією вибору у більшості пацієток (якщо дозволяють клінічні обставини). Метод лікування обирається з урахуванням тяжкості стану, анамнезу, супутньої патології і наявності протипоказань. Для лікування гострих АМК може бути використаний один з наступних лікарських засобів: транексамова кислота, комбінований оральний контрацептив, пероральні прогестагени. При застосуванні гемостазу комбінованими оральними контрацептивами (КОК) враховується ризик тромбоемболічних ускладнень.

Вибір на користь хірургічного лікування розглядається у разі:

- нестабільності клінічного стану жінки,
- наявності протипоказань до медикаментозного лікування,
- відсутності ефекту від медикаментозного лікування.

Серед хірургічних методів при лікуванні гострої АМК залежно від клінічної ситуації та технічних можливостей закладів охорони здоров'я застосовуються: абляція/резекція ендометрія, емболізація маткових артерій, гістеректомія, специфічне хірургічне лікування при виявленні структурної патології (згідно відповідних протоколів). Дилатація та кюретаж не є методом вибору, за винятком випадків тяжкого стану, зумовленого гострою АМК, що не піддається контролю за допомогою медикаментозної терапії і відсутня можливість проведення інших методів хірургічного втручання.

При виявленні структурної патології органів малого тазу лікування повинно здійснюватися згідно відповідних клінічних протоколів. Лікування ставить за мету наступне: зменшення обсягу крововтрати при менструації, профілактика рецидивів, корекція анемії, підвищення якості життя [23]. Жінкам з АМК та лейоміомою, болем та/або компресійними симптомами призначають консервативне медикаментозне лікування із застосуванням антифібринолітиків (транексамова кислота), нестероїдних протизапальних препаратів, КОК, прогестагенів, у тому числі ВМС-ЛНГ 52 мг, аГнРГ, оперативне лікування або поєднання цих методів [201].

При відсутності протипоказань та за схвалення жінкою цього методу лікування призначаються наступні гормональні лікарські засоби: внутрішньоматкова система з прогестагеном чи комбінація естрадіолу валерату з дієногестом у режимі динамічного дозування; комбіновані оральні контрацептиви; препарати пероральних гестагенів або ін'єкції прогестагенів тривалої дії, або внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС). Комбіновані оральні контрацептиви, що містять етинілестрадіол, можуть застосуватись при лікуванні хронічної АМК як в циклічному, так і переважно – в безперервному режимах, з урахуванням тромботичних ризиків. Застосування прогестинів в режимі з 5-го до 25-го дня менструального циклу (не менше 20 днів у циклі) супроводжується скороченням обсягів менструальної крововтрати. Застосування прогестинів лише в лютеїнову фазу циклу не є ефективним засобом для лікування АМК. Контрацептивні пластири та вагінальні кільця не вивчалися спеціально як засоби для лікування АМК, але було встановлено, що вони здатні зменшити обсяг менструальної крововтрати. Призначення агоністів гонадотропін-релізинг гормону (аГнРГ) розглядається, коли всі інші методи лікування) протипоказані або пов'язані з високим ризиком ускладнень або пацієнтка відмовляється від їх застосування [23].

Поєднані гіперпроліферативні захворювання ендо- і міометрія це складне захворювання, яке потребує одночасної тактики на більш ніж одну ціль, або мати системний підхід для ефективного лікування. З розширенням молекулярних знань патогенезу, шляхів пов'язаних зі зменшенням прогресування захворювання, таргетна терапія стала найбільш перспективним напрямком досліджень сучасної медицини. Розробки персоналізованих терапевтичних засобів для лікування поєднаної гіперпроліферативної патології ендо- і міометрія вимагає ретельного дослідження молекулярних модуляцій та вивченню морфологічних змін даної патології. Оскільки ГЕ в основному є гормонзалежною патологією з високою експресією ER та/або низькою експресією PgR, вибір життєздатного підходу до розробки нової стратегії лікування захворювання може полягати у вивченні експресії рецепторів до статевих гормонів у пацієток з поєднаною патологією.

Таким чином, існує потреба у розробці диференційованих підходів до ведення і лікування пацієток з ГПМ з урахуванням клініко-морфологічних особливостей стану ендо-і міометрія, що дозволить зменшити кількість рецидивів АМК, уникнути персистенції та прогресування ГЕ у порівнянні з традиційним лікуванням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Програма дослідження

Робота виконувалася з 2018 по 2023 рр. на клінічних і лабораторних базах Одеського національного медичного університету МОЗ України (ректор – академік НАМНУ, професор, д. мед. н. В. М. Запорожан) – Багатопрофільний медичний центр, Центр реконструктивної та відновної медицини; на кафедрі акушерства та гінекології ОНМедУ (зав. кафедри – д. мед. н., професор І. З. Гладчук). Усі лабораторні та патоморфологічні дослідження виконувалися у сертифікованих лабораторіях ОНМедУ.

Дослідження складалося з ретроспективного та проспективного етапів.

При проведенні ретроспективного когортного дослідження проаналізовано 343 історії хвороб жінок пременопаузального віку з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія з АМК групи А та 107 історій хвороб жінок з поєднаним ураженням ендометрія та міометрія без проявів АМК групи Б.

До поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія і міометрія відносили поєднання будь-якого/будь-яких гіперпроліферативних захворювань ендометрія (ГЕ, поліп або ГЕ+поліп) із будь-якою/будь-якими гіперпроліферативними захворюваннями міометрія (аденоміоз, лейоміома або аденоміоз+лейоміома).

На проспективному етапі дослідження обстежено 60 жінок пременопаузального віку групи І з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія, ускладненими АМК, 30 пацієнток групи ІІ з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія без АМК. У якості групи контролю обстежено 30 практично здорових жінок того ж віку,

що проходили планове обстеження перед введенням з метою контрацепції ЛНГ-ВМС.

У якості критеріїв виключення використані наступні дистрактори: атипова гіперплазія ендометрія, злаякісні новоутворення, наявність активного інфекційного або іншого запального захворювання, постменопаузальний вік, наявність субмукозної лейоміоми матки, лейоміоми матки великих розмірів, множинної лейоміоми, коагулопатія та відмова від участі у дослідженні.

У групі I виділено основну групу ОГ (n=30), в якій проведено лікування за розробленим алгоритмом, та групу порівняння ГП (n=30), в якій лікування відбувалася відповідно існуючим протоколам. Проведено порівняння результатів лікування через 6 і 12 міс.

2.2. Методи дослідження

У проведеному дослідженні використовували наступні методи дослідження: клініко-анамнестичні, загальні лабораторні, антропометричні, каліперометричні, інструментальні (ультразвукове дослідження, доплерографія, магнітно-резонансна томографія), ендоскопічні (кольпоскопія, гістероскопія, лапароскопія) біохімічні, психометричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Всім пацієнткам проводили комплексне обстеження, що включало клінічні та параклінічні методи дослідження, згідно наказів МОЗ України: № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», № 353 від 13.04.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі»», а № 869 від 05.05.2021 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія»» [198-200]. Інтенсивність АМК визначали

за Janssen (1995) та Magnay (2014) [203], інтенсивність менструальної кровотечі – за Mansfield-Voda-Jorgensen Menstrual Bleeding Scale [204].

При клінічному аналізі анамнестичних даних звертали увагу насамперед на такі скарги, як розлади менструальної функції, тазові болі, порушення функції суміжних органів. Докладно вивчали гінекологічний, репродуктивний та соматичний анамнез, характер перенесених оперативних втручань та їх наслідки [205].

У всіх хворих визначали індекс маси тіла, вимірювали артеріальний тиск, проводили антропометрію, каліперометрію за допомогою каліпера Ланге із розрахунком «жирової» маси тіла за формулами Pallafoffs [206].

УЗД виконували за допомогою апарату Toshiba (Японія) за допомогою трансабдомінального секторального та конвексного датчиків (робоча частота 2,0-5 МГц), а також трансвагінального датчика 7,5 МГц. Дослідження проводили в динаміці до та після оперативного втручання, у контрольній групі - у ранню проліферативну фазу циклу (4-6-й день) [207].

Стан ендометрія оцінювали з використанням критеріїв, запропонованих Міжнародною групою з аналізу пухлин ендометрія (International Endometrial Tumor Analysis group, IETA, 2010) [208]. Вимірювали подвійну товщину ендометрія, з урахуванням наявності рідини у порожнині матки та внутрішньопорожнинної патології.

Для ультразвукової діагностики аденоміозу використовували критерії MUSA (2018) [209], такі як асиметричне збільшення матки, наявність гіперехогенних островців та кіст, нерегулярна та переривчаста зона ЕМЗ, міометрій з підвищеною або зниженою зоною ехогенності.

Внутрішньопорожнинні ураження вимірювали у трьох перпендикулярних діаметрах, об'єм утворення визначали за формулою:

$$V = \frac{4\pi ABC}{3}, \quad (2.1)$$

де А, В, С – відповідно довжина, ширина та висота.

Оцінювали ехогенність ендометрія, середньої лінії ендометрія та ЕМЗ, наявність синехій [207].

Доплерометричні дослідження проводили дуплексним датчиком при частоті 5,0 МГц, частота повторення імпульсів 0,3 - 0,9 кГц, фільтр стінки судин 30-50 Гц.

За наявності ознак внутрішньоматкових утворень використовували методику соногістерографії [209].

Для інтегральної оцінки стану ендометрія та міометрія використовували розрахунковий індекс DEER (Diseases of endometrium-evaluation and risk scoring system) [210].

Індекс має дві складові. Перша визначається клініко-анамнестичними характеристиками, друга – показниками транвагінального УЗД (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Схема розрахунку індекса патологічної ураженості ендометрія
DEER за Pandey D. et al. (2020) [210]**

Показник		Оцінка у балах
Вік	20-40	1
	41-55	2
	56 і старше	5
Фертильна функція	Пременопаузальний вік	1
	Постменопаузальний вік	4
Цукровий діабет		1
Ожиріння		1
Артеріальна гіпертензія		1
Гормональна замісна терапія		1
Призначення тамоксифену		1
Товщина ендометрію	До 5 мм	1
	6-10 мм	2
	11-20 мм	3

Продовження таб. 2.1

	21 мм та більше	4
ЕМЗ	чітке	1
	нечітке	5
Ехоструктура	гомогенна	1
	кістозні включення	3
	гетерогенна	5
Наявність ендометріальних поліпів		4
Накопичення рідини (діаметр по фронтальній осі)	6-10 мм	1
	11-20 мм	2
	21 мм та більше	4

За розрахунковим індексом DEER, отриману суму балів інтерпретували наступним чином: 6-9 балів – нормальний ендометрій (секреторний/проліферативний), 10-15 балів – доброякісна патологія (поліп, субмукозна міома, порушена проліферація, проста GE, 16-25 балів – комплексна GE, 26-35 балів – ендометріальна малігнізація [210].

Кольпоскопічне дослідження проводили за допомогою системи Brightfield Healthcare AC-4501 (Швеція) [211].

Гістероскопічні втручання виконували методом рідинної гістероскопії за допомогою гістероскопу-резектоскопу Karl Storz 26050 (Німеччина) [212].

Було проведене МРТ сканування органів малого таза на апараті Siemens MAGNETOM Avanto (Німеччина), який дає високопольне (1.5 Тл) зображення [190]. При аналізі одержаного зображення особливу увагу звертали на стан ЕМЗ та субендометріального шару міометрія.

При клініко-лабораторному обстеженні загальний аналіз крові проводили за допомогою автоматичного геманалізатору Lab Analyt 3000 Plus (Україна). Досліджували загальний вміст лейкоцитів (WBC), еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT). Також визначали середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH)

та його середню концентрацію (MCHC). Оцінювали вміст тромбоцитів (PLT), розподіл еритроцитів по об'єму в абсолютних (RDW-SD) та відносних величинах (RDW-CV), ширину розподілу тромбоцитів (PDW) та їх середній об'єм (MPV) [213].

Загальний аналіз сечі виконували на аналізаторі IMPROVE LX-860 (Китай) [191]. Визначали наступні показники: уробілірубін (UBG), глюкоза (GLU), білірубін (BIL), аскорбат (VC), кетонові тіла (KET), питома вага (SG), активна реакція (PH), вміст еритроцитів (BLD), білку (PRO), нітратів (NIT), лейкоцитів (LEU), рівень мікроальбумінурії (MA).

Біохімічні показники (вміст глюкози натще, загальний білок, вміст альбумінів, сечовини, креатиніну, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, бета-ліпопротеїди) визначали на автоматичному аналізаторі ВА-400 Biosystems (Іспанія) [214].

Визначали коагулографічні показники (час згортання крові, вміст фібриногену, АЧТЧ, Д-димер, МНВ та ПТІ) на аналізаторі Sysmex SA-660 (Японія) [215].

Вміст гормонів (тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтиронину (Т3в), вільного тироксину (Т4в), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), прогестерону, естрадіолу, антимюлерового гормону (АМГ), пролактину, тестостерону) визначали імунохімічним методом за допомогою автоматичного імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора та тест-систем Roche Cobas e411 (Франція) [216].

Поширеність депресії у обстежених жінок визначали за допомогою опитувальника Гамільтона (Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)) [201]. Всіх пацієнток оцінювали за 17 пунктами, оцінюваними за 3-бальною шкалою Лікерта.

Для версії з 17 пунктів оцінка 0–7 вважається нормальною, тоді як оцінка 20 або вище (що вказує на принаймні помірну тяжкість) зазвичай потрібна для участі в клінічному випробуванні.

Для патоморфологічного дослідження були надані біоптати ендометрія, одержані під час гістероскопічного втручання, або за допомогою пайпель-біопсії на 7-10-й день МЦ шляхом аспірації [161].

Фіксація тканин операційних матеріалів проведена у 10 %-ому нейтральному розчині формаліну на фосфатному буфері (рН 7,2-7,4) при експозиції 24 години. В подальшому промивали препарат у проточній воді з водогону впродовж 20 хв., після чого піддавали його витримці у етанолі, збільшуючи його концентрацію з 50 % (20 хв.), до 70 % (20 хв.), 96 % (дві зміни по 20 хв. та експозиція впродовж ночі. Потім продовжували проводку за допомогою еквіпотентної суміші 96 % етанолу та ксилолу (20 хв.), чистого ксилолу (три зміни по 20 хв., з яких дві – при кімнатній температурі, а третя – при температурі 56°C. Після цього оброблений попередніми проводками препарат містили у суміш ксилолу та парафіну (1/1) на 20-25 хв. при температурі 56 °C.

На наступному етапі занурювали біоптат у парафін 1 при температурі 56°C на годину, у парафін 2 при температурі 56°C на годину, після чого парафіновий блок охолоджували.

В подальшому за допомогою мікротому MR2258 (Micros, Китай) робили зрізи товщиною 5 мкм. Забарвлення одержаних препаратів проводили гематоксиліном та еозіном, за Ван-Гізон. Мікроскопію та фотографування мікропрепаратів здійснювали на світловому фотомікроскопі Karl Zeiss (Німеччина) [217, 218].

Додатково проводили ІГХ дослідження на серійних парафінових зрізах операційного матеріалу з використанням наборів первинних і вторинних моноклональних антитіл (МАТ) [219]. Визначали чутливість ендометрія до естрогенів- α (ER α) та прогестерону (PgR) з використанням антитіл до ER α

(Clone 6F11; 1:30, Dako, Данія) та PgR (Clone PgR 636; 1:50, Dako, Данія). Проліферативна активність клітин оцінювалась по експресії протеїну Ki-67 (Clone Ki-67; 1:50, Dako). Застосовували систему візуалізації Dako Cytomation LSAB2 System-HRP (Dako), що містить біотинільовані козячі антикролячі та антимишачі антитіла, стрептавідин, кон'югований з пероксидазою хрому та 3,3'-діамінобензидин. ІГХ-реакцію проводили за стандартним одноетапним протоколом з демаскуванням антигену. Застосовувалися відповідні позитивні та негативні контролю.

Додавали первинні антитіла та інкубували при кімнатній температурі протягом 60 хв. Тричі промивали PBS, по краплях додавали вторинне антитіло та інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хв. ER α інкубується з первинним антитілом 1:200, а PgR та Ki-67 інкубується з первинним антитілом 1:500. Температура для експозиції становила 4°C. Після видалення первинного антитіла по краплях додавали вторинне антитіло, а потім використовували фосфатний буфер. Промивали препарат кислотно-сольовим розчином тричі по 3 хв. Додавали розчин DAB, щоб отримати забарвлення базофільних структур; після промивання великою кількістю води використовували гематоксилін для фарбування ацидофільних структур. Після другого промивання препарат висушували та остаточно запечатували у нейтральній гумі.

Додатково проводили патоморфологічне дослідження з мікроморфометрією та розрахунком критерію D-score [198]:

$$D\text{-score} = 0,6229 + 0,0439 \times (\text{об'ємний \% строми}) - 3,9934 \times \text{Ln} (\text{SD} \\ \text{найкоротшого діаметру ядра}) - 0,1592 \times (\text{щільність клітин залозистого} \\ \text{епітелія}) \quad (2.2)$$

При значеннях показника D-score менше 0 визначали високий ризик ускладнень ГПЕ, насамперед малігнізації, при значеннях більше 1 – низький

ризик. При значеннях показника у діапазоні 0-1 ризик оцінювали як сумнівний щодо прогнозу.

Морфометричне дослідження з оцінкою архітекtonіки тканин ендометрія та міометрія проводили за допомогою електронної системи, обладнаною 16-точковою електронною сіткою з восьми тестових ліній типу Вайбеля із збільшенням об'єктиву $\times 20$ або $\times 40$, з підтриманням відстані між точками сітки 40,5 мкм. За допомогою системи оцінювали поверхневу щільність, відносну частку стромы. Точки, що потрапляють на залозистий просвіт, враховувалися, але інші пробіли без чіткої морфологічної ідентифікації були проігноровані. Було проаналізовано не менше 20 полів зору. Для вимірювання діаметру ядер рандомізовано обирали клітину залозистого епітелію або стромы [199].

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції програмного пакету MS Excell 2010 [204, 205].

Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичних пакетів програми STATISTICA 13.0 (TIBCO, США) [206]. Використані параметричні та непараметричні методи дисперсійного та кореляційного аналізу. Нульова гіпотеза приймалася при $p=0,05$ [204, 207]. Для кількісного опису тісноти зв'язку використовували відношення шансів (ВШ), розраховували 95% ДІ.

2.3. Дотримання біоетичних стандартів

Дослідження виконане відповідно до міжнародних рекомендацій, спрямованих на захист прав і безпеки пацієнтів, включаючи Гельсінську декларацію та звіт Бельмонта, рекомендацій Ради міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) і Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) належної клінічної практики (GCP) [220].

Всі учасники проспективного етапу дослідження підписували інформовану згоду. Протокол дослідження затверджений локальною біоетичною комісією № 132Г від 07.12.2018.

2.4. Методи лікування

Вибір алгоритму лікування визначався з урахуванням даних рецепторного профілю ендометрія, фенотипу захворювання, залученням до патологічного процесу ЕМЗ та стану вуглеводно-ліпідного обміну.

Після проведенного гістроскопічного втручання та одержання досліджуваних зразків ендометрія, пацієнткам призначали комплексне лікування.

Усім пацієнткам ОГ з метою нормалізації вуглеводно-ліпідного обміну рекомендували усунення факторів ризику, а саме нормалізацію маси тіла, корекцію харчування з нормалізацією ліпідного і вуглеводного балансу, корекцію психо-емоційного стану, покращення якості сна і відпочинку, а також збільшення рівня фізичної активності.

Після отримання результатів щодо фенотипу захворювання, пацієнткам з відсутністю експресії рецепторів PgR, ER α , Ki-67 ми проводили оперативне лікування.

Пацієнткам з низькою експресією рецепторів PgR та залученням ЕМЗ у патологічний процес призначали ЛНГ-ВМС (52 мг, 20 мкг/24год) [198]. При помірній або високій експресії PgR застосовували дидрогестерон у дозі 10 мг в безперервному режимі впродовж 6 місяців та проводили динамічне спостереження.

Якщо пацієнтка отримувала медикаментозне лікування, після нього проводили контроль стану ендометрія шляхом УЗД органів малого тазу та пайпель-біопсії.

У подальшому, у разі відсутності скарг та ознак наявності ГЕ за даними досліджень, ми рекомендували динамічне спостереження та усунення факторів ризику (нормалізацію маси тіла, корекцію харчування з нормалізацією ліпідного і вуглеводного балансу, корекцію психоемоційного стану, покращення якості сну і відпочинку, а також збільшення рівня фізичної активності). Пацієнткам, у яких залишались скарги, чи вони мали схильність до рецидиву захворювання за даними інструментальних досліджень, ми рекомендували використання ЛНГ-ВМС протягом 5 років для попередження ризику рецидиву захворювання чи проведення оперативного лікування. За показами виконували оперативне лікування в обсязі резекції гістероскопічної резекції ендометрія та лапароскопічної гістеректомії.

Гістероскопічна резекція ендометрія виконувалася за допомогою гістероскопа-резектоскопа Karl Storz 26050 (Німеччина). Використовувався 8,6 мм монополярний високочастотний гістерорезектоскоп з безперервним током рідини. Візуальний контроль здійснювався за допомогою 4-мм оптики Karl Storz з кутом огляду 30 ° для постійного контролю за ріжучим елементом. У якості розтягуючої рідини використаний 5 % розчин глюкози. Автоматичний мікропроцесорний контроль всмоктування та промивання, а також контроль дефіциту використаної рідини в реальному часі здійснювався за допомогою ірігатора-аспіратора Endomat® Hamou (Німеччина). Максимальний внутрішньоматковий тиск становив 130 мм. рт. ст. В асептичних умовах, після обробки операційного поля антисептиком, шийка матки фіксувалась кульовими щипцями. Шийка матки розширювалась розширювачами Гегара до номеру 9. Після чого, під візуальним контролем, вводився гістерорезектоскоп з наступним пошаровим видаленням ендометрія [221].

Анестезіологічне забезпечення гістероскопічних втручань проводилося за допомогою загального внутрішньовенного наркозу. З метою анестетичного прекодиціонування пацієнткам вводили суфентаніл 0,1 мкг/кг

внутрішньовенно, після чого вводили пропофол внутрішньовенно в дозі 2 мг/кг, а потім вводили підтримуючу дозу 5 мг/кг/год [203].

Анестезіологічне забезпечення лапароскопічних втручань проводилося у вигляді загального ендотрахеального наркозу із застосуванням міорелаксантів. Премедикація виконувалася за 30-40 хв. до операції атропіном у дозі 0,01-0,015 мг/кг, димедролом у дозі 0,15 мг/кг та діазепамом (0,15 мг/кг). Індукція наркозу проводилася гексеналом. Після індукції наркозу вводили дітілін у дозі 0,3-0,4 мг/кг. У якості анестетику використовували севофлуран [222].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНИХ
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА
МІОМЕТРІЯ, ФАКТОРИ РИЗИКУ ЇХ УСКЛАДНЕННЯ
АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ У ПІЗНЬОМУ
РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Проведено ретроспективне вивчення медичної документації 450 жінок, серед яких 343 пацієнтки пременопаузального віку з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія з АМК групи А та 107 жінок з поєднаним ураженням ендо- та міометрія без проявів АМК групи Б.

Вік обстежених жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія коливався від 35 до 49 років і в середньому у групі А з АМК склав $(41,0 \pm 0,6)$ років, а у групі Б без АМК – $(41,2 \pm 0,5)$ років ($p > 0,05$). Питома вага жінок ≥ 40 років у групах не мала вірогідних відмінностей – 52,8 % проти 53,3 %.

Усі жінки пройшли лікування шляхом гістероскопії, вишкрібання порожнини матки, при наявності поліпів була виконана поліпектомія. Показами для гістероскопії були наявність ГПЕ, виявлених при трансвагінальному УЗД, і наявність у групі А АМК. Діагноз ГЕ і/або поліпів ендометрія був підтверджений патогістологічним дослідженням операційних матеріалів. Діагноз доброякісної гіперпроліферативної патології міометрія був встановлений при трансвагінальному УЗД, у 32 випадках підтверджений на МРТ.

У пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, ГЕ була діагностована у 297 (86,6 %) пацієнток, аденоміоз – у 254 (74,1 %), поліп ендометрія – у 151 (44,0 %), лейоміома матки – у 177 (51,6 %). Серед жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, які не

супроводжувалися АМК, ГЕ була зареєстрована у 94 (87,9 %) пацієнток, аденоміоз – у 36 (33,6 %), поліп ендометрія – у 33 (30,8 %), лейоміома матки – у 84 (78,5 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Варіанти поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у жінок досліджуваних груп, (n, %)

Показник	Група А (n=343)		Група Б (n=107)		ВШ (95% ДІ)
	Абс.	%	Абс.	%	
Аденоміоз	254	74,1	36	33,6	5,6 (3,5-9,0)
Лейоміома матки	177	51,6	84	78,5	0,3 (0,2-0,5)
ГЕ	297	86,6	94	87,9	0,9 (0,5-1,7)
Поліп ендометрія	151	44,0	33	30,8	1,8 (1,1-2,8)
Аденоміоз+ГЕ	98	28,6	14	13,1	2,7 (1,4-4,9)
Аденоміоз+поліп	26	7,6	5	4,7	1,7 (0,6-4,5)
Аденоміоз+ГЕ+поліп	43	12,5	4	3,7	3,7 (1,3-10,5)
Аденоміоз+ГЕ+лейоміома	43	12,5	10	9,3	1,4 (0,7-2,9)
Аденоміоз+поліп+лейоміома	7	2,0	2	1,9	1,1 (0,2-5,3)
Аденоміоз+ГЕ+поліп+лейоміома	37	10,8	1	0,9	12,8 (1,7-94,6)
Лейоміома+ГЕ	50	14,6	48	44,9	50 (14,6-44,9)
Лейоміома+ поліп	13	3,8	7	6,5	13 (3,8)
Лейоміома+ГЕ+поліп	27	7,9	16	15,0	7 (6,5)
ЗЗОМТ у анамнезі	58	16,9	12	11,2	1,6 (0,8-3,1)

Як видно з табл. 3.1, у пацієнток групи А вірогідно частіше у 2,5 рази виявлявся поліп ендометрія (ВШ 3,0 (1,5-5,8)) та у 2,2 раза – аденоміоз (ВШ 5,6 (3,5-9,0)) та рідше у 1,5 раза лейоміома матки (ВШ 0,3 (0,2-0,5)). Питома вага ГЕ у досліджуваних групах не мала вірогідної різниці. Серед різних поєднань ГПШ матки у пацієнток групи А найбільш часто реєструвалися випадки поєднання ГЕ та аденоміозу (98 (28,6 %)). Найчастіше у групі Б зустрічалася комбінація ГЕ та лейоміоми матки (48 (44,9 %)).

Пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, відрізняла більша маса тіла ($74,5 \pm 2,0$) кг проти ($67,1 \pm 1,4$) кг ($p < 0,01$) та більший ІМТ – ($27,8 \pm 0,6$) кг/м² проти ($24,7 \pm 0,5$) кг/м². Відповідно кількість жінок з надмірною масою тіла ($25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$) у групі А була більша в 1,8 рази (36,7 % проти 20,6 %; ВШ 2,2 (1,3-3,8)), а з ожирінням ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) – у 2,1 рази (29,2 % проти 14,0 %; ВШ 2,5 (1,4-4,6)) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія в залежності від наявності АМК, (n, %)

Показник	Група А (n=343)		Група Б (n=107)		ВШ (95% ДІ)
	Абс.	%	Абс.	%	
Рубець на матці	69	20,1	24	22,4	0,9 (0,5-1,5)
Куріння	172	50,1	39	36,4	1,8 (1,1-2,7)
Артеріальна гіпертензія	134	39,1	26	24,3	2,0 (1,2-3,3)
Варикозна хвороба	111	32,4	22	20,6	1,6 (1,1-3,1)
Анемія	88	25,7	3	2,8	12,5 (3,9-40,3)
Патологія щитоподібної залози	62	18,1	12	11,2	10,5 (2,5-43,7)
Цукровий діабет	57	16,6	6	5,6	3,4 (1,4-8,0)
Негормональні ВМС	84	24,5	15	14,0	2,0 (1,1-3,6)
Внутрішньоматкові втручання у зв'язку з гінекологічною патологією	106	30,9	13	12,1	3,2 (1,7- 6,0)
ЗЗОМТ у анамнезі	58	16,9	12	11,2	1,6 (0,8-3,1)

Жінки з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, палили частіше в 1,4 рази (50,1 % проти 36,4 %, ВШ 1,8 (1,1-2,7)). У них частіше зустрічалися такі коморбідні соматичні захворювання, як артеріальна гіпертензія у 1,6 рази (39,1 % проти 24,3 %; ВШ

2,0 (1,2-3,3), залізодефіцитна анемія – у 9,2 рази (25,7 % проти 2,8 %; ВШ 12,5 (3,9-40,3)), що пояснюється безпосередньо хронічними крововтратами; захворювання щитоподібної залози – у 1,6 рази (18,1 % проти 11,2 % (ВШ 10,5 (2,5-43,7)), цукровий діабет – у 3,0 рази (16,6 % проти 5,6 %; ВШ 3,4 (1,4-8,0)), варикозне розширення вен нижніх кінцівок – у 1,6 рази (32,4 % проти 20,6 %; ВШ 1,6 (1,1-3,1)).

Певне значення у виникненні АМК у жінок з поєднаною патологією ендометрія відіграє використання негормональних ВМС (24,5 % проти 14,0 %; ВШ 2,0 (1,1-3,6)). Натомість, наявність в анамнезі ЗЗОМТ практично не впливала на ризик АМК (16,9 % проти 11,2 %; ВШ 1,6 (0,8-3,1)), так само як наявність оперованої матки (20,1 % проти 22,4 %; ВШ 0,9 (0,5; 1,5)).

Слід також відзначити переважання серед хворих групи А пацієнток з інтенсивною менструальною кровотечею (градації 5 та 6 за Mansfield-Voda-Jorgensen). Серед типів АМК за МКХ-Х у групі А реєстрували надмірні, часті та нерегулярні менструації (N 92.0) у 79 (23,0 %) жінок, міжменструальні кровотечі (N 92.3) – у 48 (14,0 %), надмірні і часті менструації з регулярним циклом (N 92.1) – у 216 (63,0 %). (рис. 3.1).

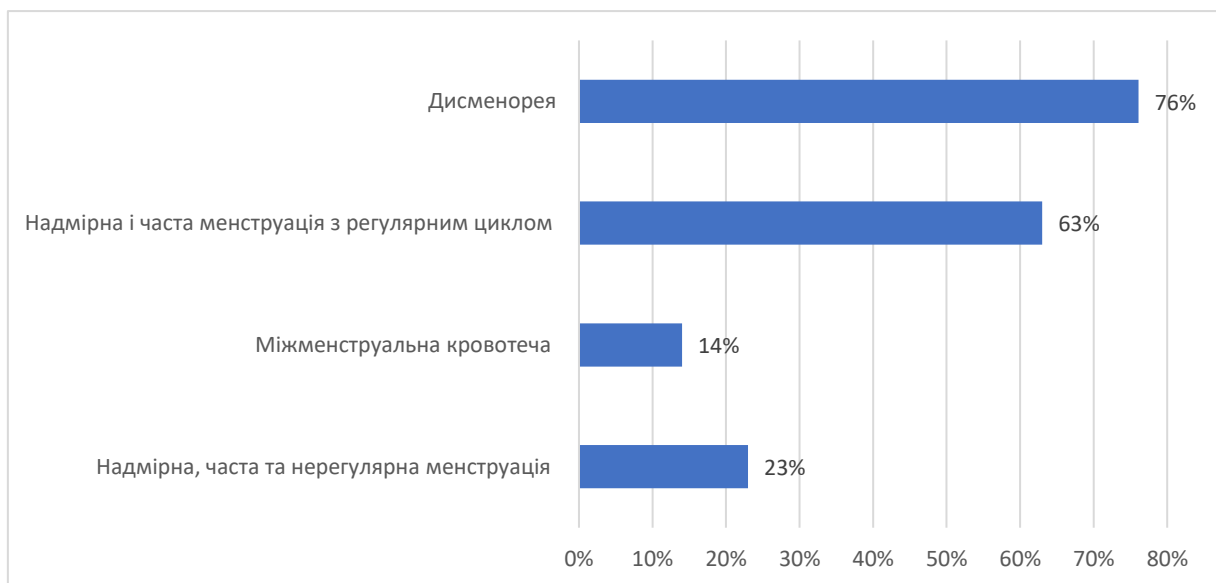


Рис. 3.1. Типи порушень менструального циклу у жінок з поєднаною гіперпроліферативною патологією ендометрія та міометрія, (n, %)

На болісні менструації у групі А скаржилися 261 (76,1 %), що було частіше, ніж у групі Б (50 (46,7 %)) у 1,6 рази (ВШ 3,6 (2,3-5,7)). Хронічний тазовий біль зустрічався частіше у 1,8 рази – у 196 (57,1 %) пацієток групи А проти 34 (31,8 %) жінок у групі Б (ВШ 2,90 (2,4-6,8)).

Лікування жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, обтяженими АМК, залежало від клінічних особливостей та прогнозу захворювання, вираженості коморбідної патології, можливості прийому гормональних препаратів. Пацієнтки одержували неодноразові курси різних гормональних засобів (прогестинів, КОК), їм виконували оперативні втручання з використанням гістероскопічного, лапароскопічного та лапаротомного доступів і (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Лікування пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія в залежності від наявності АМК

Тип лікування	Група А (n=343)		Група Б (n=107)		ВШ (95% ДІ)
	Абс.	%	Абс.	%	
Застосування прогестинів	256	74,6	68	63,6	1,7 (1,1-2,7)
Застосування КОК	114	33,2	15	14,0	3,1 (1,7-5,5)
Застосування аГнРГ	16	4,7	3	2,8	1,7 (0,5-5,9)
Гістероскопічна резекція ендометрія	15	4,4	2	1,9	2,4 (0,5-10,7)
Гістеректомія	81	23,6	10	9,3	3,0 (1,5-6,0)
Лапароскопічна гістеректомія	55	16,0	7	6,5	2,7 (1,2-6,2)
Лапаротомна гістеректомія	26	7,6	3	2,8	2,8 (0,8-9,6)
Примітка. Одна й та ж пацієнтка могла застосовувати декілька видів лікування.					

Пацієнтки групи А порівняно з особами групи Б частіше у 1,2 рази отримували прогестини (74,6 % проти 63,6 %, ВШ 1,7 (1,1-2,7)) і у 2,4 рази КОК (33,2 % проти 14,0 %, ВШ 3,1 (1,7-5,5)). Прогестини можуть ефективно лікувати ГЕ, контролювати кровотечу та запобігати прогресуванню РЕ. Вони

можуть служити профілактикою рецидивів у жінок групи високого ризику. Як встановлено, за даними опитування жінок по телефону, у більшості випадків серед пацієнток, які отримували прогестини, спостерігався регрес ГЕ через 3-6 місяців після проведеного лікування, однак записи медичної документації щодо катамнестичного спостереження були незадовільними.

Щодо оперативного лікування пацієнток з ГЕ, то наведені у табл. 3.3 дані свідчать що у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, гістеректомія виконувалася у 2,5 рази частіше, ніж у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія без АМК – 23,6 % проти 9,3 % (ВШ 3,0 (1,5-6,0)).

Отже, факторами ризику АМК у жінок пізнього репродуктивного віку з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія є наявність поліпів ендометрія (ВШ 3,0 (1,5-5,8)), аденоміозу (ВШ 5,6 (3,5-9,0)), лейоміоми матки (ВШ 0,3 (0,2-0,5)); надмірна маса тіла (ВШ 2,2 (1,3-3,8)) та ожиріння (ВШ 2,5 (1,4-4,6)); куріння (ВШ 1,8 (1,1-2,7)); артеріальна гіпертензія (ВШ 2,0 (1,2-3,3)); варикозна хвороба (ВШ 1,6 (1,1-3,1)); залізодефіцитна анемія (ВШ 12,5 (3,9-40,3)); патологія щитоподібної залози (ВШ 10,5 (2,5-43,7)); цукровий діабет (ВШ 3,4 (1,4-8,0)); негормональні ВМС (ВШ 2,0 (1,1-3,6)); внутрішньоматкові втручання у зв'язку з гінекологічною патологією (ВШ 3,2 (1,7- 6,0)).

Клінічними особливостями поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія при ускладненні їх у жінок пізнього репродуктивного віку АМК порівняно з неускладненими АМК випадками є: надмірні, часті та нерегулярні менструації (23,0 %), міжменструальні кровотечі (14,0 %), надмірні і часті менструації з регулярним циклом (63,0 %); частіше у 1,6 рази дисменорея (ВШ 3,6 (2,3-5,7)) та у 1,8 рази хронічний тазовий біль (ВШ 2,90 (2,4-6,8)); при лікуванні більш часте використання у 1,2 рази прогестинів (ВШ 1,7 (1,1-2,7)) і у 2,4 рази КОК (ВШ 3,1 (1,7-5,5)), у 2,5 рази більша питома вага гістеректомій (ВШ 3,0 (1,5-6,0)).

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Таранова ІС. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами. *Одеський медичний журнал*. 2019; 1(171): 69-73. [223]

2. Ломакіна ІС, Мороз НВ. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами. *Одеський медичний журнал*. 2023;2(183):37-41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>. [61]

3. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. *Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 квітня 2023 р., м. Одеса)*. 2023;2(99):220. [224]

РОЗДІЛ 4
ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ
ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ І МІОМЕТРІЯ
НА ПРОСПЕКТИВНОМУ ЕТАПІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток

Середній вік обстежених жінок склав (42,5±0,4) років у групі I, (42,8±0,5) років – у ОГ, (42,4±0,5) років – у ГП, (42,2±0,5) років – у групі II, (41,5±0,5) років – у групі контролю і між групами не відрізнявся. Як видно з табл 4.1, у всіх групах приблизно у 4 рази переважали пацієнтки у віці ≥ 40 років.

Таблиця 4. 1

Вікова характеристика досліджуваних груп

Група	Середній вік, у роках	Кількість жінок у віці <40 років		Кількість жінок у віці ≥40	
		Абс.	%	Абс.	%
I (n=60)	42,6±0,4	17	18,9	73	81,1
ОГ (n=30)	42,8±0,5	4	13,3	26	86,7
ПГ (n=30)	42,4±0,5	6	20,0	24	80,0
II (n=30)	42,0±0,5	7	23,3	23	76,7
К (n=30)	41,5±0,5	6	20,0	24	80,0
Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між групами не виявлено.					

Маса тіла ((73,1±1,3) кг) та ІМТ ((26,9±0,4) кг/м²) у жінок групи I були вірогідно більшими, ніж у пацієнток групи II ((66,0±1,9) кг і (24,3±0,7) кг/м²) (p<0,01). Масо-ростові показники ОГ і ГП не мали статистично вірогідних відмінностей. Маса тіла та ІМТ у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія як з АМК, так і без АМК перевищувала

аналогічний показник у групі контролю, що співпадає з раніше отриманими даними при ретроспективному аналізі (табл. 4.2).

Таблиця 4. 2

Антропометричні дані досліджуваних груп

Група	Маса тіла, кг	Зріст, м	ІМТ, кг/м ²
I (n=60)	73,1±1,3 ^{II,к}	1,6±0,1	26,9±0,4 ^{II,к}
ОГ (n=30)	71,6±1,7 ^к	1,6±0,1	26,5±0,6 ^к
ПГ (n=30)	74,6±1,9 ^к	1,7±0,1	27,3±0,6 ^к
II (n=30)	66,0±1,9 ^{I,к}	1,6±0,1	24,3±0,7 ^{I,к}
К (n=30)	58,3±2,3	1,6±0,1	21,9±0,7
Примітка. ^{I, II, ОГ, ПГ, К} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ПГ, К (p<0,05).			

При аналізі менструальної функції встановлено, що досліджувані групи не відрізнялися за віком менархе, який дорівнював у групі I (12,8±0,2) років, у групі II (13,0±0,3) років проти (12,8±0,1) років у групі К (p>0,05) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Характеристика менструальної функції у досліджуваних групах

Група	Вік менархе, роки	Тривалість менструальної кровотечі, дні	Тривалість МЦ, дні	Кількість МЦ на рік
I (n=60)	12,8±0,2	8,0±0,1 ^{к,II}	32,5±1,5 ^{к,II}	12,1±0,4 ^к
ОГ (n=30)	12,7±0,3	8,1±0,2 ^к	32,2±1,7 ^к	12,0±0,4 ^к
ПГ (n=30)	12,9±0,3	7,9±0,2 ^к	32,8±2,6	12,3±0,5
II (n=30)	13,0±0,3	5,4±0,2 ^I	29,0±0,9 ^I	12,8±0,3
К (n=30)	12,8±0,1	5,1±0,2	28,1±0,3	13,0±0,1
Примітка. ^{I, II, ОГ, ПГ, К} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ПГ, К (p<0,05).				

Вік менархе у групах ОГ та ПГ статистично не відрізнявся (p>0,05).

У 3 (5,0 %) хворих групи I і у 1 (3,3 %) групи II становлення менструальної функції тривало більше 4 років.

Раннє менархе (11 років або раніше) відзначалося у 17 (18,9 %) жінок групи I та у 4 (13,3 %) групи II ($p>0,05$), пізнє менархе (15 років або старше) – відповідно у 11 (12,2 %) жінок групи I та у 4 (13,3 %) групи II ($p>0,05$).

У всіх жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія переважали тривалі та болісні менструації. Кількість пацієток з тривалими менструаціями у групі I переважала таку у групі К у 4,3 рази (85,0 % проти 20,0 %; ВШ 22,7 (7,2-71,0)), у групі II – у 2,3 рази (86,7 % проти 20,0 %; ВШ 3,5 (1,1-11,0)). Число жінок з болісними менструаціями у групі I була більша таку у групі К у 5,8 рази (76,7 % проти 13,3 %; ВШ 21,4 (6,4-71,7)), у групі II – у 3,3 рази (43,3 % проти 13,3 %; ВШ 5,0 (1,4-17,8)). При поєднаних гіперпроліферативних процесах ендометрія у групі з АМК кількість випадків тривалих менструацій перевищувала таку у групі без АМК у 1,8 рази (ВШ 7,4 (2,7-20,4)), дисменореї – також у 1,8 рази (ВШ 4,3 (1,7-11,0)). ОГ і ГП були гомогенними за розподілом рясних і болісних менструацій (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Характер менструацій за крововтратою та болем

Група	Помірні		Тривалі		Болісні	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I (n=60)	9	15,0 ^{к,II}	51	85,0 ^{к,II}	46	76,7 ^{к,II}
ОГ (n=30)	5	16,7 ^к	25	83,3 ^к	24	80,0 ^к
ПГ (n=30)	4	13,3 ^к	26	86,7 ^к	22	73,3 ^к
II (n=30)	16	53,3 ^I	14	46,7 ^{к,I}	13	43,3 ^{к,I}
К (n=30)	23	76,7	6	20,0	4	13,3
Примітка. I, II, ОГ, ГП, К – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К ($p<0,05$).						

Серед типів АМК за МКХ-10 у групі I реєстрували надмірні та регулярні менструації (N 92.0) у 35 (58,3 %) жінок, надмірні менструації з нерегулярним

циклом (N 92) – у 16 (26,7 %), міжменструальні кровотечі (N92.3) – у 9 (15,0 %), при цьому ці показники між ОГ і ГП не мали вірогідних відмінностей (рис. 4.1).

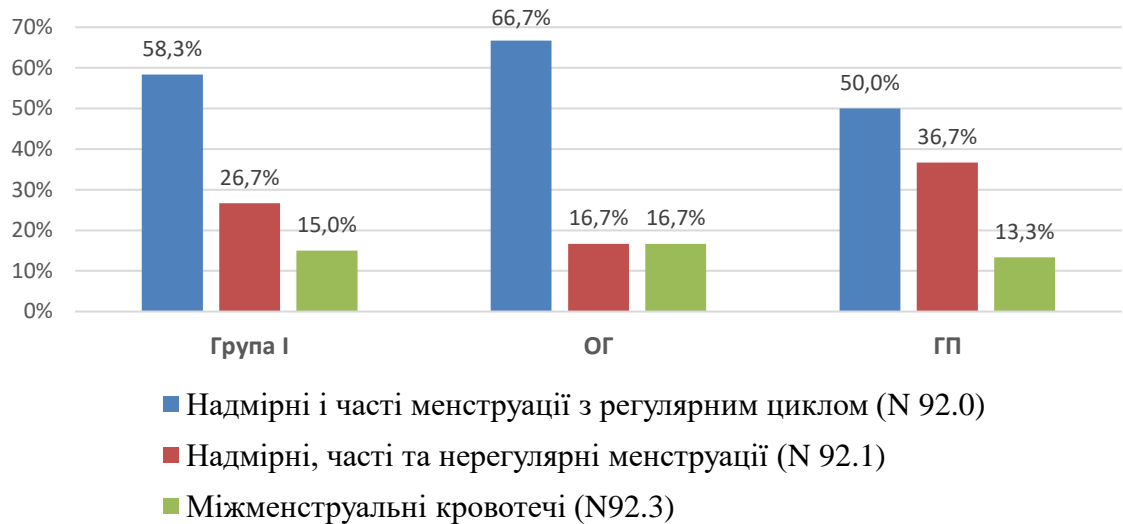


Рис. 4.1. Спектр АМК у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія групи I

Інтенсивність АМК у групі I відповідала помірній крововтраті (оцінка за Janssen та Mantoya склала $(4,2 \pm 0,1)$ балів, за Mansfield-Voda-Jorgensen - $(4,9 \pm 0,1)$ балів. ТМК відзначалася у 11 (18,3 %) пацієток групи I (рис. 4.2), з яких у 5 (16,7 %) у ОГ і 6 (20,0 %) ГП ($p > 0,05$).

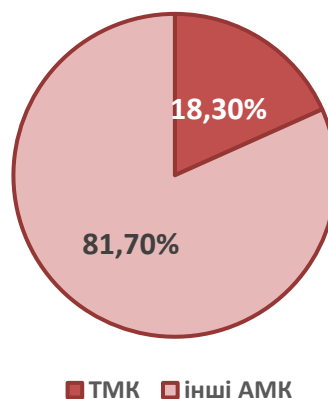


Рис. 4.2. Питома вага ТМК у групі жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія, ускладненими АМК

У 17 (28,3 %) жінок групи I тривалість АМК складала понад 5 років.

Група I відрізнялася від групи II більшою у 1,9 рази кількістю випадків аденоміозу – 68,3 % проти 36,7 % (ВШ 3,7 (1,5-9,4)) і меншою у 2,7 рази частотою жінок з лейоміомою матки та GE – 15,0 % проти 40,0 % (ВШ 0,3 (0,1-0,7)).

Таблиця 4.5

Спектр поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у жінок досліджуваних груп (n, %)

Показник	Група I (n=60)		ОГ (n=30)		ГП (n=30)		Група II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Поліп ендометрія	30	50,0	14	46,7	16	53,3	9	30,0
Аденоміоз	41	68,3 ^{II}	21	70,0	20	68,7	11	36,7 ^I
Лейоміома матки	37	61,7	19	63,3	18	60,0	22	73,3
GE	45	75,0	23	76,7	22	73,33	25	83,3
Аденоміоз+GE	10	16,7	7	23,3	3	10,0	7	23,3
Аденоміоз+поліп	5	8,3	2	6,7	3	10,0	0	0,0
Аденоміоз+GE+поліп	8	13,3	2	6,7	6	20,0	2	6,7
Аденоміоз+GE+лейоміома	9	15,0	4	13,3	5	16,7	2	6,7
Аденоміоз+поліп+лейоміома	5	8,3	2	6,7	3	10,0	0	0,0
Аденоміоз+GE+поліп+лейоміома	4	6,7	4	13,3 ^{ГП}	0	0,0 ^{ОГ}	0	0,0
Лейоміома+GE	9	15,0 ^{II}	5	16,7	4	13,3	12	40,0 ^I
Лейоміома+поліп	5	8,3	3	10,0	2	6,7	5	16,7
Лейоміома+GE+поліп	5	8,3	1	3,3	4	13,3	2	6,7

Примітка. ^{I, II, ОГ, ГП} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП (p<0,05).

ОГ і ГП практично мали гомогенний розподіл поєднано ГПП матки (див. табл. 4.5).

Щодо реалізації репродуктивної функції у хворих на поєднані гіперпроліферативні процеси ендометрія і міометрія, що супроводжувалася АМК, то вагітностей в анамнезі не було у 14 (23,3 %) пацієток групи I ($p < 0,01$), у 6 (20,0 %) – ОГ ($p < 0,01$), у 8 (26,7 %) – ГП ($p < 0,01$) проти відсутності жінок без вагітностей в анамнезі у групі К (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Реалізація репродуктивної функції в анамнезі пацієток
досліджуваних груп**

Показник	Група I (n=60)		ОГ (n=30)		ГП (n=30)		Група II (n=30)		Група К (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вагітності	46	76,7 _к	24	80,0 _к	22	73,3 _к	21	70,0 _к	30	100
Штучні аборти	35	58,3 _{к,II}	19	63,3 _к	16	53,3	8	26,7 _I	9	30,0
Викидні	24	40,0 _к	11	36,7 _к	13	43,3 _к	7	23,3 _к	0	0,0
Пологи	23	38,3 _к	11	36,7 _к	12	40,0 _к	16	53,3 _к	30	100
Примітка. ^{I, II, ог, гп, к} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К ($p < 0,05$).										

У групі I у 35 (58,3 %) і у групі II у 8 (26,7 %) відбулися в анамнезі штучні аборти ($p < 0,01$), тобто у жінок з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія і міометрія з АМК відрізняла від таких без АМК більша частота штучного переривання вагітності у 2,2 рази (ВШ 3,9 (1,5-10,0)). Як видно з табл. 4.6, за кількістю вагітностей, викиднів та пологів різниці між групами I і II не спостерігали. ОГ і ГП були гомогенними за результатами реалізації репродуктивної функції.

Аналіз соматичного статусу показав, що у хворих на поєднані гіперпроліферативні процеси ендометрія та міометрія, які супроводжувалися АМК, на відміну від жінок без АМК, вірогідно частіше зустрічалися захворювання серцево-судинної системи у 2,5 рази – 50,0 % проти 20,0 % (ВШ 4,0 (1,4-11,2)), а також анемія у 7,2 рази – 48,3 % проти 6,7 % (ВШ 13,1 (2,9-60,0)). Розподіл коморбідних соматичних захворювань у ОГ і ГП був гомогенним (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Коморбідні соматичні захворювання пацієнок досліджуваних груп

Захворювання систем організму	Група I (n=60)		ОГ (n=30)		ГП (n=30)		Група II (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серцево-судинної системи	30	50,0 ^{к,II}	16	53,3 ^к	14	46,7 ^к	6	20,0 ^{к,I}
Дихальної системи	4	6,7	1	3,3	3	10,0	3	10,0
Шлунково-кишкового тракту	13	21,7 ^к	7	23,3 ^к	6	20,0 ^к	5	16,7 ^к
Печінки та жовчовивідних шляхів	5	8,3	2	6,7	3	10,0	3	10,0
Сечовивідної системи	7	11,7	3	10,0	4	13,3	2	6,7
Анемія	29	48,3 ^{к,II}	15	50,0 ^к	14	46,7 ^к	2	6,7 ^{к,I}

Примітка. ^{I, II, ОГ, ГП, К} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К (p<0,05).

Отже, групи I і II були однорідними за віком, що важливо при проведенні патоморфологічних досліджень.

Жінок з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та міометрія при наявності АМК відрізняли наступні показники: підвищена маса тіла ((73,1±1,3) кг) проти (66,0±1,9) кг, p<0,01) і ІМТ тіла

((26,9±0,4) кг/м² проти (24,3±0,7) кг/м², p<0,01); більша тривалість менструації ((8,0±0,1) днів проти (5,4±0,2) днів, p<0,01); більша тривалість МЦ ((32,5±1,5) днів проти (29,0±0,9) днів, p<0,01); більша питома вага у 1,8 рази тривалих менструацій – 85,0 % проти 46,7 % (ВШ 7,4 (2,7-20,4)) і дисменореї у 1,8 рази – 76,7 % проти 43,3 % (ВШ 4,3 (1,7-11,0)); більша у 1,9 рази кількість випадків аденоміозу – 68,3 % проти 36,7 % (ВШ 3,7 (1,5-9,4)) і менша у 2,7 рази частота жінок з лейоміомою матки у сполученні з ГЕ – 15,0 % проти 40,0 % (ВШ 0,3 (0,1-0,7)); більша частота штучного переривання вагітності у 2,2 рази – 58,3 % проти 23,3 % (ВШ 3,9 (1,5-10,0)); більша частота захворювань серцево-судинної системи у 2,5 рази – 50,0 % проти 20,0 % (ВШ 4,0 (1,4-11,2)), а також анемії у 7,2 рази – 48,3 % проти 6,7 % (ВШ 13,1 (2,9-60,0)).

ОГ і ГП були однорідними за віком, масо-ростовими показниками, характеристиками МЦ, результатами реалізації репродуктивної функції, розподілом коморбідних соматичних захворювань, що дозволило у наступному проводити порівняльні дослідження.

4.2. Гормональний профіль та психоемоційний статус обстежених жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія

Аналіз гормонального профілю сироватки периферичної крові у пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія виявив, незалежно від наявності АМК, підвищення порівняно з контрольною групою рівнів ФСГ – (11,0±0,1) мМО/мл у групі I і (11,2±0,2) мМО/мл у групі II проти (9,1±0,2) мМО/мл у групі К (p<0,01); ЛГ – (8,3±0,2) мМО/мл і (8,4±0,2) мМО/мл проти (5,0±0,2) мМО/мл (p<0,01); пролактину – (12,2±0,4) нг/мл і (12,2±0,6) нг/мл проти (9,4±0,6) нг/мл (p<0,01); ТТГ – (2,8±0,1) мкМО/мл і (2,0±0,1) мкМО/мл проти (1,4±0,1) мкМО/мл; естрадіолу – (114,0±5,5) пг/мл і (100,9±5,6) пг/мл проти (62,9±2,6) пг/мл (p<0,01); вільного

тестостерону – $(2,2\pm 0,1)$ пг/мл і $(2,1\pm 0,1)$ пг/мл проти $(1,6\pm 0,1)$ ($p<0,01$). Серед жінок груп I і II при гормональному обстеженні відмічали різницю лише сироваткових рівнів ТТГ, який у групі I був вищий, ніж у групі II в 1,4 рази ($p<0,01$) (табл. 4.7)

Таблиця 4.7

Гормональний профіль обстежених жінок (2-3-й день МЦ, до лікування)

Показник	Група I (n=60)	ОГ (n=30)	ГП (n=30)	Група II (n=30)	Група К (n=30)
ФСГ, мМО/мл	$11,0\pm 0,1^k$	$11,2\pm 0,1^k$	$10,8\pm 0,1^k$	$11,2\pm 0,2^k$	$9,1\pm 0,2$
ЛГ, мМО/мл	$8,3\pm 0,2^k$	$8,1\pm 0,2^k$	$8,6\pm 0,3^k$	$8,4\pm 0,2^k$	$5,0\pm 0,2$
Пролактин, нг/мл	$12,2\pm 0,4^k$	$12,7\pm 0,7^k$	$11,8\pm 0,5^k$	$12,2\pm 0,6^k$	$9,4\pm 0,6$
Прогестерон, нг/мл	$0,9\pm 0,1$	$0,9\pm 0,1$	$1,0\pm 0,1$	$1,1\pm 0,2$	$0,8\pm 0,1$
Естрадіол, пг/мл	$114,0\pm 5,5^k$	$121,3\pm 7,8^k$	$106,8\pm 7,7^k$	$100,9\pm 5,6^k$	$62,9\pm 2,6$
АМГ, нг/мл	$1,4\pm 0,1$	$1,5\pm 0,1$	$1,4\pm 0,1^k$	$1,6\pm 0,1$	$1,7\pm 0,1$
Тестостерон вільний, пг/мл	$2,2\pm 0,1^k$	$2,3\pm 0,1^k$	$2,2\pm 0,1^k$	$2,1\pm 0,1^k$	$1,6\pm 0,1$
ТТГ, мкМО/мл	$2,8\pm 0,1^{k,II}$	$2,7\pm 0,1^k$	$3,0\pm 0,1^k$	$2,0\pm 0,1^{k,I}$	$1,4\pm 0,1$
ТЗв, пг/мл	$2,4\pm 0,1$	$2,6\pm 0,1$	$2,2\pm 0,1$	$2,8\pm 0,1$	$3,1\pm 0,1$
Т4в, пг/мл	$1,7\pm 0,4$	$1,3\pm 0,2$	$1,9\pm 0,3$	$1,6\pm 0,2$	$1,4\pm 0,3$
Примітка. I, II, ОГ, ГП, К – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К ($p<0,05$).					

Як видно з табл. 4.7, статистично вірогідної різниці щодо показників гормонального профілю сироватки крові між ОГ і ГП не виявлено.

Клініко-патогенетичні паралелі відносного гіпотиреозу та гіперпроліферативних захворювань ендометрія можуть полягати у тому, що за умови частих ановуляторних циклів, характерних для гіпофункції щитоподібної залози зростає рівень естрогенізації та відповідно товщина ендометрія. Крім того, гіпотиреоз викликає овуляторну дисфункцію через

порушення пульсуючої секреції ГнРГ шляхом підвищення концентрації пролактину і викликає недостатність жовтого тіла з низькою продукцією прогестерону. Оскільки міоматозні вузли мають багато рецепторів до пролактину, підвищений рівень пролактину внаслідок явного гіпотиреозу може мати прямий вплив на лейоміому матки [1, 6, 218].

При психометричному дослідженні у 26 жінок (43,3 %) I групи і у 2 (6,7%) групи II були виявлені ознаки депресії легкого ступеня. Середня оцінка за HRSD склала у цих жінок ($7,3 \pm 0,6$) проти ($3,4 \pm 0,2$) балів ($p < 0,02$). У контрольній групі ознаки депресії були визначені лише у 4 (13,3 %) обстежених жінок, а середня оцінка за HRSD не перевищувала ($4,8 \pm 0,5$) балів. Така різниця оцінки за HRSD між жінками групи I і пацієнтками групи II і К ймовірно пояснюється психотравматичним впливом АМК та наявністю коморбідного фону у більшості обстежених жінок з хронічними АМК.

Отже, гормональний профіль сироватки периферичної крові у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія від такого у жінок контрольної групи відрізняє підвищений рівень гіпофізарних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину і ТТГ), а також статевих стероїдних гормонів – естрадіолу і вільного тестостерону. У жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія, ускладнених АМК, реєструється порівняно з пацієнтками без АМК підвищений в 1,4 рази рівень ТТГ ($p < 0,01$). Характерною рисою жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, є наявність легкої депресії за шкалою Гамільтона.

4.3. Особливості візуалізації матки при поєднаних гіперпроліферативних процесах ендометрія та міометрія

Значний інтерес являють отримані дані УЗД органів малого тазу у пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- і міометрія.

У пацієнток I групи довжина матки в середньому дорівнювала $(62,9 \pm 1,1)$ мм, передньо-задній розмір – $(48,5 \pm 0,9)$ мм, ширина $(54,5 \pm 1,1)$ мм. Розміри міоматозних вузлів за їх наявності складали $(9,2 \pm 0,2)$ мм \times $(14,0 \pm 0,4)$ мм для субсерозних лейоміом, та $(17,5 \pm 0,6)$ мм \times $(36,7 \pm 1,8)$ мм – для інтрамуральних. Середня кількість міоматозних вузлів була $1,3 \pm 0,1$. При оцінці товщини ендометрія у I фазу МЦ одержані наступні дані: М-ехо $(14,7 \pm 0,3)$ мм (ДІ 95 % $(11,3-16,2)$ мм) у групі I, тоді як у групі контролю товщина М-еха дорівнювала: $(8,7 \pm 0,3)$ мм.

У пацієнток II групи товщина ендометрія у I фазу МЦ складала $(12,6 \pm 1,3)$ мм (95 % ДІ $10,1-15,7$) мм. Середня кількість міоматозних вузлів була $2,6 \pm 1,2$.

Вірогідної різниці між ОГ та ГП у розмірах матки, кількості міоматозних вузлів та розмірах М-ехо не встановлено.

Для ультразвукової діагностики аденоміозу використовували критерії MUSA (2018).

При оцінці ознак GE на УЗД у пацієнток I групи визначалися наступні варіанти ехоструктури ендометрія:

а) гіперехогенний ендометрій з ореолом і однорідним ехопатерном ($n=26$ (43,3 %));

б) ехогенний ендометрій з чіткими межами, без кістозних структур ($n=14$ (23,3 %));

в) ехогенний неоднорідний ендометрій, який містить дрібнокістозні структури, має нечіткі межі ($n=16$ (26,7 %));

г) ендометрій ехогенно неоднорідний, з нечіткими межами, переривчастим гало ($n=4$ (6,7 %)).

ОГ та ГП не мали вірогідної різниці за структурою ендометрія.

Серед пацієнток II групи частота цих ехографічних варіантів виявилася дещо іншою. Гіперехогенний патерн відзначався у 12 (40,0%) пацієнток, нормоехогенний – у 10 (33,3%), гетероехогенний у 1 (3,3%) випадку, а варіант

із дрібнокістозними включеннями – у 7 (23,3%) випадках. Для порівняння - у контрольній групі у 93,3% випадках спостерігався нормоехогенний ендометрій (табл. 4.8)

Таблиця 4.8

Розподіл пацієнок різних клінічних груп за типом ехогенності ендометрія за результатами УЗД

Характеристика ендометрія	Група I (n=60)		ОГ (n=30)		ГП (n=30)		Група II (n=30)		Група К (n=30)	
	Абс.	% к	Абс.	% к	Абс.	% к	Абс.	% к	Абс.	% к
Гіпер-ехогенний	26	43,3 к	14	46,7 к	12	40,0 к	12	40,0 к	1	3,3
Нормо-ехогенний	14	23,3 к	6	20,0 к	8	26,7 к	10	33,3 к	28	93,3
Дрібно-кістозні включення	16	26,7 к	9	30,0 к	7	23,3 к	7	23,3 к	1	3,3
Неоднорідна ехогенність	4	6,7	1	3,3	3	10,0	1	3,3	0	0,0
Примітка. I, II, ог, гп, к – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К (p<0,05).										

На доплерографії за наявності ехогенно неоднорідного ендометрія візуалізували високошвидкісний потік із низьким опором, де ІР не перевищував 0,39. Чим менше судинний опір, тим вищим є ризик атипії та малігнізації [225].

Швидкість кровотоку по маткових артеріях у пацієнок у I групі склала в середньому (38,8±0,6) см/с без чіткої різниці сторін, що відповідало ІР 0,8±0,04 та ІІ 1,3±0,1. Достатньо високий рівень дисперсії показників був обумовлений насамперед гетерогенністю обстеженого контингенту. У пацієнок II групи швидкість кровотоку по маткових артеріях склала в середньому (42,2±0,8) см/с без чіткої різниці сторін, ІР – 0,9±0,1 та ІІ – 1,2±0,1 (p>0,05), тоді як у пацієнок контрольної групи визначено в

середньому швидкість кровотоку по маткових артеріях ($37,8 \pm 1,2$) см/с, ІР – $0,7 \pm 0,5$ та ІІ – $1,1 \pm 0,8$ ($p > 0,05$).

У 20 пацієток (33,3 %) І групи для діагностики була використана соногістерографія у поєднанні з доплерометричним дослідженням. Для виконання процедури вводили катетер Фолея F8 у порожнину матки, роздували балон всередині цервікального каналу. На одержаних зображеннях диференціювали ендометріальні поліпи, субмукозні лейоміоми та інші види патології ендометрія.

Сумарна оцінка за DEER [225] склала у пацієток І групи в середньому ($13,2 \pm 0,4$) балів, ІІ групи – ($11,7 \pm 1,1$), тоді як у групі К – ($7,3 \pm 0,7$) балів. При цьому у переважній більшості випадків (60,0 %) у пацієток І групи ЕМЗ було залучено у патологічний процес.

При оцінці ЕМЗ перехідна зона визначалася у більшості випадків і виглядала як регулярна (у 29 (38,0 %) випадках), нерегулярна (у 31 (62,0 %) випадках). У 19 (61,2 % від числа випадків нерегулярної перехідної зони) хворих ЕМЗ мала переривчастий характер. Кістозні ділянки ЕМЗ були присутні у 3 (9,7 %) випадках, гіперехогенні точки – у 5 (16,1 %), гіперехогенні лінії – у 4 (12,9 %) випадках. Розташування гетероехогенних елементів було різним, найбільш часто була залучена передня стінка тіла матки. Щодо максимальної товщини ЕМЗ, то вона не перевищувала 6 мм, в середньому складаючи ($4,5 \pm 0,3$) мм.

Звичайне УЗД матки включає детальну оцінку морфологічних характеристик міометрія та ендометрія.

Ці дві основні функціональні компоненти матки відображалися у обстежених пацієток по-різному на сканограмах завдяки їх акустичним властивостям, що полегшує їх диференціацію на УЗД (рис. 4.3).

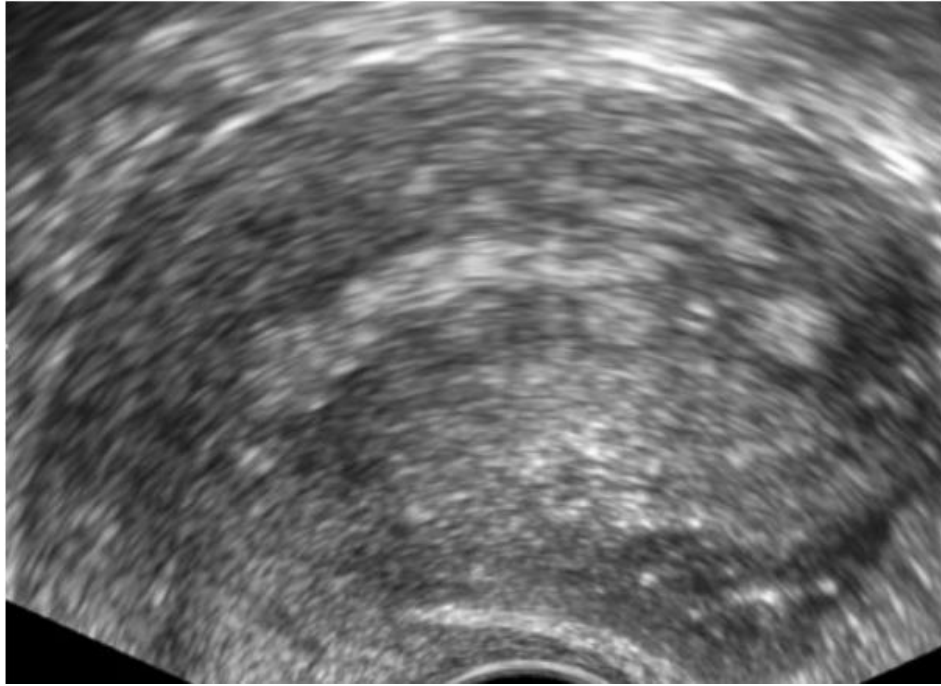


Рис. 4.3. Ехограма матки при залученні у патологічний процес ЕМЗ, Пацієнтка 40 років, I група

На рис. 4.4 наведено результати МРТ сканування пацієнтки з ГЕ у сполученні з аденоміозом, який залучає ЕМЗ.

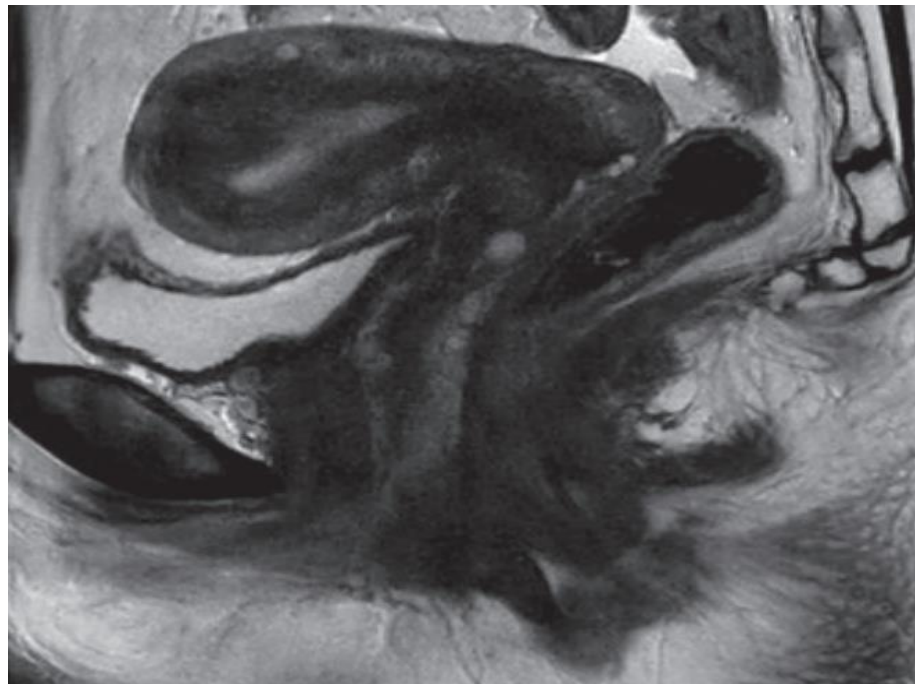


Рис. 4.4. МРТ органів малого тазу пацієнтки 40 років (I група) із сполученим ураженням міометрія та ендометрія (аденоміоз+ГЕ)

Як видно з наведеного на рис. 4.4, різні шари міометрія та ендометрія досить добре розрізняються між собою. Це має вирішальне значення насамперед у діагностиці аденоміозу, для якого є характерною збільшена товщина внутрішнього міометрія.

З огляду на те, що у обстежених пацієнок спостерігалася поєднані ГПП матки, коли окрім аденоміозу у жінки були, наприклад, поєднання ГЕ та лейоміоми матки діагностика могла ускладнюватися (рис 4.5-4.6).



Рис. 4.5. Ехограма матки пацієнтки 42 років, I група: клінічний випадок поєднання аденоміозу та ГЕ



Рис. 4.6. Ехограма матки пацієнтки 41 років, II група: клінічний випадок поєднання аденоміозу, ГЕ, лейоміоми матки з субсерозним вузлом

Суттєвого зменшення ЕМЗ, яке описують у жінок при тривалому прийомі гестагенів ми не спостерігали у жодному випадку. В окремих випадках на сканах реєструвалися транзиторні скорочення матки у вигляді перпендикулярних до ЕМЗ гіпоінтенсивних смуг.

На рис. 4.7 наведено результати МРТ матки у пацієнтки II групи, із сполученням ГЕ та лейоміоми матки.

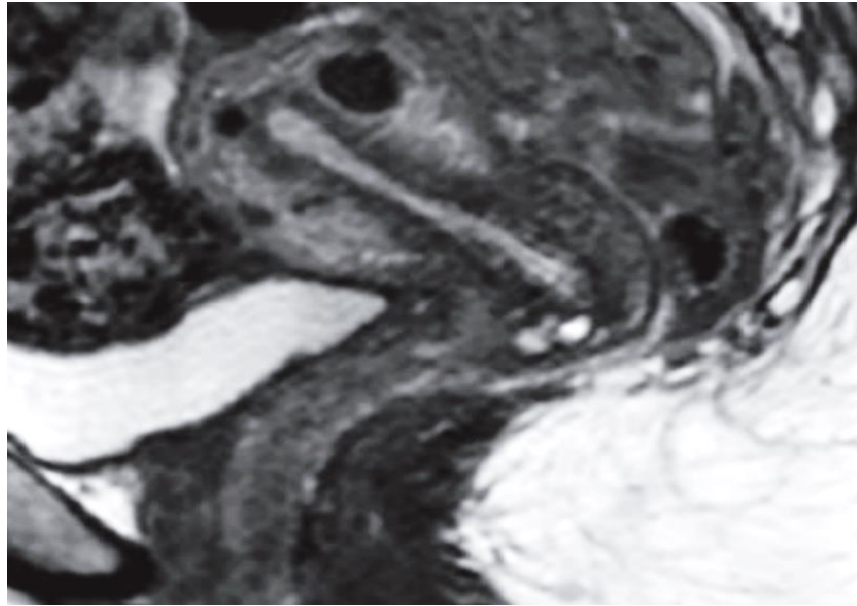


Рис. 4.7. МРТ органів малого тазу у пацієнтки 40 років, II група зі сполученням ГЕ та лейоміоми матки

При аденоміозі ектопічні ендометріальні залози відображалися у вигляді крихітних плям (розміром 1–3 мм), з високим сигналом на T2-зважених зображеннях і низьким сигналом в T1W. Ці плями можуть розташовуватися в зоні з'єднання або поширюватися по всьому міометрію.

На відміну від «плям», більші вогнища сигналу високої інтенсивності описувалися як «кісти» або «острівці».

Деякі вогнища аденоміозу (рис. 4.8) з функціональними ендометріальними відкладеннями можуть містити кров, що змінює радіологічну картину, коли патологія краще візуалізується у послідовностях T1 та FLAIR.



Рис. 4.8. Ехограма матки, клінічний випадок аденоміозу у поєднанні з лейоміомою матки у пацієнтки 39 років (І група)

Втім, з огляду на значну вартість та технічну складність метода, навряд чи можна очікувати на широке впровадження МРТ сканування у практику рутинної діагностики. Тим більше значення мають результати класичного УЗД.

На УЗД виявлений внутрішній міометрій описується як звичайна гіпоехогенна смуга або «ореол», що оточує ендометрій. Поки ця зона виразна як з ендометрія, так і з зовнішнього міометрія, окреслення зональної анатомії матки менш чітка на УЗД аніж на МРТ.

УЗД, однак, має здатність дуже чітко візуалізувати базальний шар ендометрія, який утворює фактичний інтерфейс між внутрішнім шаром міометрію і ендометрія. На двовимірному УЗД, ЕМЗ найкраще видно в поздовжній проекції, що дозволяє досліджувати його передній і задній аспекти.

У здорових жінок, у незміненій матці базальний ендометрій видно як суцільну безперервну гіперехогенну лінію, в практичному плані вона і являє собою межу між ендометрієм і міометрієм (рис. 4.9).

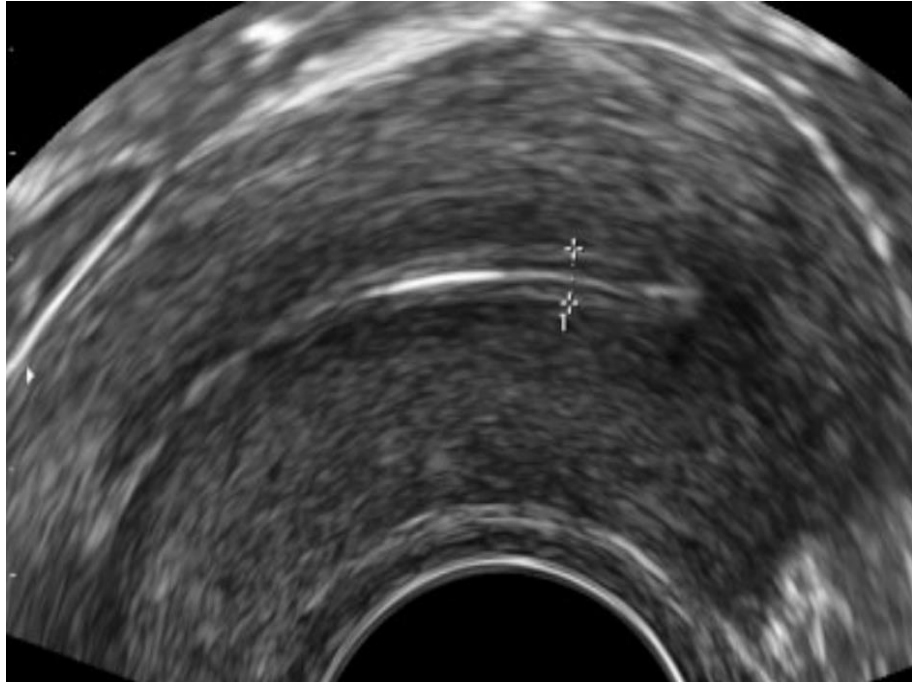


Рис. 4.9. Ехограма матки, ЕМЗ у жінки група контролю, чітко візуалізується базальна мембрана ендометрія

Відмінності в ехографічному вигляді внутрішнього та зовнішніх шарів міометрія жінки репродуктивного віку частково залежать від фази циклу, рівнів статевих стероїдних гормонів яєчників, фонові терапії.

В останні роки широко застосовується тривимірне (3D) трансвагінальне УЗД, яке дозволяє ретельно дослідити патологічні зміни органів малого таза, збираючи серію послідовних ультразвукових зображень і перетворюючи їх на об'ємне зображення. За допомогою програмних засобів, одержана об'ємна модель може бути розглянута під любым кутом і у будь-якій довільній площині.

Здатність до отримання зображення у коронарній площині, можливість оцінити як порожнину матки, так і зовнішній її контур, висока відтворюваність результатів робить цей метод практично незамінним. За оцінками фахівців, він не поступається за діагностичною точністю гістероскопії та лапароскопії [226].

Крім доброї візуалізації ЕМЗ метод забезпечує можливість візуалізації таких складних для діагностики станів, як стриктури порожнини матки та ранній аденоміоз. Ще однією перевагою 3D УЗД є набагато більш чітка візуалізація гіпоехогенності внутрішнього шару міометрія порівняно з таким на 2D-зображенні.

Свого часу була висловлена гіпотеза про те, що всі підслизові лейоміоми походять з архіметри, однак сьогодні вже доведено, що в деяких випадках деформація порожнини матки викликається відносно великими інтрамурально-субмукозними лейоміомами матки, які походять із зовнішнього міометрія. Є деякі докази того, що у випадках, коли підслизова лейоміома походить від внутрішнього шару міометрія, вона росте швидше і має більшу експресію ER та PgR, ніж ті субмукозні лейоміоми, що походять з периферії [219].

Застосування УЗД як у тривимірному так й у двовимірному режимах, дозволяє встановити співвідношення між ЕМЗ та підслизовими лейоміомами. Лейоміоми, що походять із внутрішнього міометрія, викликають порушення його рівномірної гіпоехогенної ехотекстури у зоні, що прилягає до базального ендометрія, тоді як лейоміоми матки, які походять із зовнішнього міометрія викликають зміщення та викривлення ЕМЗ, не впливаючи на його морфологію.

Щодо сполучення GE та поліпів ендометрія, то при такій комбінації на УЗД поліпи ендометрія візуалізуються як гіперехогенні ураження, що порушують серединну лінію М-ехо ендометрія. Вони не порушують анатомію ЕМЗ, оскільки вони є структурами ендометрія; часто візуалізуються судини, які їх живлять. Ці судини добре візуалізуються на трансвагінальному УЗД і можуть перетинати перехідну зону, що підтверджується за допомогою доплерографії. Крім того, доплерографія є корисною для диференціації поліпів ендометрія та субмукозних лейоміом матки – якщо для поліпів характерний центральний тип кровопостачання (одна велика судина), то для

міоматозних вузлів – периферійний (судинна мережа по периферії пухлини) [226].

Отже, оцінка ендометріально-міометріального переходу вважається завданням високотехнологічних методів візуалізації і, зокрема, МРТ. Вважається, що зміни в цій області є ключовим компонентом діагностики аденоміозу. При аналізі зображення, яке фахівець одержує при УЗД, зона ЕМЗ добре візуалізується, але вона, як правило, не описується і не відіграє великої ролі при ехографічній оцінці патології матки. Для отримання чітких зображень ЕМЗ високої роздільної здатності потрібне ультразвукове обладнання з можливістю тривимірного (3D) зображення.

Отримані дані ехометрії матки у ОГ та ГП не виявили статистично значимої різниці, що дозволяє проводити подальші порівняльні дослідження.

4.4. Особливості ліпідного та вуглеводного метаболізму обстежених пацієнток

Метаболічний синдром (МС) є комплексом взаємопов'язаних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету (ЦД), які поєднує загальний патофізіологічний механізм – інсулінорезистентність. Ці фактори включають дисглікемію, підвищений артеріальний тиск (АТ), підвищений рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ожиріння (особливо центральне).

Діагноз МС згідно з запропонованими критеріями ВООЗ (1998) базувався на кількох маркерах інсулінорезистентності та двох додаткових факторах ризику, включаючи артеріальну гіпертензію, ожиріння, мікроальбумінурію, високий рівень тригліцеридів, чи знижений рівень холестерину ЛПВЩ. Хворі ЦД 2-го типу були виключені з діагнозу МС.

Згідно з запропонованих критерій АТР ІІІ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, 2002), не вимагається наявність

інсулінорезистентності для діагнозу МС. Для встановлення діагнозу МС потрібна наявність будь-яких 3 з 5 факторів: абдомінальне ожиріння (яке чітко корелює з інсулінорезистентністю), підвищений рівень тригліцеридів, знижений рівень холестерину ЛПВЩ, підвищений АТ і підвищена концентрація рівень глюкози натще або ЦД 2-го типу [14].

У наших дослідженнях для оцінки стану ліпідного обміну визначали показники ліпідограми (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди. Всім пацієнткам проводили антропометрію, у всіх хворих визначали ІМТ. Пацієнткам оцінювали рівень глюкози натще, вимірювали артеріальний тиск, глікований гемоглобін, індекс НОМА. Всі пацієнтки були обстежені терапевтом, за показаннями- ендокринологом.

Значний інтерес являли особливості метаболічного профілю обстежених жінок. За результатами каліперометрії, яка характеризує відкладення підшкірного жиру, пацієнтки I групи розподілися наступним чином (рис. 4.10).

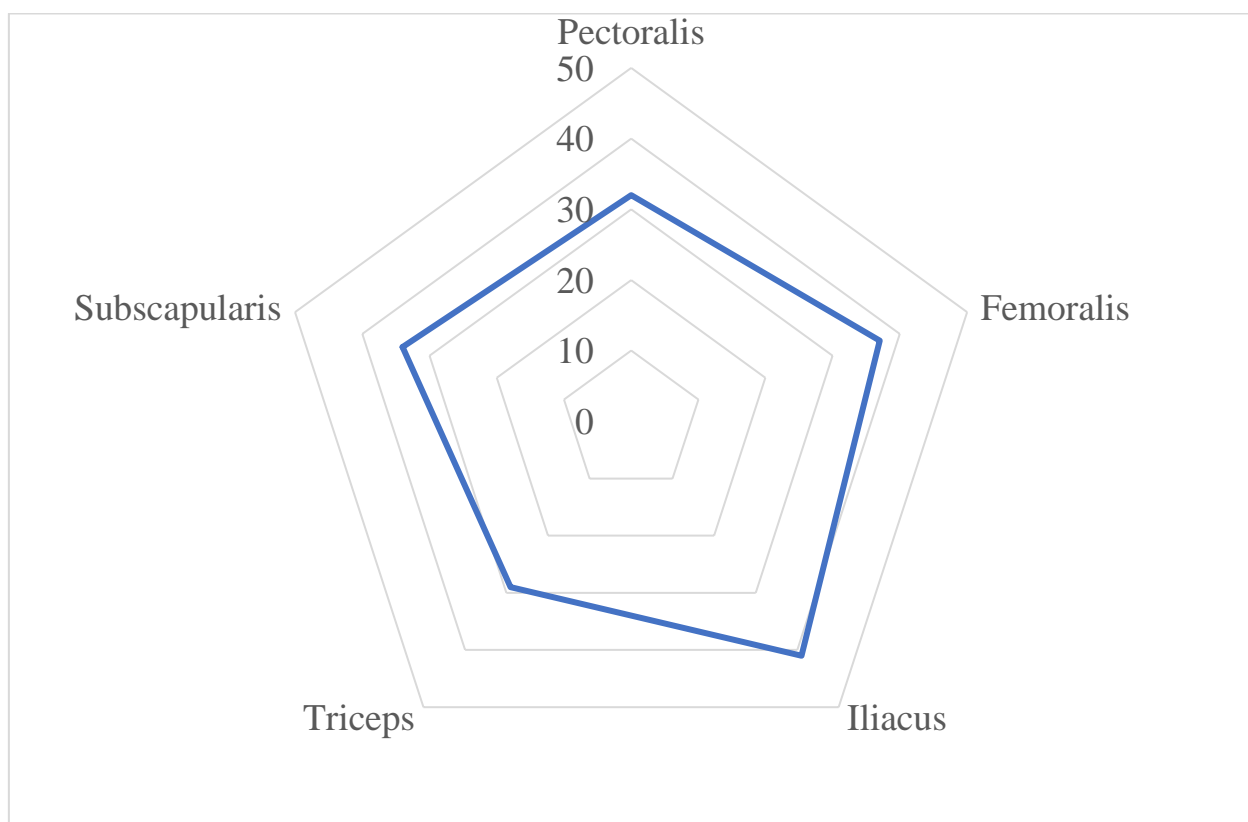


Рис. 4.10. Результати каліперометрії у пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процсами ендометрія та міометрія, обтяженими АМК (I група).

Наведені значення свідчать про надмірний розвиток підшкірно-жирової клітковини у більшості обстежених. Подальший розрахунок жирової маси показав, що вона не перевищувала 25 %, складала в середньому $(19,6 \pm 1,2)$ %.

При оцінці аліментарного статусу встановлено переважання серед пацієнток I та II клінічних груп осіб з ІМТ > 25 кг/м² – 96,7 %, при цьому ознаки аліментарно конституціонального ожиріння I ступеня були у 34 %. Середні значення ІМТ склали $(29,1 \pm 0,4)$ кг/м² у хворих I групи, $(26,5 \pm 0,6)$ кг/м² – у пацієнток ОГ, $(27,3 \pm 0,6)$ кг/м² – у жінок ГП, $(27,3 \pm 0,6)$ кг/м² – у хворих II групи, у групі контролю – $(21,9 \pm 0,7)$ кг/м².

Гіпертонічна хвороба I-II ступеня виявлена у 12 (40 %) пацієнток I групи, у 10 (33,3%) – II групи та у 2 (6,7 %) контрольної, порушення толерантності до глюкози та предіабет – у 9 (30,0 %) хворих I групи та у 7 (23,3%) хворих II групи. Жодних випадків зниження толерантності до вуглеводів у контрольній групі не було. МС діагностований у кожної другої пацієнтки (50 % та 46,7%, відповідно) I та II групи, втім у групі контролю тільки у 4 пацієнток (13,3 %) мали ознаки МС.

Показники коагулограм у обстежених жінок знаходилися у межах референсних значень, втім у 9 (15,0 %) у пацієнток I групи були лабораторні ознаки гіперкоагуляції, що не спостеріглось у групі II та у контрольній групі.

Аналіз ліпідограми показав наявність дисліпідемії ІІв типу (комбінованої гіперліпідемії) у всіх обстежених пацієнток. Так вміст загального холестерину у I групі складав $(6,2 \pm 0,1)$ ммоль/л, у II групі – $(5,2 \pm 0,1)$ ммоль/л, а у контрольній – $(4,8 \pm 0,2)$ ммоль/л, тригліцеридів – $(2,1 \pm 0,2)$ та $(1,6 \pm 0,1)$ проти $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л, відповідно. Вміст ЛПНЩ у I групі склав $(3,2 \pm 0,1)$ ммоль/л проти у II групі $(1,9 \pm 0,1)$ ммоль/л і у групі К $(2,3 \pm 0,1)$ ммоль/л, а β-ліпопротеїдів – $(88,0 \pm 1,4)$ од. $(45,0 \pm 1,2)$ од і у групі К $(52,0 \pm 1,7)$ од. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у обстежених пацієнток ОГ і ГП не мали вірогідних відмінностей (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Показники ліпідного та вуглеводного обміну у обстежених пацієнток

Показник	Група I (n=60)	ОГ (n=30)	ГП (n=30)	Група II (n=30)	Група К (n=30)
ІМТ	26,9±0,4 _{к,II}	26,5±0,6 _к	27,3±0,6 _к	24,3±0,7 _{к,I}	21,9±0,7
Холестерин, загальний, ммоль/л	6,2±0,1 _{к,II}	6,1±0,1 _к	6,3±0,1 _к	5,2 ±0,1 _{к,I}	4,8 ±0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,1 _{к,II}	0,9±0,1 _к	0,9±0,1 _к	1,6±0,1 ^I	1,5±0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,1±0,2 _{к,II}	1,9±0,2 _к	2,2±0,1 _к	1,6±0,1 _{к,I}	1,4±0,1
ЛПНЩ, ммоль/л	3,2±0,1 _{к,II}	3,1±0,1 _к	3,3±0,1 _к	1,9±0,1 _{к,I}	2,3 ±0,1
β-ліпопротеїди, од	88,0±1,4 _{к,II}	86,8±2,1 _к	89,2±1,9 _к	45,0±1,2 _{к,I}	52,0±1,7
Глюкоза натще, ммоль/л	5,8±0,1 _{к,II}	5,7±0,1 _к	5,9±0,1 _к	5,0±0,1 ^I	4,9 ±0,2
Коефіцієнт атерогенності	5,9±0,1 _{к,II}	5,8±0,1 _к	6,0±0,1 _к	2,3±0,1 ^I	2,2 ±0,1
Глікований гемоглобін, %	5,8±0,1 _{к,II}	5,7±0,1 _к	5,9±0,1 _к	5,3±0,1 ^I	5,0±0,2
Інсулін натще, ммоль/л	18,0±0,3 _{к,II}	17,8±0,4 _к	18,2±0,4 _к	15,0±0,4 _{к,I}	13,0±0,4
Індекс НОМА	4,6±0,1 _{к,II}	4,5±0,1 _к	4,7±0,1 _к	3,3±0,1 _{к,I}	2,8±0,1
Примітка. ^{I, II, ОГ, ГП, К} – статистично вірогідна різниця з показниками груп I, II, ОГ, ГП, К (p<0,05).					

Значення коефіцієнту атерогенності у I групі було в середньому 5,9±0,1, у II групі – 2,3±0,1, а у контрольній – 2,2±0,1. При цьому вираженість дисліпідемії тісно корелювала із інтенсивністю АМК (r=0,65, p<0,05).

Як відомо, основними етіологічними чинниками виникнення комбінованої гіперліпідемії є зниження експресії ЛПНЩ-рецепторів та підвищення продукції аполіпопротеїну В (апоВ). Останній є єдиним аполіпопротеїном ЛПНЩ, носій «поганого холестерину», що викликає накопичення холестерину в стінках кровоносних судин. АпоВ є також

основним аполіпопротеїном хіломікронов, ліпопротеїнів дуже низької щільності та їх залишків. АпоВ є лігандом для ЛПНЩ-рецептора, що важливо для деградації ліпопротеїнів низької щільності в печінці. Водночас апоВ приймає участь у цитокіновому каскаді, який деякими авторами розглядається у якості основного чиннику активації проліферативних процесів в ендометрії [86, 217].

Виявлені особливості на тлі МС можуть свідчити про залученість порушень ліпідного та вуглеводного обміну у розвиток гіперпроліферативних процесів не лише на рівні збільшення ймовірної конверсії андрогенів в естрогени, але й шляхом активації перекисного окиснення ліпідів, з формуванням окисного стресу [72].

У пацієток з МС спостерігаються різні гормональні зміни, такі як підвищення рівня кортизолу в крові, естрогенів, тестостерону та андростендіону, зниження рівнів прогестерону, гормону росту та ІФР-1, підвищення рівнів інсуліну та норадреналіну. Серед багатьох ознак МС є ожиріння. Відомо, що жирова тканина є активним ендокринним органом, а надмірна маса тіла входить в групу патологічних станів, що викликають порушення нейроендокринної регуляції багатьох функцій організму, в тому числі репродуктивної. Дослідження останніх років свідчать про участь естрогенів і прогестерону у регуляції експресії генів під час диференціації ендометрія і порушення цієї регуляції при аденоміозі [15].

Таким чином, появі АМК у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія сприяють зміни у ліпідному та вуглеводному обміні: збільшення рівня загального холестерину у 1,2 рази ($p < 0,01$), тригліцеридів – у 1,3 ($p < 0,01$), ліпопротеїнів низької щільності – у 1,7 ($p < 0,01$), β -ліпопротеїнів – у 2,0 ($p < 0,01$), коефіцієнту атерогенності – у 2,6 ($p < 0,01$), глюкози натще – у 1,2 ($p < 0,01$), інсуліну натще – у 1,2 ($p < 0,01$), індексу НОМА – у 1,4 ($p < 0,01$) на тлі зниження ліпопротеїнів високої щільності у 1,7 рази ($p < 0,01$). Вираженість дисліпідемії тісно корелює із інтенсивністю АМК

($r=0,65$, $p<0,02$). Через те, що гіперестрогенемія, яка спостерігається при МС, має певний вплив на перебіг та розвиток аденоміозу та іншої гіперпроліферативної патології матки, МС може бути розглянутий як фактор ризику прогресування гіперпроліферативного патологічного процесу.

4.5. Морфофункціональні особливості ендометрія у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, обтяженими аномальними матковими кровотечами

Усім пацієнткам групи I біло виконано гістологічне та ІГХ дослідження отриманого матеріалу. За видами ГЕ розподіл був наступним: у більшості випадків пацієнток I групи реєструвалася комплексна ГЕ (44 (73,3 %)), проста ГЕ спостерігалась у 16 (26,7 %) пацієнток, II групи – відповідно комплексна ГЕ була визначена у 13(43,3 %) пацієнток, проста ГЕ – у 17 (56,7 %) пацієнток.

У препаратах було змінено співвідношення між стромою та залозами, в середньому воно складало 1/1,6. Орієнтація залоз простежувалася погано, поверхневий епітелій у препаратах був збережений лише частково (рис. 4.11).

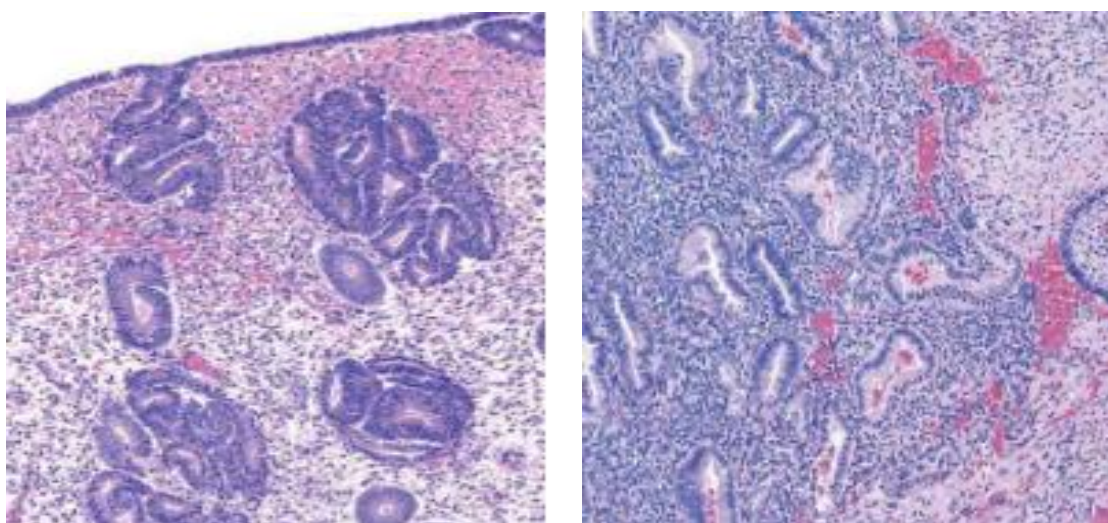


Рис. 4.11. ГЕ без атипії у пацієнтки групи I. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 60×40.

При простій ГЕ залозовий епітелій нагадував ендометрій у фазі проліферації, ядра були овальні з рівними контурами, циліндричні клітини з амфотильною цитоплазмою. Тоді як при комплексній ГЕ спостерігалось залозисте згущення, що відрізняє цю форму ГЕ від простої ГЕ.

У досліджених препаратах неатипова ГЕ характеризувалась багаточисельними ендометріюідними залозами овальної форми різної величини, які мали невелику кількість складок, що розподілялись нерівномірно серед нормального ендометрія. Щодо клітин залозистого епітелію у вогнищах гіперплазії, вони мали овальні темно забарвлені ядра, базотильну цитоплазму і незначну кількість мітозів. При оцінці строми було зазначено наявність розсіяної лімфоцитарної інфільтрації з поодинокими нейтрофільними, паличкоядерними та сегментоядерними лейкоцитами і некротичні зміни навколо вогнищ. Також строма мала цитогенний характер з овальними ядрами і відносно бідною цитоплазмою, судинний компонент характеризувався повнокровним розширенням капілярів та венул з вогнищевим тромбозом.

Діагностовано поліпи мали неправильні проліферувальні залози, тісно розташовані у невеликій кількості стромі. Деякі поліпи мали залози ендотервікального та ендотервіального типу. Строма у поліпах містила набряк чи предецидуальні зміни.

Мікроскопічно у препаратах визначалась надмірна кількість залоз з їх нерівномірним розподілом, деякі залози були кістозно розширені, визначалися стратифіковані гіперхромні ядра. При поєднанні ГЕ та лейоміоми матки у фрагментах слизової цервікального каналу та пластах ендометрія визначався ендометрій у фазі проліферації з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів (у стромі були наявні клубки товстостінних судин, що нехарактерно для даної фази). У пацієток, з поєднанням ГЕ та поліпів ендометрія до лікування визначалися множинні крововиливи, переважно під поверхневим епітелієм (функціональний шар).

За допомогою ІГХ методу був досліджений рецепторний апарат ендометрія, а саме ступінь експресії ER α , PgR, Ki-67 (рис. 4.12-4.19).

При оцінці функціонального стану рецепторного апарату ендометрія у пацієток I групи при підрахунку кількості клітин з позитивною реакцією визначені наступні результати (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Експресія ER α , PgR та Ki-67 в ендометрії у жінок досліджуваних груп (% клітин з позитивною реакцією, Ме (1q; 3q))

Показ- ник	I група		II група		Контрольна група	
	залози	строма	залози	строма	залози	строма
ER α	90 (80;100)	80 (60;90)	90 (80;100)	70 (60;100)	100	100
PgR	70 (60; 80)	80 (50; 90)	80 (60; 100)	80 (50; 90)	100	100
Ki-67	90 (70;100)	40 (30;50)	80 (70;90)	40 (20;60)	20 (10;30)	20 (10;30)

Ступінь експресії ER α у пацієток I та II групи був більш високим у залозах (Ме (25 %;75%) = 90 (80; 100) аніж у стромі (Ме (25 %;75 %) = 80 (60; 90) у I групі та (Ме (25 %;75%)=90 (80;100) і (Ме (25 %;75%) = 70 (60;100) – у II групі. Натомість, кількість клітин з позитивною реакцією на PgR у стромі та залозах практично не відрізнялася (див. табл. 4.5) – Ме (25 %;75 %) =70 (60; 80) та Ме (25 %;75 %) = 80 (50; 80) у I групі та Ме (25 %;75 %) = 80 (60; 100) та Ме (25 %;75 %) = 80 (50; 90) – у II групі. У контрольній групі у всіх зразках реакція на ER α та PgR була позитивною.

Ступінь експресії білку Ki-67 була вище у залозах. Вона склала для I групи у залозах (Ме (25 %;75 %) = 90 (70; 100), у стромі вона не перевищувала 50 % - (Ме (25 %;75 %) = 40 (30; 50). Для II групи були одержані дані (Ме (25 %;75 %) = 80 (70; 90) та (Ме (25 %;75 %) = 40 (20; 60) відповідно. Для порівняння – у контрольній групі кількість клітин з позитивною реакцією на білок Ki-67 не перевищувала (Ме (25 %;75 %) =20 (10; 30)).

Подальший аналіз показав, що серед пацієток з позитивною ІГХ реакцією переважали випадки слабкої та помірної експресії (+ або ++), більше вираженої у залозистому епітелії (табл. 4.12). В окремих випадках, визначити ступінь експресії було важко, це було пов'язано як із поганим станом біологічних зразків так й із точністю застосованих систем візуалізації та мікрометрії.

Таблиця 4.12

Інтенсивність експресії ER α , PgR та Ki-67 у пацієток з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія і міометрія, ускладненими АМК (n=60)

Інтенсивність експресії	Залозистий епітелій						Строма					
	ER α		PgR		Ki-67		ER α		PgR		Ki-67	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
+++	12	20,0	3	5,0	14	23,3	8	13,3	11	18,3	5	8,3
++	6	10,0	5	8,3	3	5,0	9	15,0	13	21,7	12	20,0
+	40	66,7	4	6,7	22	36,7	18	30,0	15	25,0	19	31,7
±	2	3,3	27	45,0	5	8,3	5	8,3	4	6,7	7	14,0
-	-	-	13	18,3	16	26,7	20	36,7	17	28,3	17	14,0

Як видно з наведеної табл. 4.12, розподіл значень рівня інтенсивності експресії за різними рецепторами для залозистого епітелію та стромы був достатньо різним. Статистично значущі відмінності репрезентації експресії були зареєстровані для ER α ($\chi^2=42,7$, $df=4$, $p<0,001$), PgR ($\chi^2=15,5$, $df=4$, $p=0,004$) та Ki-67 ($\chi^2=24,1$, $df=4$, $p<0,001$).

Як видно з табл. 4.13, найбільш частим варіантом було сполучення низького ступеня експресії PgR з високим або помірним ступенем експресії ER α та Ki-67 (52 (86,7 %)).

Таблиця 4.13

**Фенотипові варіанти залежно від ступеня вираженості експресії
ER α , PgR та Ki-67 в ендометрії пацієнток з поєднаними
гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія і міометрія,
ускладненими АМК (n=60)**

Рецептори	Знижена експресія		Помірна експресія		Висока експресія	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ER α	5	8,3	17	28,3	38	63,3
PgR	52	86,7	5	8,3	3	5,0
Ki-67	22	36,7	23	38,3	15	25

Слід зазначити, що у нашому дослідженні йдеться про альфа-ізоформу ER. Наразі експресія ER β має місце у всіх структурах ендометрія (залозистий, стромальний і судинний); специфічність імунофарбування підтверджується відсутністю фарбування зрізів матки анти-ER β антитілами, попередньо інкубованими з пептидним препаратом. Найвищі рівні експресії ER β спостерігаються в епітеліальних клітинах у перiovуляторний період (14-15-й день МЦ), а також у стромальних клітинах і клітинах судинної стінки у пізню секреторну фазу; як клітини гладкої мускулатури, так і ендотеліальні клітини експресують ER β , згідно з імуноцитохімією та аналізом RT-PCR. Фарбування ER β зазвичай низьке порівняно з ER α , за винятком 24-26 днів МЦ. Наявність ER β у децидуалізованих стромальних клітинах виводять за допомогою імуноцитохімії з використанням антитіл проти гладкого α -актину та анти-ER β або за допомогою RT-PCR аналізу ER β та транскриптів інсуліноподібного фактора росту-VP у тих самих клітинах; наявність ER β -позитивних стромальних клітин, розташованих поблизу гладком'язових клітин судин протягом цього періоду, свідчить про певну специфічну роль цього рецептора під час децидуалізації. ER α також присутній у клітинах судинної стінки ендометрія, на додаток до ядер залозистого епітелію та стромальних клітин.

Судинна експресія ER α є найвищою під час перiovуляторного періоду, що свідчить про регуляцію естрадіолом і його роль у функції судин. Крім того, різні варіації ER β і ER α в артеріолах можуть мати наслідки для модуляції судинної функції, можливо, судинного тонуусу, під час менструального циклу. Таким чином, і ER β , і ER α відіграють важливу роль у проліферації та диференціації ендометрія, але функція їх є вельми відмінною [50, 81].

Естрогени реалізують свої ефекти як геномним (через внутрішньоядерні рецептори), так негеномним (через внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за участю кіназних ферментів) шляхом.

Різні ліганди можуть відрізнятися за спорідненістю до α - і β -ізоформ ER. Так, естрадіол однаково добре зв'язується і з α і β -рецепторами [75, 76], естрон і ралоксифен переважно зв'язуються з α -рецепторами, естріол та геністеїн - з β -рецепторами [76, 227].

Підтип селективних модуляторів рецептора естрогену переважно зв'язується або з α -, або з β -підтипом рецептора. Крім того, різні комбінації рецепторів естрогену можуть по-різному реагувати на різні ліганди, що може привести до тканинних селективних агоністичних і антагоністичних ефектів [49]. Вважається, що співвідношення концентрації α - до β -підтипу відіграє певну роль при певних захворюваннях.

Прогностичний вплив експресії стероїдних рецепторів був чітко встановлений у пацієток з деякими формами злоякісних новоутворень. Але навіть при доброякісних гіперпроліферативних захворюваннях ендометрія варіабельність експресії є дуже значною.

Ядерний білок Ki-67 є встановленим прогностичним біомаркером. Він експресується лише під час активних G1, S, і G2 фаз клітинного циклу, тобто є маркером клітинної проліферації. Експресія білку легко виявляється ІГХ-методом. В нормі, експресія фактора проліферації Ki-67, який приймає участь у сигнальному забезпеченні реплікації геномної ДНК, збільшується у проліферативну фазу МЦ, досягаючи максимуму наприкінці її, і швидко

знижується в ранню секреторну фазу. Наші дослідження показали, що для гіперплазованої тканини ендометрія характерне зниження проліферативної активності, особливо у стромі. Так, експресія складала у залозистому епітелії Me (25 %;75 %) = 90 (70; 100) у.о., тоді як у стромі вона не перевищувала 50 % (Me (25 %;75 %) = 40 (30; 50) у.о. Відносно невеликі значення його пояснюються відсутністю малігнізації та доброякісністю патологічного прогресу.

При оцінці індексу проліферативної активності Кі-67, проведено підрахунок позитивних клітин (коричневий колір) на кількість негативних клітин (синій колір) (рис. 4.12-4.14).

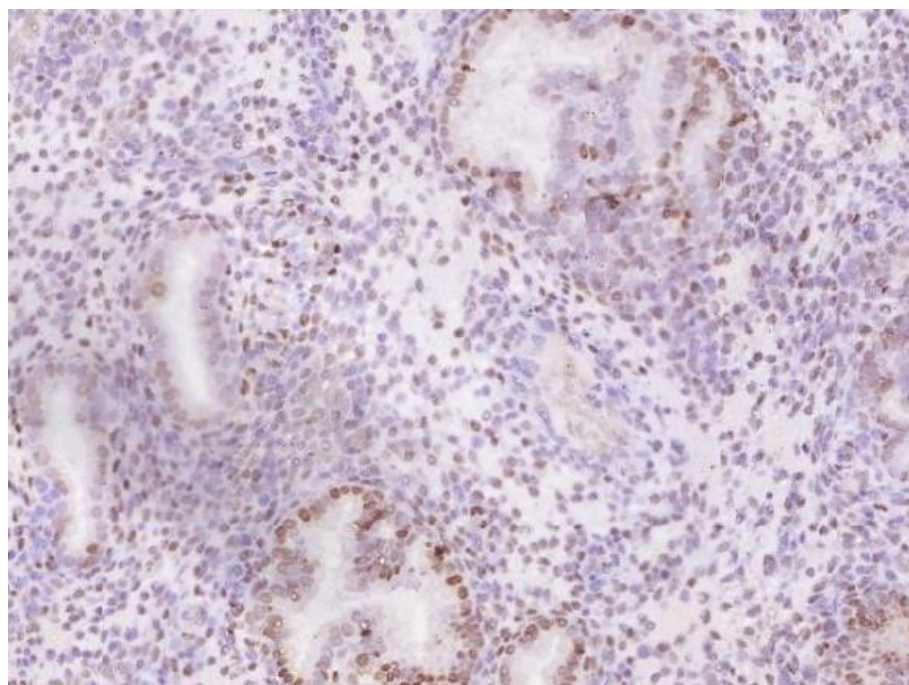


Рис. 4.12. Пацієнтка 43 років з АМК (І група). Низький ступінь експресії Кі-67 в клітинах стромі ендометрія, помірний ступінь експресії Кі-67 в залозистому епітелії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до Кі-67. 36.× 400

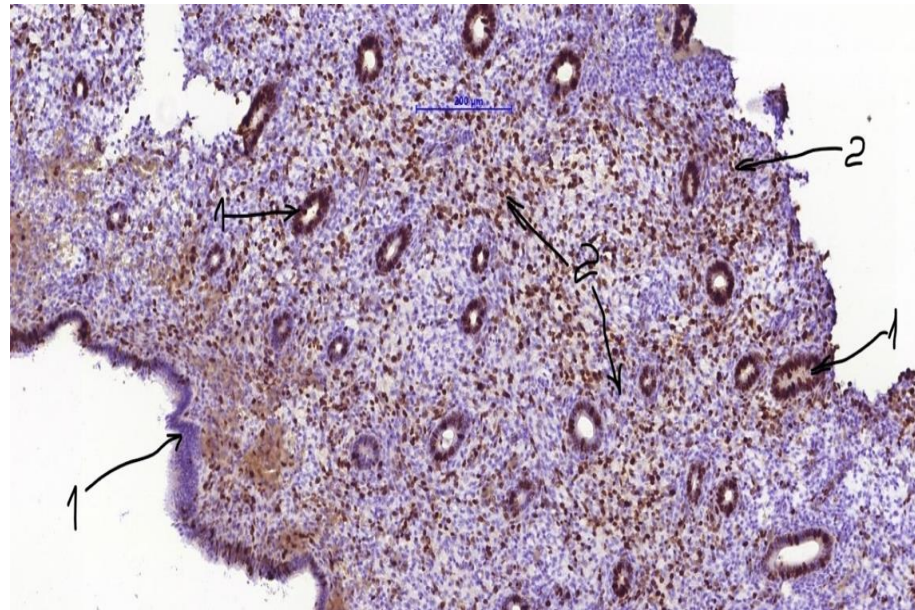


Рис. 4.13. Пацієнтка 40 років без АМК (II група). Експресія Кі-67 у функціональному шарі ендометрія до проведеного лікування (1 – залози, 2 – строма), стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до Кі-67. 36.×100

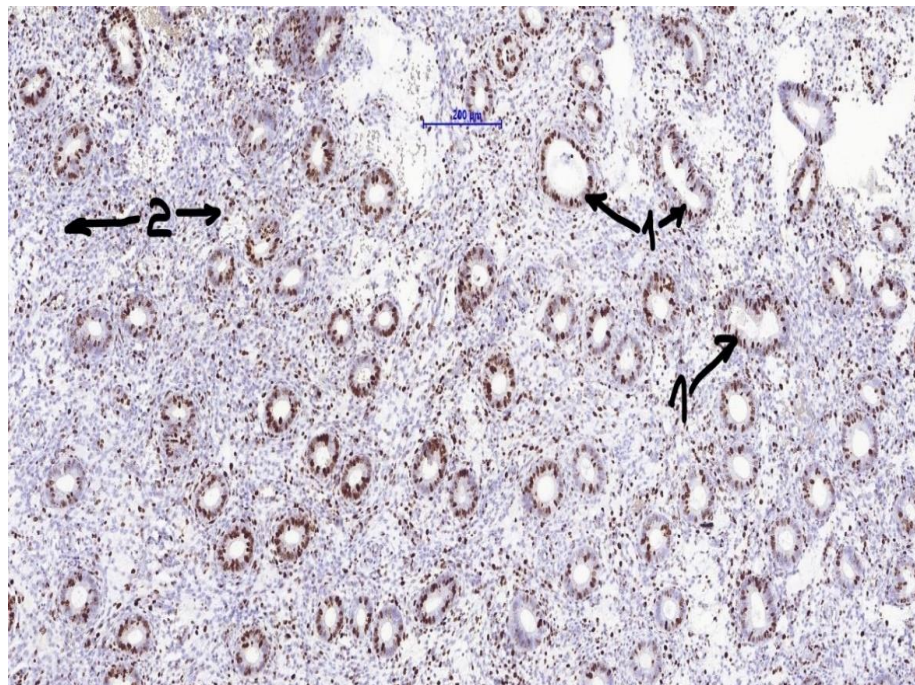


Рис. 4.14. Пацієнтка 41 років з АМК (I група). Експресія Кі-67 у функціональному шарі ендометрія до проведеного лікування (1- залози, 2 – строма), стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до Кі-67. 36.×100

При оцінці експресії ER α та PgR використовується вищеописаний кількісний показник, а також показник інтенсивності забарвлення (рис. 4.15-4.19). Як видно з рисунків, у клітинах строми експресія рецепторів до стероїдних гормонів виявилася більшою, аніж у клітинах залозистого епітелію,

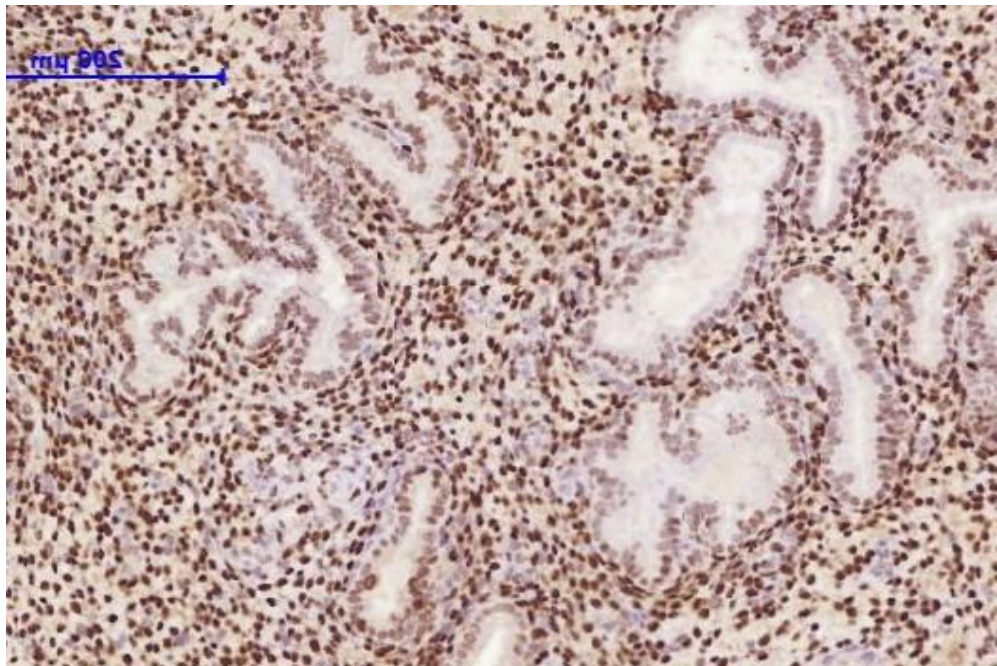


Рис. 4.15. Жінка 41 років без АМК (II група) до лікування. помірний ступінь експресії PgR в залозистому епітелії, висока реакція в клітинах строми в ендометрії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 36. $\times 100$

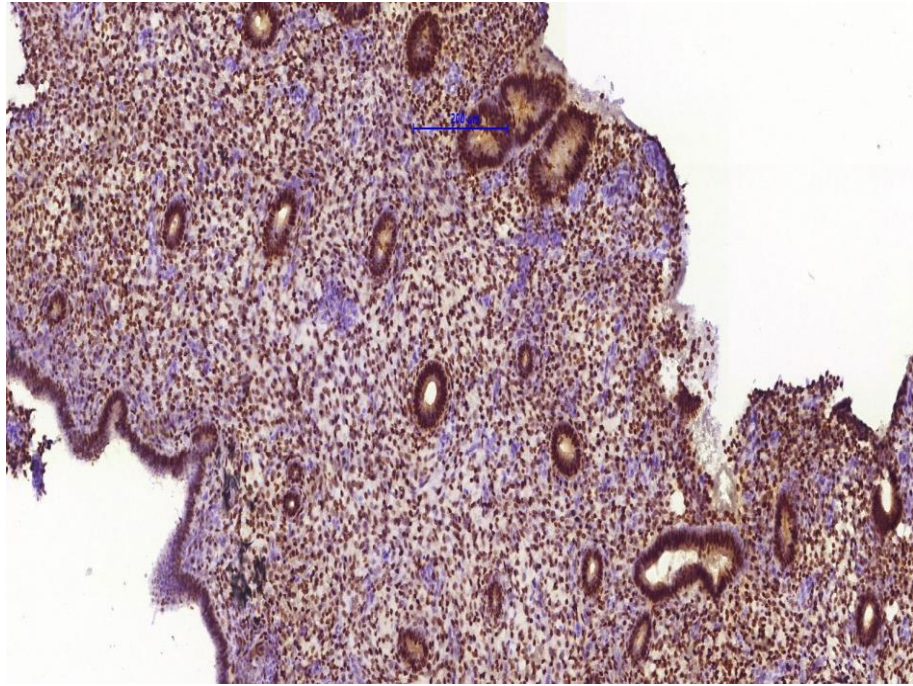


Рис. 4.16. Жінка 42 років з АМК (І група) до лікування. Високий ступінь експресії ER α в ендометрії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ER α . 3б. $\times 100$

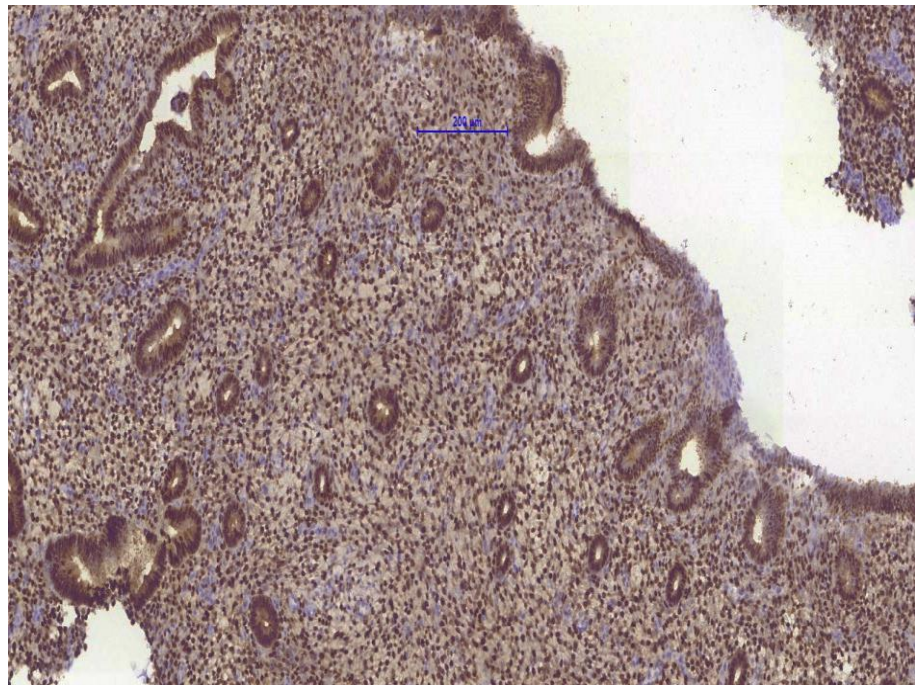


Рис. 4.17. Жінка 40 років з АМК (І група) до лікування. Низький ступінь експресії PgR в ендометрії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 3б. $\times 100$

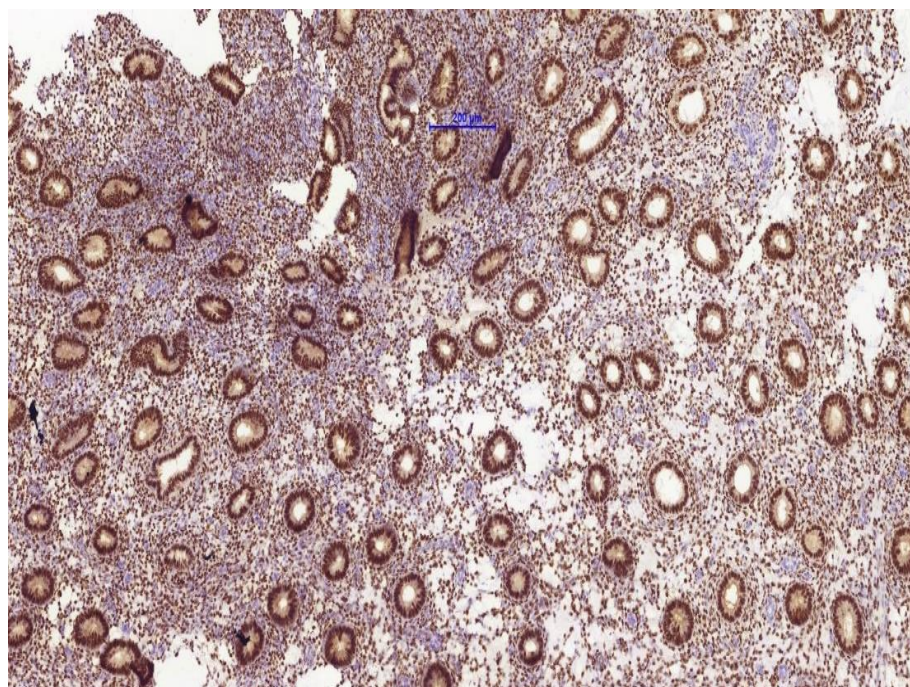


Рис. 4.18. Жінка 40 років без АМК (II група) до лікування. Помірний ступінь експресії ERα в ендометрії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ERα. 36. × 100

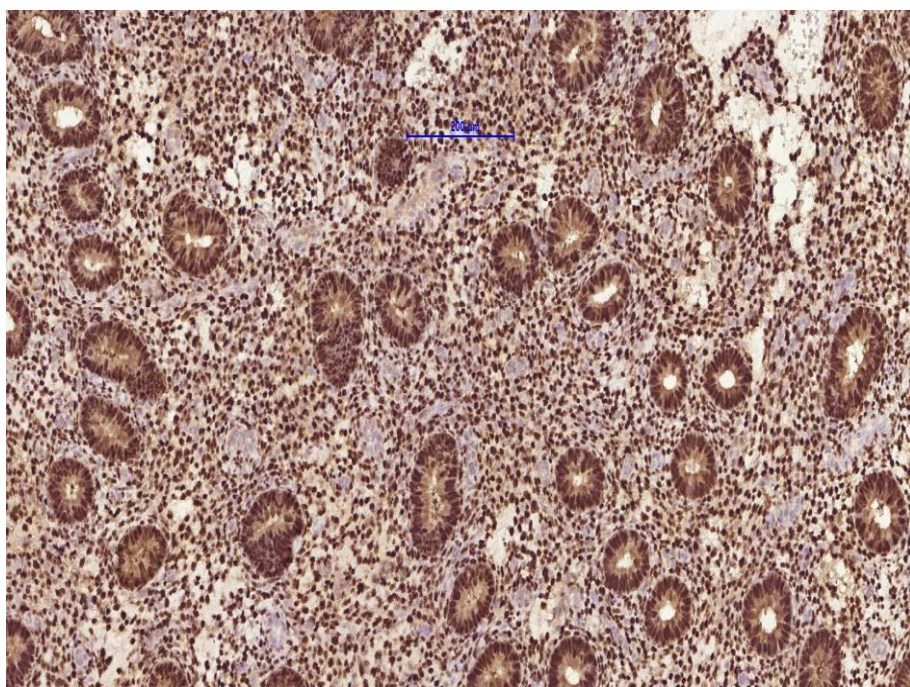


Рис. 4.19. Жінка 42 років без АМК (II група) до лікування. Помірний ступінь експресії PgR в ендометрії. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 36. × 100

Отже, прогностичний вплив експресії стероїдних рецепторів був чітко встановлений у пацієток з деякими формами злоякісних новоутворень. Але навіть при доброякісних гіперпроліферативних захворюваннях ендо- та міометрія варіабельність експресії є дуже значною.

4.6. Вплив дисліпідемії на експресію біомаркерів ендометрія у обстежених пацієток

При співставленні вираженості дисліпідемії та експресії окремих маркерів гормонального дисбалансу та проліферації встановлено наявність кореляційних зв'язків середньої сили між значеннями коефіцієнту атерогенності та експресією білку Ki-67 (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Кореляційні зв'язки (r) між коефіцієнтом атерогенності та експресію біомаркерів ендометрія

Показник	ER α	PgR	Ki-67
Коефіцієнт атерогенності	0,52	0,38	0,59

Виявлені закономірності можуть свідчити про залученість порушень ліпідного обміну у проліферативні процеси не лише на рівні збільшення ймовірної конверсії андрогенів в естрогени, але й шляхом активації перекисного окислення ліпідів, з формуванням окисного стресу.

Той факт, що у пацієток з аномальними матковими кровотечами часто зустрічаються порушення ліпідного обміну у вигляді дисліпідемії 2b типу потребує пояснення. Можливо, що клітинна проліферація в умовах окисного стресу змінюється за рахунок пригнічення механізмів апоптозу. Це підтверджується тим, що вираженість дисліпідемії корелює з інтенсивністю АМК та експресією маркерів проліферації.

При розрахунку критерію D встановлено, що до оперативного втручання в усіх випадках його значення було більше 1 (в середньому – $1,78 \pm 0,11$), що свідчить про малий ризик малігнізації (доброякісна гіперплазія ендометрія).

Роль різних рецепторів у формуванні фенотипу GE є дещо різною. PgR мають в матці потужну репрезентацію та експресію. Вони реагують не лише на вплив власне прогестерону, але й на синтетичні прогестини або селективні модулятори рецепторів прогестерону (SPRM).

Наші дослідження свідчать, що у більшості пацієток (52 (86,7%)) з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендо- та міометрію експресія PgR є низькою.

З іншого боку, експресія PgR у стромі та залозах практично не відрізнялася, мала медіану 80 у.о. (при значенні першого та третього кuartилів 50 та 90 у.о., відповідно). Таким чином, відповідь на прогестини може бути різною у різних хворих, в залежності від фактичної чутливості тканини-мішені до відповідного гормона.

Естрогени, похідні від холестерину стероїдні гормони, відіграють життєво важливу роль у жіночій репродуктивній фізіології на додаток до їхнього плейотропного впливу на інші системи організму. Лейоміоми матки вважаються естрогенозалежними, оскільки не було описано жодних випадків у препубертатному періоді, а самі пухлини, як правило, регресують після менопаузи та лікування аГнРГ, що знижує вироблення естрогену яєчниками. Так само, зменшується за рахунок пригнічення продукції естрогенів й вираженість GE. Розуміння ролі естрогену в рості лейоміоми важливо не тільки для розуміння патобіології лейоміоми, але й для розробки успішних терапевтичних засобів [78, 90].

Поряд з профілем секреції естрогенів та експресії рецепторів, важливу роль у гіперпроліферації відіграють прогестерон та його рецептори, фактори росту, а також генетичні та епігенетичні фактори [80, 100, 228]. При цьому

клінічні відмінності при гіперпроліферативних процесах ендометрія та міометрія можуть не пояснюватися подібною патоморфологічною картиною [229, 230]

Таким чином, поряд з класичними підходами в оцінці клінічного прогнозу, що ґрунтується на результатах морфологічного дослідження, велике значення може мати врахування не лише коморбідного фону, але й загальний рівень напруження адаптаційних метаболічних механізмів та оцінка фенотипів ГЕ з врахуванням особливостей поєднаної гіперпроліферативної патології ендометрія та міометрія.

4.7. Клінічні фенотипи в залежності від ступеня залучення ендометріально-міометріального з'єднання у патологічний процес

Як відзначалося вище, застосування візуалізаційних інтраскопічних технологій дозволяє розділити всі випадки сполученої патології ендометрія та міометрія на дві великі групи: із залученням перехідної зони ЕМЗ у патологічний процес та без. Принципіальна відмінність між цими групами полягає не лише у тому чи будуть порушені нормальні співвідношення між шарами ендометрія та міометрія, але й у швидкості з якою прогресує захворювання.

Відповідно до критеріїв відбору хворих для дослідження, основний акцент був зроблений саме на проявах АМК як основного симптома сполученого ураження ендометрія та міометрія. Таке сполучення, відповідно до класифікації PALM-COEIN отримує індекс АМК-PAL. «Золотим стандартом» діагностики причин АМК залишається гістологічне дослідження після гістероскопії або біопсії. Однак, з появою високочутливих методів візуалізації у все більшій кількості випадків коректний діагноз можна виставити без застосування інвазивних методів. Так, трансвагінальне УЗД є популярним методом первинної візуалізації у жінок з АМК, однак воно не дає змогу диференціювати різні ендометріальні причини кровотечі.

При оцінці ЕМЗ у групі I перехідна зона визначалася у більшості випадків і виглядала як регулярна (у 58 (38,0 %) випадках), нерегулярна (у 62

(62,0 %) випадках). У 38 (61,2 %) ЕМЗ мала переривчастий характер. Кістозні ділянки ЕМЗ були присутні у 6 (9,7 %) випадках, гіперехогенні точки – у 10 (16,1 %), гіперехогенні лінії – у 8 (12,9 %) випадках. Розташування гетерохогенних елементів було різним, найбільш часто була залучена передня стінка тіла матки.

Щодо максимальної товщини ЕМЗ, то вона не перевищувала 6 мм, в середньому складаючи $(4,5 \pm 0,3)$ мм. Відповідно, співвідношення між ЕМЗ і загальною товщиною ендометрія, складало в середньому 1/3-1/4, що узгоджується з даними інших авторів [231]. При вивченні вираженості експресії PgR встановлено наявність сильного негативного кореляційного зв'язку з патологічними змінами ЕМЗ ($r=-0,71$).

Нами запропонована класифікація фенотипів поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія з урахування ультразвукографічної картини (рис. 4.20). Відповідно до неї, виділяються дві основні групи – випадки коли ЕМЗ не змінена, та коли ЕМЗ залучена у патологічний процес. У другому випадку ЕМЗ може бути переривчастою на якійсь ділянці або просто мати нерегулярний характер.

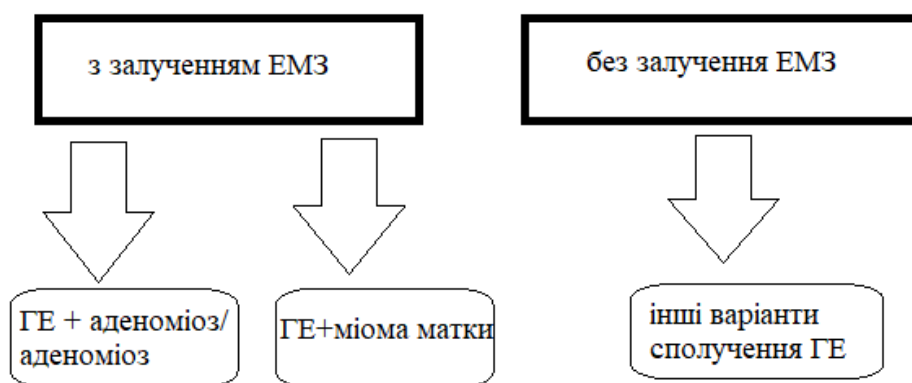


Рис. 4.20. Фенотипи поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія в залежності від ступеня залучення ЕМЗ

Як видно з наведеного рис. 4.20, репрезентація різних видів фенотипів у обстежених хворих була нерівномірною. Це насамперед пояснюється різною поширеністю відповідної патології у популяції.

Встановлено, що більшість патологічних утворень, які впливають на міометрій, відрізняються за своїм патогенезом і клінічним значенням від тих, які впливають на ендометрій, і їх, як правило, аналізують окремо при УЗД. Однак на практиці через анатомічну близькість деякі аномалії ендометрія мають тенденцію поширюватися на міометрій і навпаки. Наявність змін ЕМЗ ми розцінюємо як показник, що свідчить про високий ризик персистенції та рецидивування АМК при поєднаних гіперпластичних процесах матки.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Таранова ІС. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія у пацієток з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2019; 1(171): 69-73. [232]
2. Запорожан ВМ, Рожковська НМ, Марічерда ВГ, Ломакіна ІС. Роль порушень ліпідного обміну у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:80-84. [233]
3. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 4:39-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54>. [234]
4. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Марічерда ВГ, Ломакіна ІС, Шпак ІВ, Железов ДМ. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрія та міометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2023;1(67):74-78. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.74-78>. [71]

5. Ломакіна ІС, Мороз НВ. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2023;2(183):37-41. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>. [61]
6. Lomakina IS, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syviy SM. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 169-182. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.022>
7. Таранова ІС. Ретроспективний аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли науково-практичної конференції. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). 18-19 квітня 2019 року, м. Одеса. Одеса: ОНМедУ, 2019: 83. [235]
8. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. 3-4 жовтня 2019 року м. Київ. 2019:9-10. [] 225
9. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Метаболічний синдром у пацієнок з сукупною патологією ендо- і міометрія. Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики, 12-13 грудня 2019 року «Буковель». Івано-Франківськ, ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ», 2019:30. [59]
10. Ломакіна ІС, Сивий СМ. Сукупна патологія ендо- і міометрія у пацієнок із метаболічним синдромом. Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження

В. В. Вороніна. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених). 9-10 квітня 2020 року, м. Одеса. Одеса:ОНМедУ:117. [237]

11. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 квітня 2023 р., м. Одеса). 2023;2(99):220. [238]

РОЗДІЛ 5
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З
ПОЄДНАНИМИ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДО-
І МІОМЕТРІЯ, ЯКІ УСКЛАДНЮЮТЬСЯ АНОМАЛЬНИМИ
МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

За результатами проведених клініко-морфологічних досліджень, нами були визначені наступні клінічно значущі ІГХ особливості (фенотипи) доброякісної ГЕ (як для залоз, так і для строми):

1. Низька експресія ER α , PgR та Ki-67.
2. Помірна експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67.
3. Помірна експресія ER α та Ki-67, низька експресія PgR.
4. Висока експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67.
5. Висока експресія ER α , низька експресія PgR, помірна експресія Ki-67.
6. Висока експресія ER α , помірна експресія PgR, низька експресія Ki-67.
7. Висока експресія ER α та PgR, помірна експресія Ki-67.

Серед пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендоміометрія розподіл на фенотипи був наступний (табл. 5.1): 1 фенотип – 18 пацієнток (15,0 %), 2 фенотип – 11 пацієнток (18,3 %), 3 фенотип – 10 пацієнток (8,3 %), 4 фенотип – 14 пацієнток (11,7 %), 5 фенотип – 18 пацієнток (15,0 %), 6 фенотип – 13 пацієнток (21,7 %) та 7 фенотип – 6 пацієнток (10,0 %).

Слід зазначити, що у пацієнток I групи відзначалися лише фенотипи I, III, IV та V. Натомість у хворих II групи відзначалися фенотипи II, VI та VII.

У практично здорових жінок контрольної групи, відзначався фенотип, що відрізнявся помірною експресією ER α та PgR, а також низькою експресією білку Ki-67.

Таблиця 5.1

**Розподіл обстежених пацієнток з поєднаними
гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія за
фенотипами експресії ER α , PgR та Ki-67 в ендометрії**

Фенотип	I група (n=60)	ОГ (n=30)	ГП (n=30)	II група (n=30)	Група К (n=30)
Низька експресія ER α , PgR та Ki-67	18	9	9	-	-
Помірна експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67	-	-	-	11	-
Помірна експресія ER α та Ki-67, низька експресія PgR	10	4	6	-	-
Висока експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67	14	6	8	-	-
Висока експресія ER α , низька експресія PgR, помірна експресія Ki-67	18	11	7	-	-
Висока експресія ER α , помірна експресія PgR, низька експресія Ki-67	-	-	-	13	-
Висока експресія ER α та PgR, помірна експресія Ki-67	-	-	-	6	-
Помірна експресія ER α та PgR, низька експресія Ki-67	-	-	-	-	30

Слід зазначити, що теоретично за умов оцінки трьох видів рецепторів трьома можливими варіантами рівня експресії можна було б виділити 21

варіант комбінацій, які б претендували на окремий фенотип, але на практиці реєструвалися лише 7 фенотипів.

Невелика кількість випадків високого ступеня експресії PgR можливо пояснюється особливостями функціонування рецепторів ендометрія при його гіперплазії.

Слід також зважати на ймовірний вплив коморбідної патології та роль залучення у патологічний процес ЕМЗ. Це припущення підтверджується наявністю у 93,9% випадків нерегулярної ЕМЗ. Таким чином, більшість випадків наявності низької експресії PgR було асоційовано із залученням у патологічний процес базального ендометрія, що є однією з патогномонічних ознак аденоміозу.

Відсутність випадків високого ступеня експресії Ki-67 як у клітинах строми, так й у залозах, пояснюється виключенням з вибірки хворих із атиповою GE і PE [239].

В жодному випадку не було «нульової» активності досліджуваних рецепторів, що можна розглядати як прогностично сприятливу ознаку позитивної відповіді на терапію (рис. 5.2).

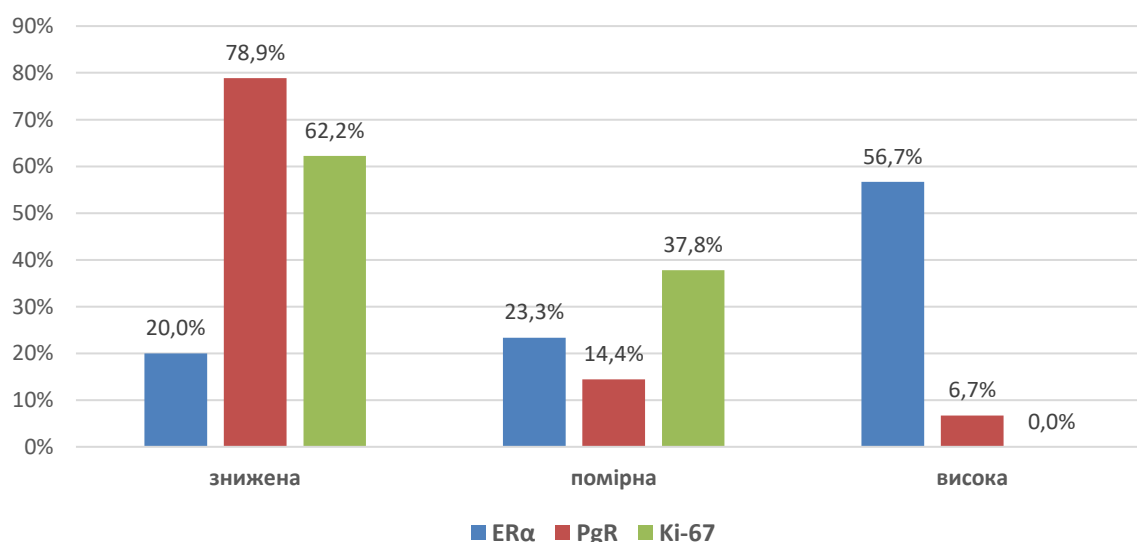


Рис. 5.2. Розподіл хворих за групами функціонального стану рецепторного апарату ендометрія

Лікування поєднаних гіперпроліферативних захворювань ендометрія визначалося знайденими під час пайпель-біопсії, гістероскопії та наступного ПГХ дослідження варіаціями в експресії рецепторів ендометрія, наявності змін метаболічного профілю та залучення у патологічний процес ЕМЗ.

Після проведеного гістероскопічного втручання та одержання досліджуваних зразків ендометрія ми призначали комплексне лікування. Всім пацієнткам ми рекомендували усунення факторів ризику, а саме нормалізацію маси тіла, корекцію харчування з нормалізацією ліпідного і вуглеводного балансу, корекцію психоемоційного стану, покращення якості сну і відпочинку, а також збільшення рівня фізичної активності. В залежності від отриманих результатів щодо рецепторного фенотипу захворювання, ми проводили оперативне лікування чи призначали консервативну терапію

Для призначення лікування ми об'єднали пацієнток у певні групи.

Визначені три основні класи клінічно значущих фенотипів пацієнток з ГПП матки та АМК, які відрізнялися за експресією в ендометрії $ER\alpha$, PgR та Ki-67, а саме:

- Низький ступінь експресії $ER\alpha$, PgR та Ki-67.
- Низький ступінь експресії PgR за будь якого ступеня експресії $ER\alpha$ та Ki-67.
- Помірний або високий ступінь експресії PgR за будь якого ступеня експресії $ER\alpha$ та Ki-67.

Таким чином, наявність різних ПГХ фенотипів дозволила диференціювати тактику ведення хворих, враховуючи, що відповідь на гестагенну терапію може бути різною у різних хворих, в залежності від фактичної чутливості тканини-мішені до гормонів.

У групі I виділили основну групу (ОГ) (n=30) і групу порівняння (ГП) (n=30), які були однорідними за віком, антропометричними даними, гінекологічним, репродуктивним анамнезом, ПГХ фенотипом ендометрія.

9 пацієнткам ОГ з низьким ступенем експресії PgR, ER α та білка Ki-67, які ймовірно не мали б відповіді на медикаментозну терапію, враховуючи наявність у них супутніх гіперпроліферативних захворювань (аденоміоз, міома матки) призначали оперативне лікування (резекція ендометрія або гістеректомія, за показами). В ОГ 21 жінці в якості лікувального засобу ми застосовували внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) (52 мг, 24 мкг/добу), враховуючи наявність структурних змін ЕМЗ (супутній аденоміоз, міома матки).

Пацієнткам ГП та групи II з ГПП матки та без АМК, без патології ЕМЗ, з високим ступенем PgR, ER α та білка Ki-67 призначали дидрогестерон в безперервному режимі як метаболічно нейтральний гестаген, що має мінімальний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін.

Для контролю ефективності лікування ми проводили пайпель-біопсію через 6 та, при необхідності, через 12 місяців, лабораторні та інструментальні дослідження. У 4 пацієнок відмічалась «кровомазання» у катамнестичному періоді. У досліджуваних зразках інших 26 пацієнок ОГ ми відмітили відсутність ознак GE, тобто регрес патологічного процесу протягом 6 місяців.

У пацієнок ОГ, яким виконана гістеректомія, в усіх випадках при гістологічному дослідженні матеріалу виявлені морфологічні ознаки аденоміозу (рис. 5.3): в тканині міометрія залозисті структури різної форми і величини, вистелені циліндричним епітелієм ендометріального типу з оточуючою залозисті структури цитогенною стромою і перифокальною лейоміоматозною гіперплазією. Стромальний компонент вогнищ аденоміозу, на відміну від строми нормального ендометрія тіла матки, набував більш яскравого червоного забарвлення при окрасці за ван Гізоном (рис. 5.3-5.4). Активність аденоміозних вогнищ була найбільш виражена при хронічних аномальних маткових кровотечах, що супроводжують анемію. Це узгоджується з даними літератури [5].

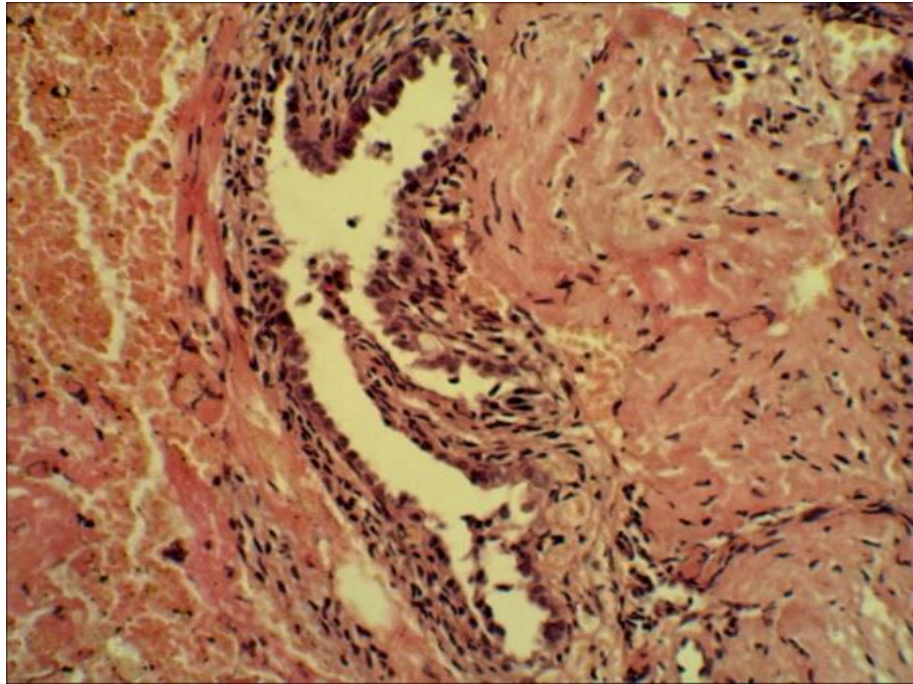


Рис. 5.3. Пацієнтка З., основна група. Вогнище аденоміозу серед неопорядкованих м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. × 200

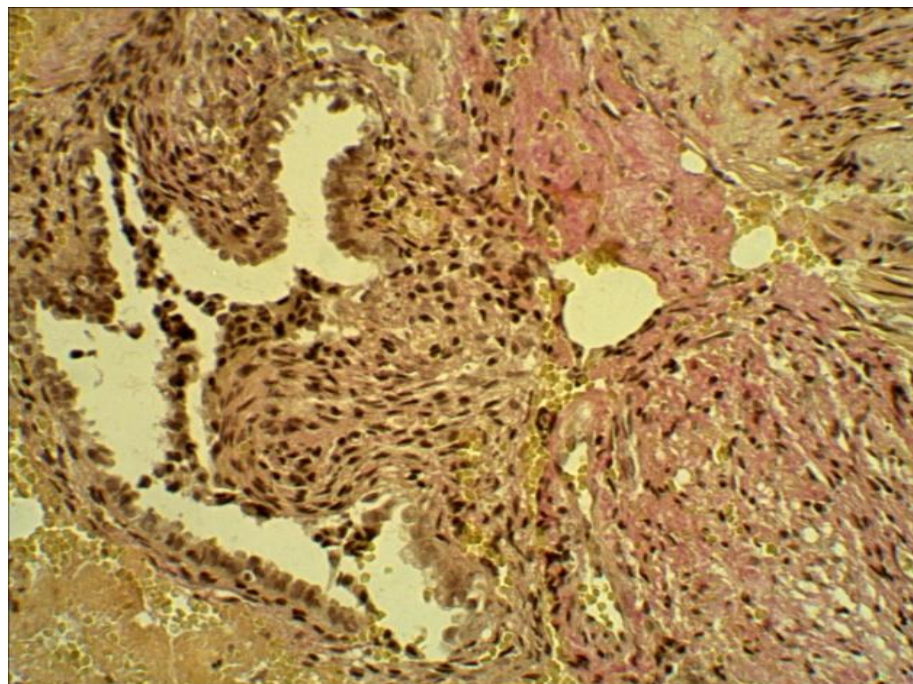


Рис. 5.4. Пацієнтка З., основна група. Вогнище аденоміозу серед м'язових та колагенових волокон. Забарвлення за ван Гізоном. Зб. × 200

При діагностиці лейоміоми матки, гістологічно були виявленні чисельні пучки гладком'язових клітин веретеноподібної форми без атипії, а також

відсутність вираженого судинного компонента в пухлині. При окрасці за ван Гізоном виявлялась незначна кількість сполучнотканинного компоненту в пухлині. Для лейоміоми матки характерною була наявність вузлів, оточених щільною і однорідною в розрізі сполучнотканинною капсулою.

На початку дослідження анемія середнього ступеня тяжкості була діагностована у 3 пацієток (5 %), після проведеного лікування у всіх пацієток ОГ явищ анемії не спостерігалось.

Після проведеного лікування та усунення факторів ризику ми спостерігали позитивну динаміку. Так вміст загального холестерину складав $(5,5 \pm 0,3)$ ммоль/л, тригліцеридів – $(1,7 \pm 0,2)$ ммоль/л. Вміст ЛПНП склав $(2,9 \pm 0,3)$ ммоль/л, а β -ліпопротеїдів – (83 ± 8) од.

Після проведеного лікування аналіз ліпідограми показав відсутність негативних змін, що пов'язано з вибором препаратів, які найменше впливають на вуглеводний та ліпідний обмін (рис. 5.5).

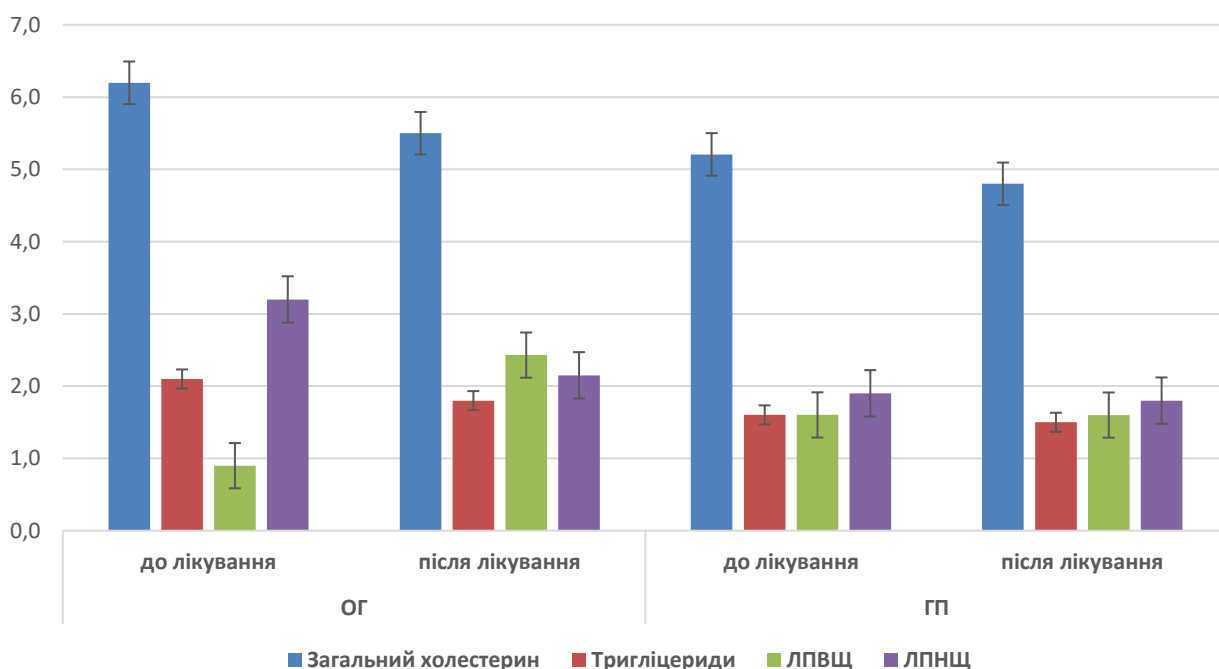


Рис. 5.5. Динаміка змін ліпідного профілю у хворих після проведеного лікування

Ознаки депресії легкого ступеня в ОГ були виявлені на початку дослідження у 24 (40,0 %) пацієток. Натомість лише 4 пацієтки (6,6 %) скаржилися на ознаки депресії легкого ступеня після завершення лікування, що свідчить про покращення якості життя.

Значення М-еха у пацієток ОГ у першій фазі МЦ до початку лікування складало $(14,7 \pm 0,3)$ мм, що відповідає ДІ 95 % $(11,3-16,2)$ мм. Швидкість кровотоку по маткових артеріях в ОГ склала в середньому $(38,8 \pm 0,6)$ см/с при ІР $0,8 \pm 0,04$ та ІІ $1,3 \pm 0,1$. Оцінка ультрасонографічних показників після лікування показала, що значно зменшилися значення товщини ендометрія, середні величини М-еха скоротилися до $(9,5 \pm 0,3)$ мм ($p < 0,05$). Суттєвих змін маткового кровотоку при цьому не відбулося: середня швидкість кровотоку по маткових артеріях склала $(37,4 \pm 0,8)$ см/с, ІР – $0,8 \pm 0,05$, ІІ – $1,2 \pm 0,1$.

Заслуговують на увагу дані, щодо змін гормонального профілю жінок після проведеного лікування (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Гормональний профіль обстежених жінок ОГ та ГП (І фаза МЦ, після лікування)

Показники	ОГ (n=30)		ГП (n=30)	
	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через 6 місяців	Через 12 місяців
ФСГ, мМО/мл	$9,4 \pm 0,1$ ^{ГП}	$9,0 \pm 0,1$ ^{ГП}	$10,2 \pm 0,1$ ^{ОГ}	$9,6 \pm 0,2$ ^{ОГ}
ЛГ, мМО/мл	$9,2 \pm 0,2$ ^{ГП}	$8,7 \pm 0,2$ ^{ГП}	$9,7 \pm 1,4$ ^{ОГ}	$10,0 \pm 0,4$ ^{ОГ}
Пролактин, нг/мл	$12,0 \pm 0,4$	$11,5 \pm 0,6$	$11,8 \pm 0,7$	$11,4 \pm 0,6$
Прогестерон, нг/мл	$1,1 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,1$
Естрадіол, пг/мл	$92,5 \pm 5,2$ ^{ГП}	$88,3 \pm 6,6$ ^{ГП}	$101,2 \pm 6,9$ ^{ОГ}	$105,3 \pm 5,8$ ^{ОГ}
Примітка. ^{ОГ, ГП} – статистично вірогідна різниця з показниками груп ОГ, ГП ($p < 0,05$).				

Як видно з табл. 5.2, проведене лікування дозволило зменшити дисперсію показників та водночас наблизити їх до результатів одержаних у контрольній групі. Крім того, наприкінці катamnестичного періоду

спостерігалась певна стабілізація гормональних показників у всіх обстежених жінок, що можна розцінювати як додатковий доказ достатньої ефективності обраного методу диференційованого лікування в залежності від рецепторного статусу (фенотипу) ендометрія.

При подальшому аналізі встановлено, що після видалення патологічного ендометрія та наступного лікування спостерігається зменшення щільності рецепторів ER α , а також експресії білку Ki-67 – високочутливого маркера проліферації. Під час інтерфази антиген Ki-67 можна виявити виключно в ядрі клітини, тоді як при мітозі більша частина білка переміщується на поверхню хромосом.

Білок Ki-67 присутній у всіх активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2 та мітоз), але відсутній у клітинах, що перебувають у спокої (G0). Клітинний вміст білка Ki-67 помітно збільшується під час прогресії впродовж S фази клітинного циклу.

Як видно з наведених нижче даних (рис. 5.6), після проведеного лікування відбулися зміни кількісної презентації досліджуваних білків як у стромі, так й залозах ендометрія. Так, до лікування у залозах визначалося до 100 % клітин, що містять ER α у великій кількості, тоді як після проведеного лікування їх кількість зменшилася в середньому на 20 %. Натомість динаміка активності PgR виявилася дещо іншою – у пацієток з вихідним збільшенням експресії відбувалося її незначне зменшення, а при вихідному низькому рівні експресії навпаки – вона зростала.

З наведеного аналізу виключені випадки, коли внаслідок оперативного втручання можливість повторного дослідження ендометрія була відсутня.

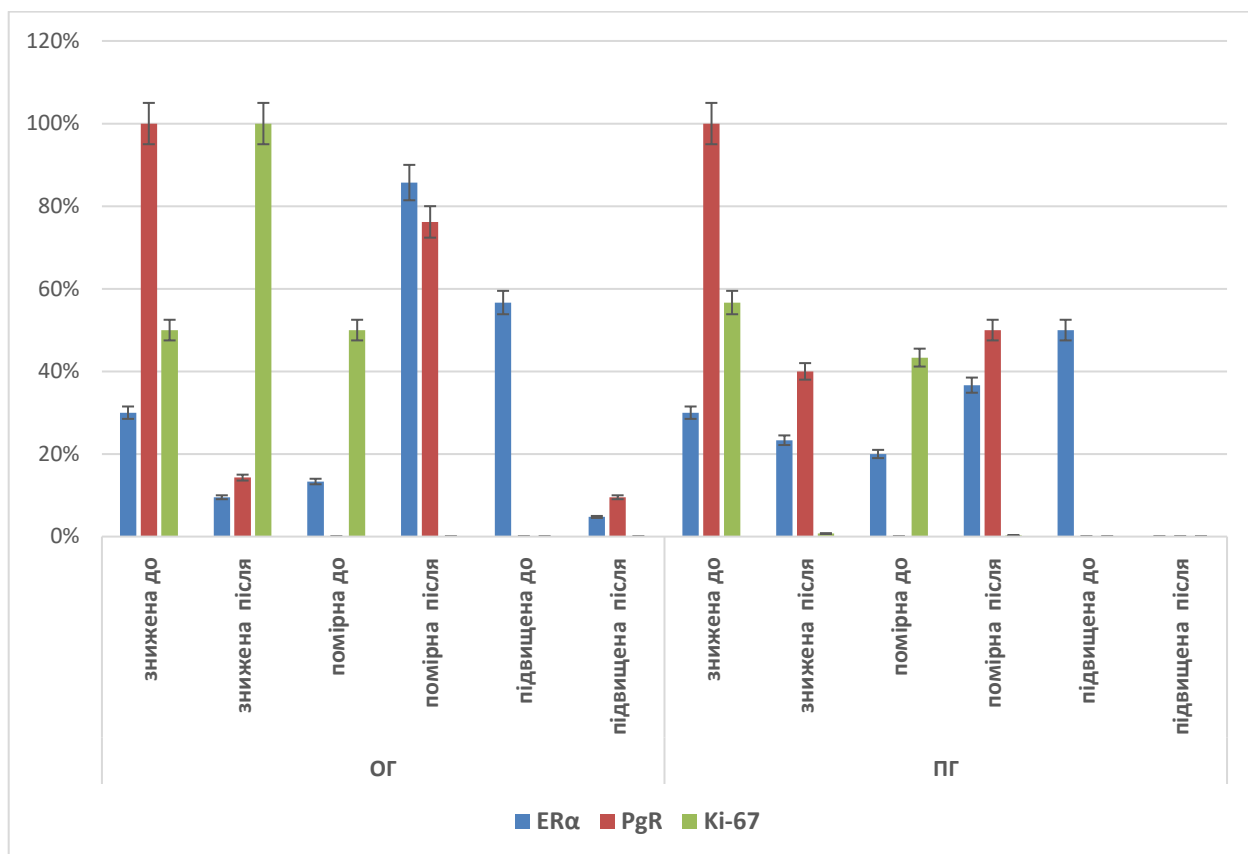


Рис. 5.6. Зміни експресії ERα, PgR та Ki-67 в ендометрії пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія під впливом лікування

При оцінці впливу лікування на стан рецепторного апарату нами визначені певні закономірності. Так, якщо до лікування у жінки з поєднанням GE та лейоміомою матки у фрагментах слизової цервікального каналу та пластах ендометрія визначався ендометрій у фазі проліферації з ознаками неповного вогнищового відторгнення під час попередніх циклів (у стромі наявні клубки товстостінних судин, що нехарактерно для даної фази), то після проведеного консервативного лікування гестагенами мав місце незначний, варіабельний набряк стромы, судини були малокровні, крововиливи не визначались (рис. 5.7-5.11).

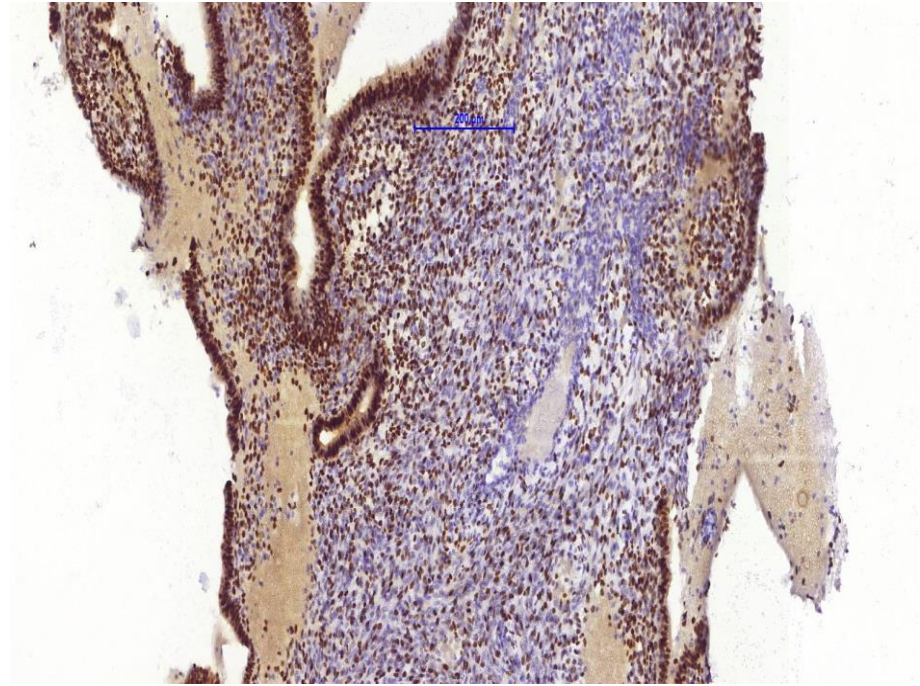


Рис. 5.7. Жінка 43 років з АМК (ОГ). Помірний ступінь експресії ER α після проведеного лікування. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ER α . 36. \times 100

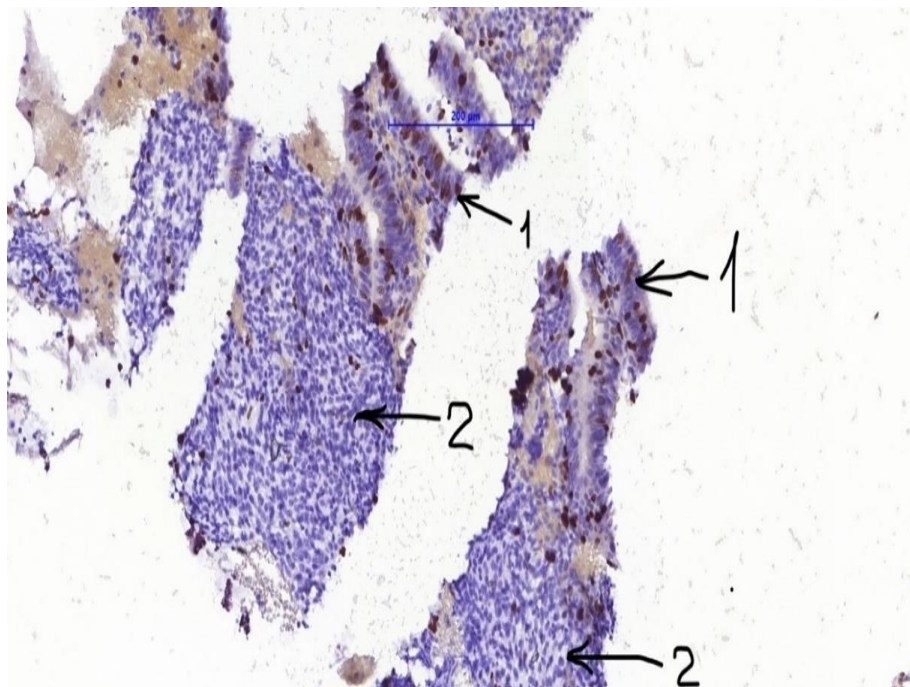


Рис. 5.8. Жінка 47 років (ОГ). Експресія Ki-67 у функціональному шарі ендометрія після проведеного лікування (1- залози, 2 – строма). Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГЗ з МАТ до Ki-67. 36. \times 100

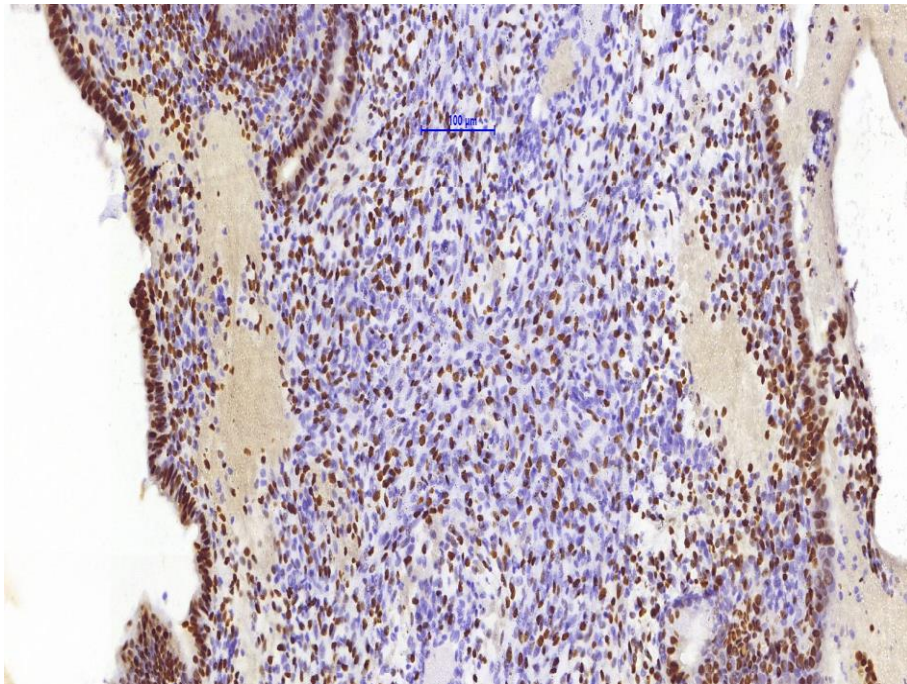


Рис. 5.9. Жінка 38 років (ГП). Експресія PgR в ендометрії після проведеного лікування. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 36. ×200

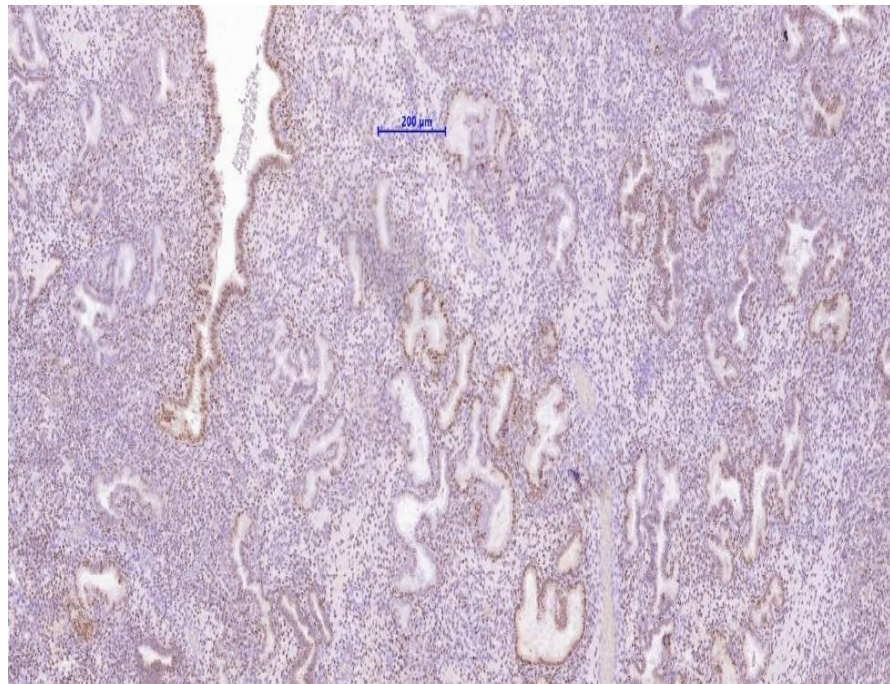


Рис. 5.10. Жінка 39 років (ОГ). Експресія ERα в ендометрії після проведеного лікування. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ERα. 36. × 200

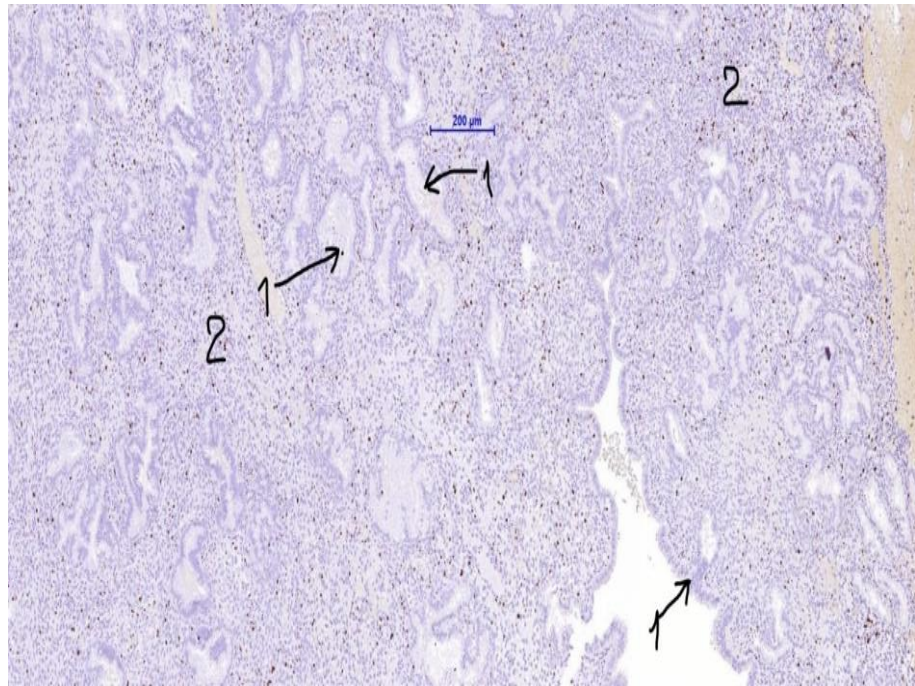


Рис. 5.11. Жінка 45 років (ГП). Експресія Кі-67 у функціональному шарі ендометрія після проведеного лікування (1- залози, 2 – строма). Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГЗ з МАТ до Кі-67. 36. × 100

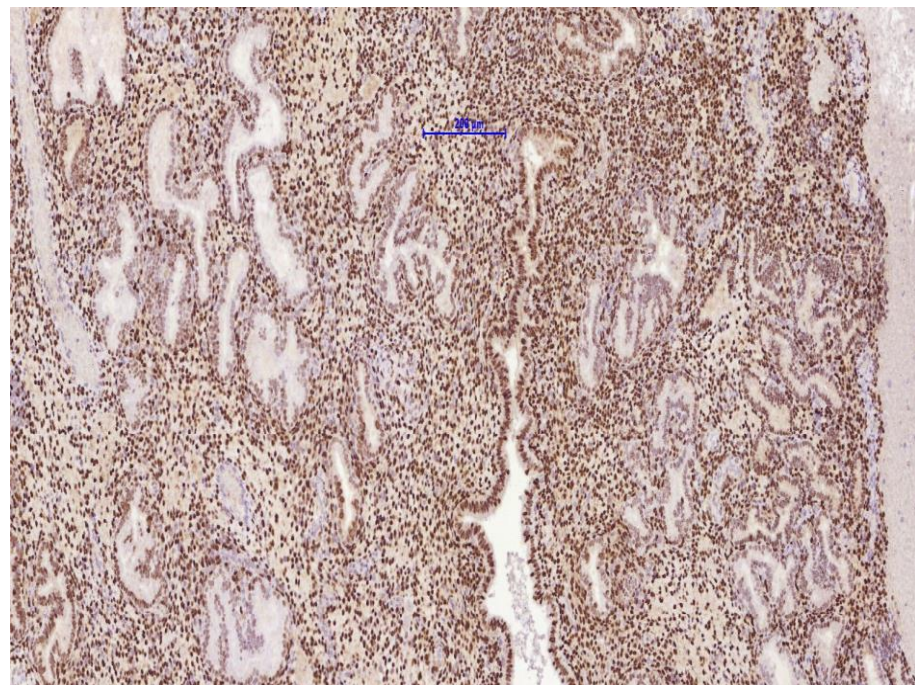


Рис. 5.12. Жінка 40 років (ОГ). Експресія РgR в ендометрії після проведеного лікування. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до РgR. 36. × 200

У пацієток ОГ після лікування відбувалося зменшення щільності рецепторів ER α , а також експресії білку Ki-67 до 30 % у залозах та до 15 % у стромі, що може сприяти попередженню рецидиву ГПЕ в пременопаузі.

Наводимо декілька клінічних випадків впливу терапії на стан рецепторного апарату ендометрія (рис. 5.13-5.19).

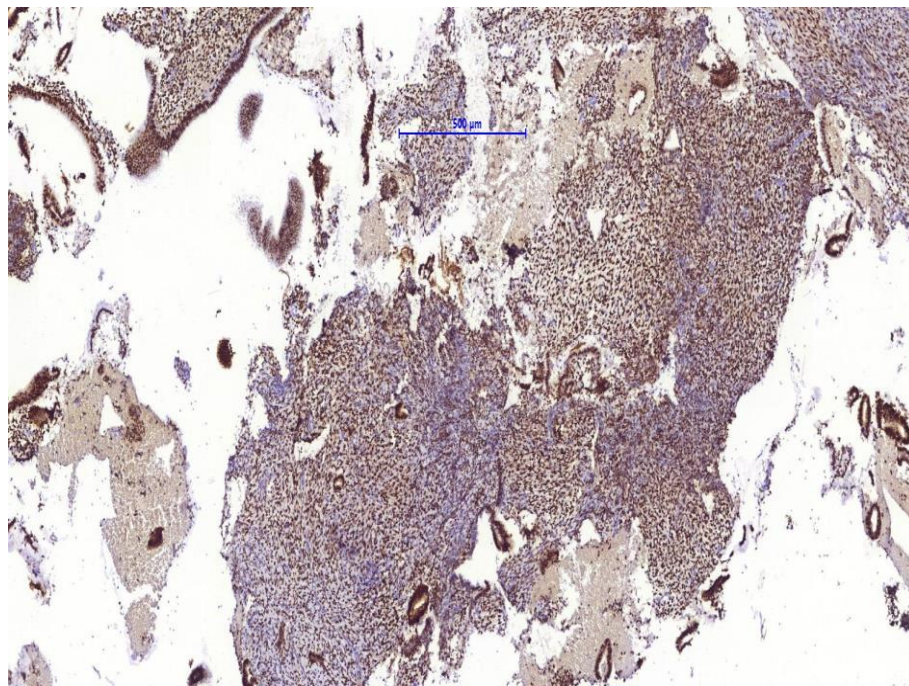


Рис. 5.13. Фрагменти функціонального шару ендометрія з компактною, дещо ущільненою стромою. Вміст ER α в межах норми. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ER α . Зб. \times 100

У першому випадку (рис. 5.13) пацієнтка з АМК на фоні поєднання ГЕ та лейоміоми матки (ОГ) мала залозистий компонент представлений небагатьма дрібними залозами тубулярної форми з епітелієм без ознак функціональної активності та уривками залоз ендометрія. Строма: Н=300 в 70% стромальних клітин, залози: Н=300 в 100% епітеліоцитів, таким чином вміст ER α після лікування відповідає нормі.

У другому випадку (рис. 5.14) – пацієнтка 41 роки, без АМК (ГП), Залозистий компонент представлений небагатьма дрібними залозами тубулярної форми з епітелієм без ознак функціональної активності та

уривками залоз ендометрія. Реакція на маркер проліферативної активності Кі-67: залозистого епітелію виражено варіабельна – від нульової до вираженої. Середній рівень для залозистого епітелію $N=280$ в 70% епітеліоцитів. Строма $N= 300$ в 7% клітин стромі.

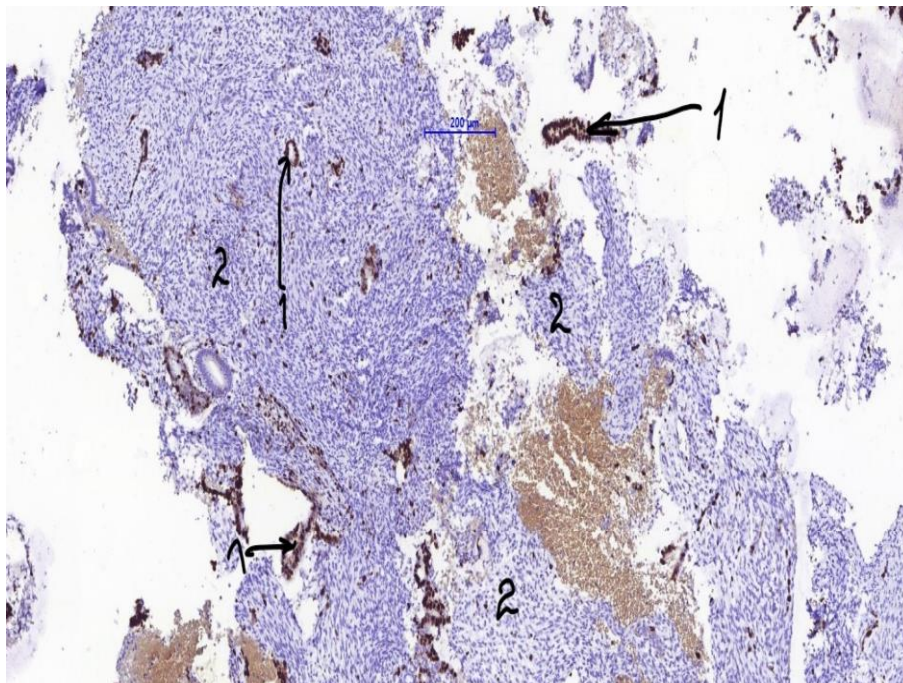


Рис. 5.14. Фрагменти функціонального шару ендометрія з компактною, дещо ущільненою стромою. (1 – залози, 2 – строма). Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до Кі-67. Зб. $\times 100$

Наступний клінічний випадок ілюструє динаміку вираженості експресії PgR (рис. 5.15) – пацієнтка 39 років, з АМК (ОГ), на гістофото – фрагменти функціонального шару ендометрія з компактною, дещо ущільненою стромою. Залозистий компонент представлений небагатьма дрібними залозами тубулярної форми з епітелієм без ознак функціональної активності та уривками залоз ендометрія. Вміст PgR для залозистого епітелію: $N=290$ в 100% епітеліоцитів, строма: $N=290$ в 90% стромальних клітин.

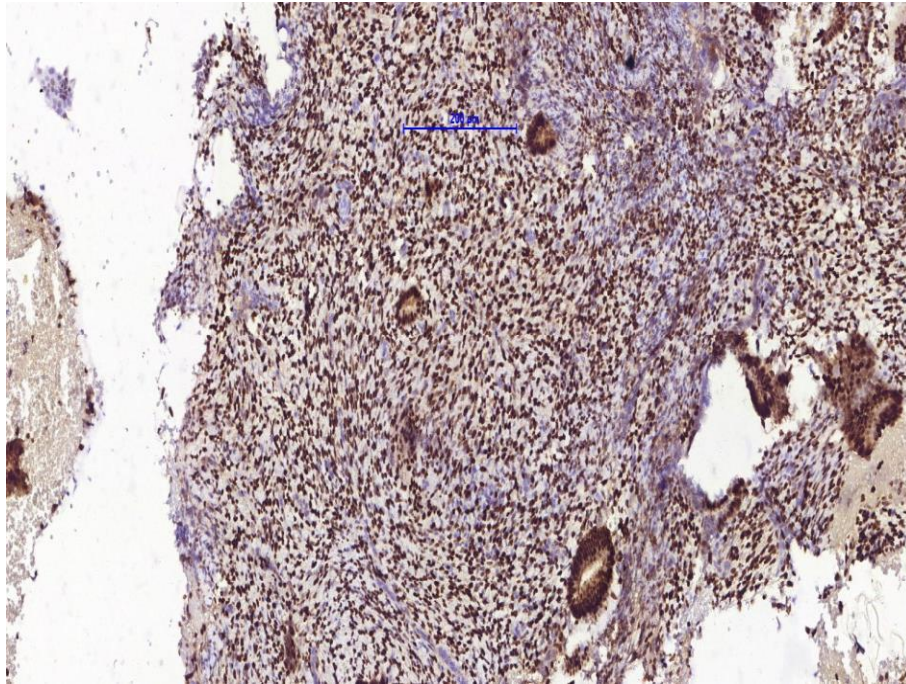


Рис. 5.15. Фрагменти функціонального шару ендометрія з компактною, дещо ущільненою стромою. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 3б. × 100

Наступний клінічний випадок (рис. 5.16) ілюструє відповідь на терапію у пацієнтки ПГ (вік 43 роки). На імуногістограмі наведено фрагменти функціонального шару ендометрія, будова найбільш відповідає I-II стадії фази проліферації. Вміст ER α після терапії: залози: N=270 в 95%, строма: N=290 в 80%

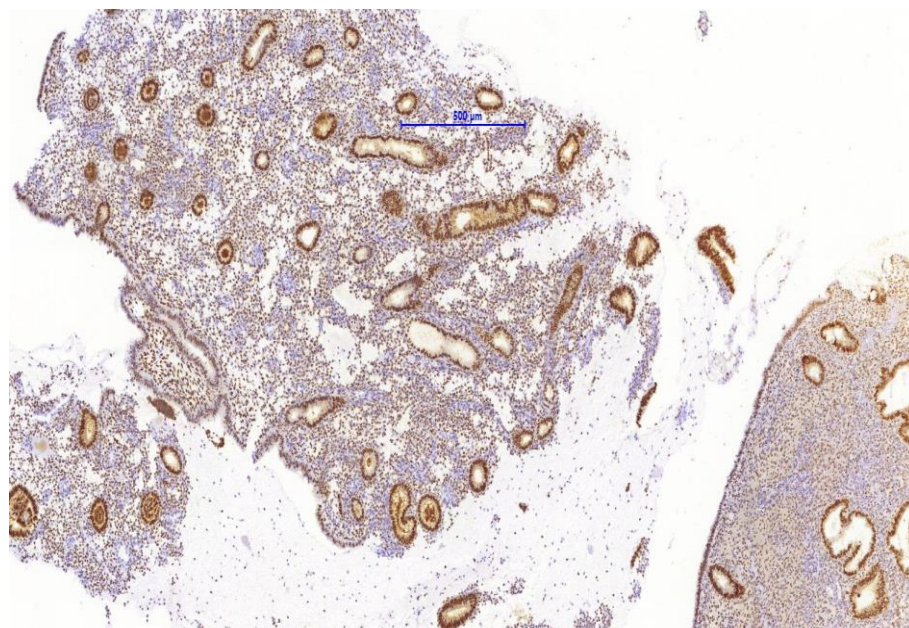


Рис. 5.16. Експресія ERα після лікування. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до ERα. 36. × 100

Загальною рисою відповіді на лікування у пацієток було зниження експресії білку Ki-67, який є маркером клітинної проліферації. У пацієтки ОГ (рис. 5.17) віком 41 рік реакція на маркер проліферативної активності у залозах Н=270 в 60%, у покровному епітелії Н=270 в 30%, для стромі: Н=290 в 40-70% стромальних клітин.

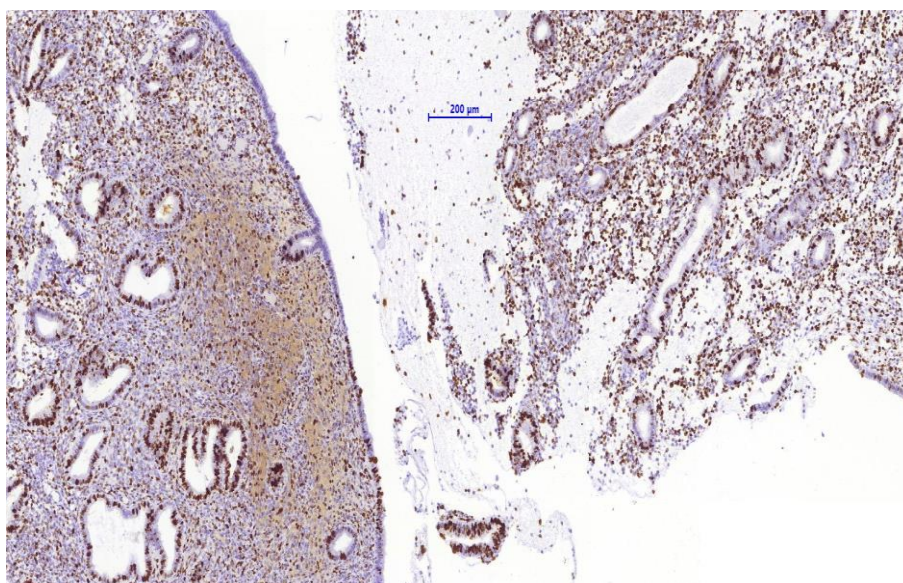


Рис. 5.17. Експресія білку Ki-67. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до Ki-67. 36. × 100

У пацієнок з вихідним низьким рівнем експресії PgR спостерігалось збільшення показника після лікування (рис. 5.18).

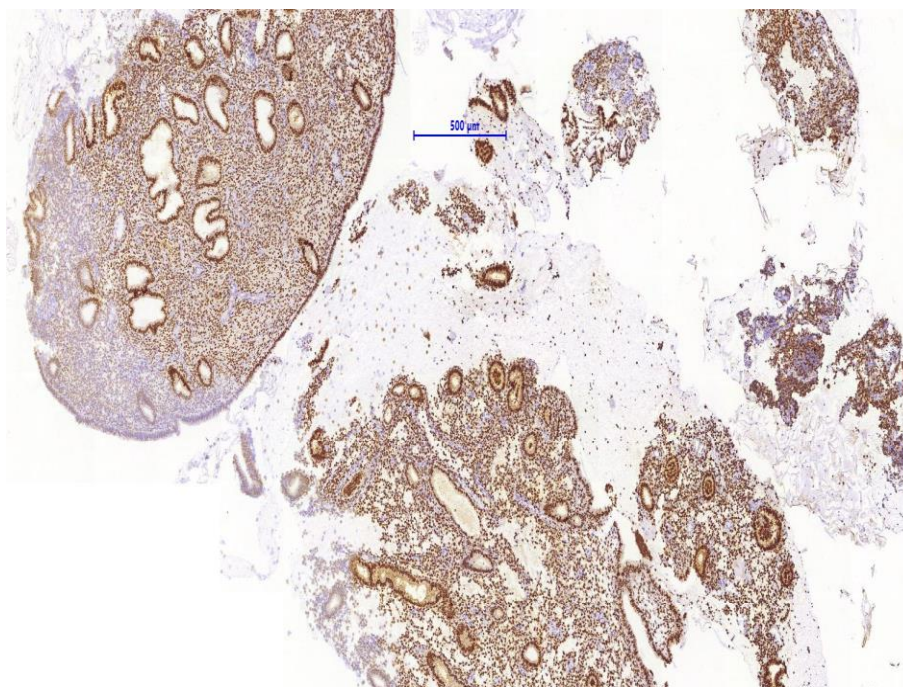


Рис. 5.18. Експресія PgR після проведеного лікування дигестероном. Стрептавидин пероксидазна реакція. ІГХ з МАТ до PgR. 36. × 100

Так, у пацієнтки 40 років, з АМК на фоні комбінованій гіперпроліферативних уражень (ОГ) після проведеного лікування дигестероном вміст PgR залози помітно збільшився: $N=300$ в 100%, строма: $N=290$ в 90% стромальних клітин.

Якщо пацієнтка отримувала медикаментозне лікування, ми проводили контроль стану ендометрія та міометрія шляхом пайпель-біопсії та за допомогою інструментальних досліджень (УЗД). В подальшому, в разі відсутності скарг та ознак наявності ГЕ за даними досліджень, ми припиняли прийом медикаментозного лікування та рекомендували динамічне спостереження та усунення факторів ризику. Пацієнткам, у котрих залишались скарги, була наявність ознак ГЕ за даними досліджень чи вони мали схильність

до рецидиву захворювання за даними інструментальних досліджень, ми рекомендували використання ЛНГ-ВМС (52 мг, 20 мкг/24год) протягом 5 років для попередження ризику рецидиву захворювання. Поява АМК та залучення ЕМЗ в патологічний процес є додатковим аргументом до проведення оперативного втручання.

Запропонований диференційований метод застосування терапії дозволив зменшити рівень випадків персистенції та прогресування захворювання впродовж періоду спостереження.

Детальний аналіз клінічних результатів випадків застосування консервативної терапії у пацієток з комбінованими ураженнями ендо- та міометрія свідчить, що кількість рецидивів, персистенції та прогресії захворювання у ОГ була значно меншою у порівнянні із ГП. Явища персистенції АМК у вигляді «кровомазання» спостерігалися у 2 пацієток (6,7 %) ОГ проти 9 (30,0 %) пацієток ГП, без урахування морфофункціонального фенотипу захворювання (ВШ 0,17, 95% ДІ 0,03-0,85, $p < 0,04$).

Рецидивів та прогресії ГЕ при проспективному дослідженні через 6 та 12 міс. в ОГ не виявлено, в той час як у ГП через 6 міс. спостереження у 13 (43,3 %) жінок відзначалися явища персистенції ГЕ.

Таким чином, застосування диференційованого підходу до ведення і лікування пацієток ГПМ з урахуванням клініко-морфологічних особливостей стану ендо-і міометрія, дозволило зменшити кількість рецидивів АМК, уникнути персистенції та прогресування ГЕ у порівнянні з традиційним лікуванням.

Поряд з рутинним УЗД хворим на комбіновані ураження ендо- та міометрія, особливо з високим ризиком рецидивування доцільно проводити гістологічний та ІГХ аналіз аспірата з порожнини матки. При виявленні ознак патології ендометрія методом вибору є діагностична гістероскопія з роздільним вишкрібанням цервікального каналу та порожнини матки. Одержаний біологічний матеріал оцінюється гістологічно, в тому числі за

допомогою ПГХ. Особлива увага приділяється стану рецепторного апарату ендометрія. Додатково оцінюються клінічні характеристики загального метаболізму пацієнтки. Гормональне лікування гіперпроліферативних захворювань ми рекомендуємо проводити диференційовано, з урахуванням залучення ЕМЗ та вираженості метаболічних порушень.

У разі відсутності ефекту від проведення комплексної терапії пацієнткам з комбінованими гіперпроліферативними захворюваннями ендо- та міометрія показано хірургічне лікування, особливо у пременопаузальному віці. Додатковим аргументом на користь оперативного лікування є патологічні процеси із залученням ЕМЗ.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 4:39-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54>. [234]

2. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Марічерета ВГ, Ломакіна ІС, Шпак ІВ, Железов ДМ. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрія та міометрія. Репродуктивна ендокринологія. 2023;1(67):74-78. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.74-78>. [71]

3. Lomakina IS, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syviy SM. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 169-182. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.022>

4. Таранова ІС, Вододюк ОВ, Лукьянчук ОВ. Патоморфоз лейомиом под воздействием прогестинів. Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 Трав 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; Спец. вип. 1:17. [62]

5. Таранова ІС, Рожковська НМ, Гладчук ІЗ. Гістероскопічна міомектомія в лікуванні аномальних маткових кровотеч у жінок з субмукозною міомою матки. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение. (Мат-ли науково-практичної конференції з міжнародною участю. Контroversія в сучасному акушерстві: преекклампсія та передчасні пологи. 22-23 березня 2019, м. Київ). 2019; 44-45. [241]

6. Таранова ІС. Ретроспективний аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли науково-практичної конференції. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). 18-19 квітня 2019 року, м. Одеса. Одеса: ОНМедУ, 2019: 83. [235]

7. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. 3-4 жовтня 2019 року м. Київ. 2019:9-10. [236]

8. Ломакіна ІС, Сивий СМ. Сукупна патологія ендо- і міометрія у пацієнок із метаболічним синдромом. Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених). 9-10 квітня 2020 року, м. Одеса. Одеса:ОНМедУ:117. [237]

9. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі

"4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 квітня 2023 р., м. Одеса). 2023;2(99):220. [238]

10. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Марічерета ВГ, Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Спосіб прогнозування ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у перименопаузі. Українськaий Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УкрМедПатентІнформ). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2021; 61: 4 с. 228. [242]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

За останні роки значно змінилася структура поширення захворювань репродуктивної системи у жінок. Подовження життя, зміни у реалізації фертильної функції, значне антропогенне навантаження на довкілля обумовили зростання числа випадків гіперпроліферативних захворювань ендометрія та міометрія, насамперед ГЕ, ММ та аденоміозу. Поєднання цих патологічних станів реєструється щонайменше у 30 % жінок пізнього репродуктивного періоду. Одним з найбільш небезпечних ускладнень такої комбінації є АМК, що ведуть до анемізації та інших суттєвих зрушень життєдіяльності, які супроводжуються обмеженням працездатності.

Слід зазначити, що значна кількість жінок застосовують гормональні препарати з контрацептивною метою, іноді з порушенням комплаєнсу. Збільшення кількості гістероскопічних втручань також вплинуло на поширеність застосування гормональних препаратів, насамперед гестагенів, які як правило призначаються після хірургічних процедур.

Внаслідок збільшення частки жінок групи ризику зростає не лише кількість хворих на ГЕ та лейоміому матки. Одночасно збільшується процент жінок з комбінацією сталих метаболічних та ендокринологічних порушень, проявом яких зокрема є гіперпроліферація ендо- та міометрія. При цьому традиційні засоби клінічного моніторингу за допомогою пайпель-біопсії з наступним патогістологічним дослідженням мають обмежену діагностичну цінність. Часто це пов'язано з дефіцитом власне тканини для подальшої оцінки, низькою якістю зразка або помилками у підготовці препарату для подальшого ІГХ дослідження. Водночас оцінка клініко-морфологічних особливостей кожного конкретного випадку поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія, ускладненими аномальними маточними кровотечами, залишається актуальним науковим завданням.

Дослідження виконано у декілька етапів. При проведенні ретроспективного когортного дослідження проаналізовано 343 історії хвороб жінок пременопаузального віку з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія з АМК групи А та 107 історій хвороб жінок з поєднаним ураженням ендометрія без проявів АМК групи Б.

На проспективному етапі дослідження обстежено 60 жінок пременопаузального віку групи І з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, ускладненими АМК, 30 пацієнток групи ІІ з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія без АМК. У якості групи контролю обстежено 30 практично здорових жінок того ж віку, що проходили планове обстеження перед введенням з метою контрацепції ЛНГ-ВМС

У групі І виділено основну групу ОГ (n=30), в якій проведено лікування за розробленим алгоритмом, та групу порівняння ГП (n=30), в якій лікування відбувалася відповідно існуючим протоколам. Проведено порівняння результатів лікування через 6 і 12 міс.

У якості критеріїв виключення використані наступні дистрактори: атипова гіперплазія, злоякісне новоутворення, наявність активного інфекційного або іншого запального захворювання, постменопаузальний вік, наявність субмукозної лейоміоми матки, лейоміоми матки великих розмірів, множинної лейоміоми, коагулопатія та відмова від участі у дослідженні.

Поєднані гіперпластичні захворювання ендометрія мають місце у кожній другій пацієнтки пременопаузального віку, яка страждає на аномальні маткові кровотечі. На підставі проведення ретроспективного аналізу медичної документації визначено, що основними факторами ризику АМК у хворих з поєднаною патологією ендометрія визначено вік старше 40 років (ВШ 2,1 (1,2-3,6)), ІМТ більше 30 кг/м² (ВШ 3,8 (2,2-6,5)), наявність супутньої патології, в тому числі цукрового діабету 2 типу: ВШ 3,4 (1,4; 8,0),

артеріальної гіпертензії (ВШ 4,0 (2,- 6,4)), патологія щитовидної залози (ВШ=10,5 (2,5- 43,7)), чисельні аборти (ВШ 3,2 (1,7; 6,0)).

Серед пацієнок ретроспективної групи 194 пацієнтки (що склало 56,5 %) мали анемію легкого ступеня, 86 пацієнтки (25,1 %) – анемію середнього ступеня, і лише 63 пацієнтки (18,3 %) не мали ознак анемії. Середній вміст гемоглобіну склав (103 ± 9) г/л, еритроцитів – $(3,2 \pm 0,2) 10^{12}/л$. Слід також відзначити переважання серед хворих пацієнок з інтенсивною менструальною кровотечею (градації 5 та 6 за Mansfield-Voda-Jorgensen).

Частота МС за непрямыми даними (розрахунок ІМТ, оцінка ліпідограми, рівня глікемії) у жінок з ГЕ складала 27,7 %, при чому у переважній більшості випадків цей діагноз не був врахований при призначенні фармакотерапії. За даними ретроспективного аналізу у 135 пацієнок (39,4 %) спостерігалися ознаки наявності дисліпідемії ІІв типу. Загальний холестерин у них сягав $(8,1 \pm 0,2)$ ммоль/л, триглицеридів $(3,2 \pm 0,1)$ ммоль/л, ЛПНП $(2,6 \pm 0,1)$ ммоль/л.

Основним методом лікування пацієнок з АМК були консервативний (застосування прогестинів – (74,3 %), КОК – (12,8 %), іншим виконували оперативні втручання, як гістероскопічні (3,8 %) так й лапаротомні (2,0 %) та лапароскопічні (7,0 %).

Подальший аналіз показав, найбільш часто застосували дидрогестерон у дозі 10 мг протягом 6 місяців – одержували 118 (34,4 %) пацієнок. Мікронізований вагінальний прогестерон у дозі 200 мг 1 раз на добу застосовували у 62 (18,1 %).

У 75 (21,6 %) хворих застосовували ЛНГ-ВМС (52 мг, 20 мкг/24год). 44 (12,8 %) хворих з ГПЕ без атипії та наявності ММ одержували низькодозовані КОК у стандартних дозуваннях.

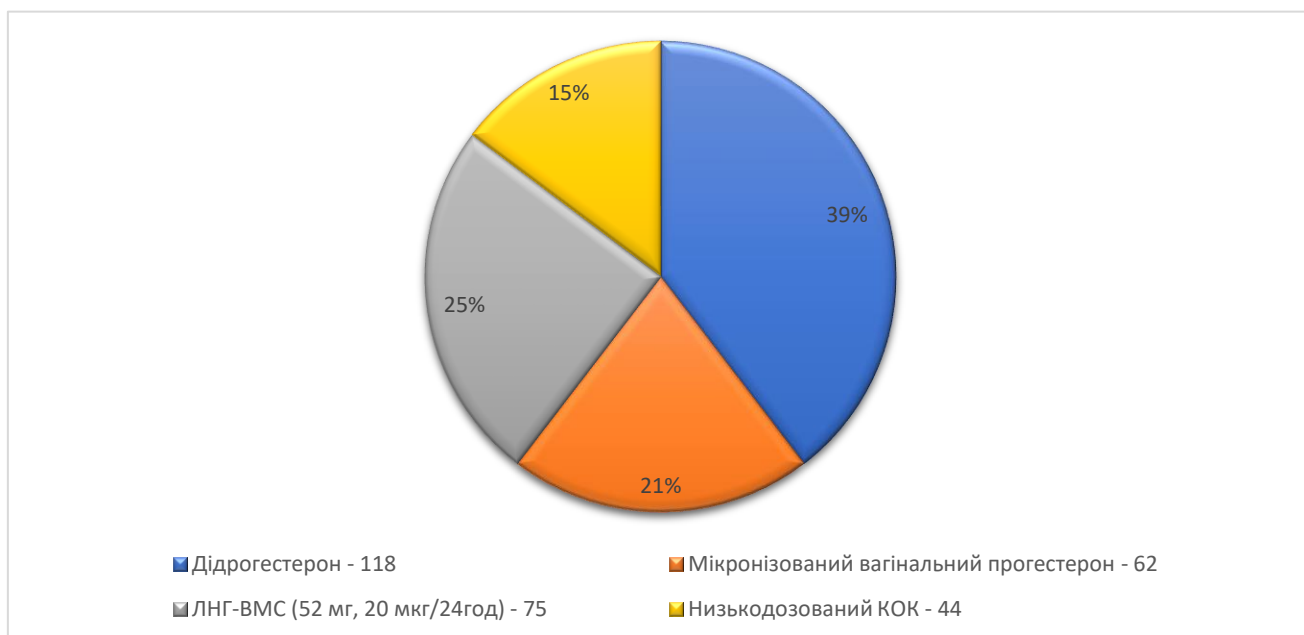


Рис. 6.1. Застосування гормональних засобів лікування хворих з АМК та поєднаною гіперпроліферативною патологією матки (ретроспективний аналіз)

В деяких випадках виконувалися радикальні оперативні втручання в обсязі тотальної гістеректомії (9,0 %), або гістроскопічної абляції ендометрія (3,8 %).

У всіх пацієток з поєднаною гіперпроліферативною патологією ендометрія частим явищем були больовий та астеничний синдром (рис. 6.2), при чому вираженість їх була більшою за наявності АМК. В основі астенізації лежить дисбаланс нейромедіаторів, обумовлений проявами запалення та тривалою стимуляцією ноцицептивних систем.

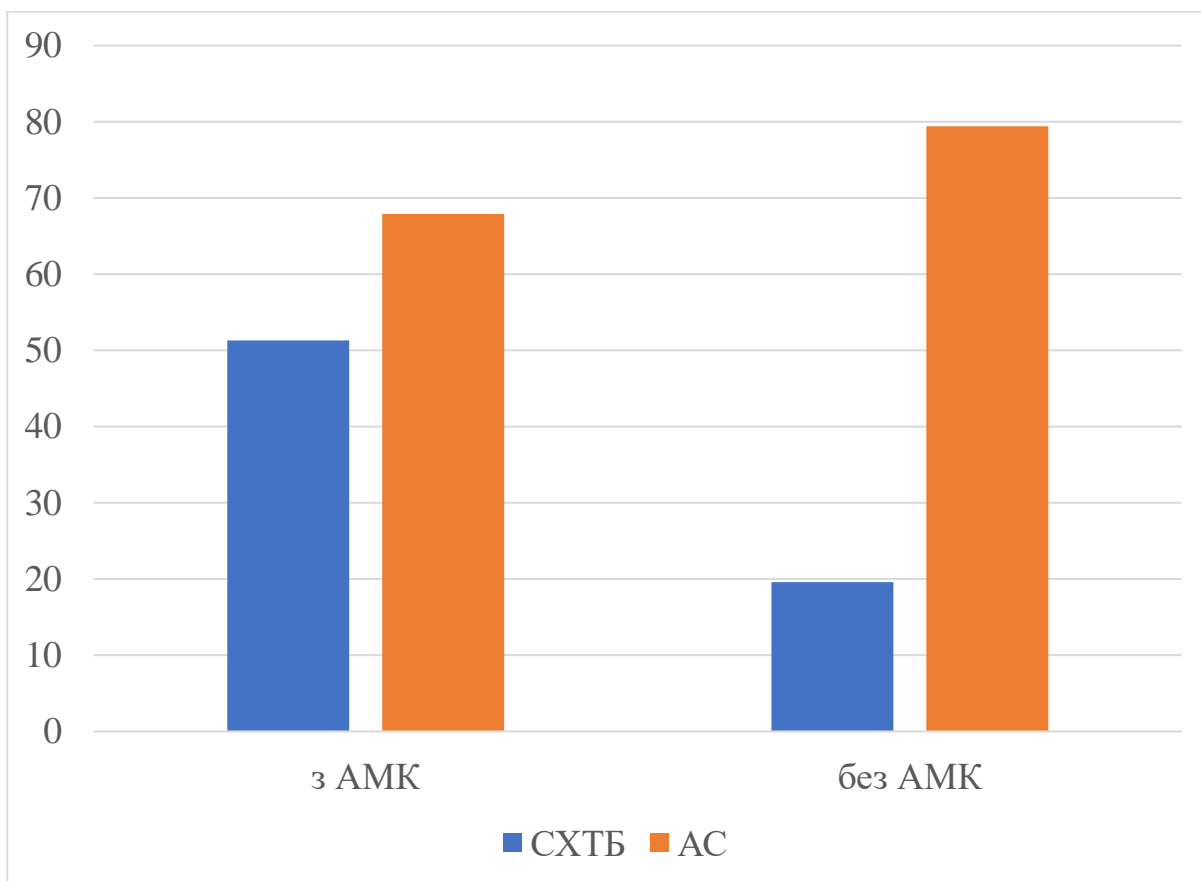


Рис. 6.2. Частота клінічних проявів у пацієнок з гіперпроліферативною патологією ендометрія та міометрія (ретроспективний етап)

За даними проаналізованої документації, повноцінний контроль анамнезу був лише у 82 випадках консервативного лікування та 39 – оперативного лікування. В подальшому впродовж 6 місяців у 18 (22,0 %) хворих виник рецидив АМК, а у 23 (28,0 %) відзначалися явища персистенції гіперпроліферативних захворювань ендометрія та міометрія.

Серед оперованих жінок ретроспективної групи випадків рецидивів АМК за катamnестичний термін не було. У 2 (5,1 %) пацієнок, що перенесли резекцію ендометрія при повторних ультрасонографічних дослідженнях відзначалась поява внутрішньоматкових синехій та прояви СХТБ.

Отримані дані після проведеного ретроспективного дослідження, привели до думки щодо розроблення алгоритму діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними

захворюваннями матки, які ускладнюються АМК на підставі вивчення клініко-морфологічних особливостей поєднаних гіперпластичних захворювань ендоміометрія та змін метаболічного профілю пацієнток.

Середній вік обстежених жінок склав ($42,5 \pm 0,4$) років у групі I, ($42,8 \pm 0,5$) років – у ОГ, ($42,4 \pm 0,5$) років – у ГП, ($42,2 \pm 0,5$) років – у групі II, ($41,5 \pm 0,5$) років – у групі контролю і між групами не відрізнявся.

У всіх жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендоміометрія переважали тривалі та болісні менструації. Кількість пацієнток з тривалими менструаціями у групі I переважала таку у групі К у 4,3 рази (85,0 % проти 20,0 %; ВШ 22,7 (7,2-71,0)), у групі II – у 2,3 рази (86,7 % проти 20,0 %; ВШ 3,5 (1,1-11,0)). Число жінок з болісними менструаціями у групі I була більша таку у групі К у 5,8 рази (76,7 % проти 13,3 %; ВШ 21,4 (6,4-71,7)), у групі II – у 3,3 рази (43,3 % проти 13,3 %; ВШ 5,0 (1,4-17,8)). При поєднаних гіперпроліферативних процесах ендоміометрія у групі з АМК кількість випадків тривалих менструацій перевищувала таку у групі без АМК у 1,8 рази (ВШ 7,4 (2,7-20,4)), дисменореї – також у 1,8 рази (ВШ 4,3 (1,7-11,0)). ОГ і ГП були гомогенними за розподілом тривалих і болісних менструацій. Серед пацієнток II групи лише у 3 (10,0%) в анамнезі не було вагітностей, 12 (40,0%) жінок мали одну вагітність в анамнезі, 11 (36,7%) – дві, решта 4 (13,3%) жінки – три або більше.

Спостерігалися відмінності і за частотою абортів. Не було абортів в анамнезі у 3 (10,0%) жінок II групи, у 8 (26,7%) відзначалися одноразові аборти за медичними та соціальними показами, у 11 (36,7%) було по 2 аборти в анамнезі. Більш часті аборти відзначалися у 8 (26,7%) жінок II групи, у тому числі в однієї жінки було більше 5 абортів.

Група I відрізнялася від групи II більшою у 1,9 рази кількістю випадків аденоміозу – 68,3 % проти 36,7 % (ВШ 3,7 (1,5-9,4)) і меншою у 2,7 рази частотою жінок з лейоміомою матки та GE – 15,0 % проти 40,0 % (ВШ 0,3 (0,1-0,7)).

Щодо реалізації репродуктивної функції у хворих на поєднані гіперпроліферативні процеси ендометрія та міометрія, що супроводжувалася АМК, то вагітностей в анамнезі не було у 14 (23,3 %) пацієнток групи I ($p < 0,01$), у 6 (20,0 %) – ОГ ($p < 0,01$), у 8 (26,7 %) – ГП ($p < 0,01$) проти відсутності жінок без вагітностей в анамнезі у контрольній групі.

У групі I у 35 (58,3 %) і у групі II у 8 (26,7 %) відбулися в анамнезі штучні аборти ($p < 0,01$), тобто у жінок з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та міометрія з АМК відрізняла від таких без АМК більша частота штучного переривання вагітності у 2,2 рази (ВШ 3,9 (1,5-10,0)).

При оцінці аліментарного статусу встановлено переважання серед пацієнток I та II клінічних груп осіб з ІМТ > 25 кг/м² – 96,7 %, при цьому ознаки аліментарно конституціонального ожиріння I ступеня були у 34 %. Середні значення ІМТ склали (29,1 \pm 0,4) кг/м² у хворих I групи, (26,5 \pm 0,6) кг/м² – у пацієнток ОГ, (27,3 \pm 0,6) кг/м² – у жінок ГП, (27,3 \pm 0,6) кг/м² – у хворих II групи, у групі контролю – (21,9 \pm 0,7) кг/м².

Гіпертонічна хвороба I-II ступеня виявлена у 12 (40 %) пацієнток I групи, у 10 (33,3%) – II групи та у 2 (6,7 %) контрольної, порушення толерантності до глюкози та предіабет – у 9 (30,0 %) хворих I групи та у 7 (23,3%) хворих II групи. Жодних випадків зниження толерантності до вуглеводів у контрольній групі не було. МС діагностований у кожної другої пацієнтки (50 % та 46,7%, відповідно) I та II групи, втім у групі контролю тільки у 4 пацієнток (13,3 %) мали ознаки МС.

Показники коагулограми у обстежених жінок знаходилися у межах референсних значень, втім у 9 (15,0 %) у пацієнток I групи були лабораторні ознаки гіперкоагуляції, що не спостеріглось у групі II та у контрольній групі.

Аналіз ліпидограми показав наявність дисліпідемії ІІв типу (комбінованої гіперліпідемії) у всіх обстежених пацієнток. Так вміст загального холестерину у I групі складав (6,2 \pm 0,1) ммоль/л, у II групі – (5,2 \pm 0,1) ммоль/л, а у контрольній – (4,8 \pm 0,2) ммоль/л, тригліцеридів –

($2,1 \pm 0,2$) та ($1,6 \pm 0,1$) проти ($1,4 \pm 0,1$) ммоль/л, відповідно. Вміст ЛПНЩ у I групі склав ($3,2 \pm 0,1$) ммоль/л проти у II групі ($1,9 \pm 0,1$) ммоль/л і у групі К ($2,3 \pm 0,1$) ммоль/л, а β -ліпопротеїдів – ($88,0 \pm 1,4$) од. ($45,0 \pm 1,2$) од і у групі К ($52,0 \pm 1,7$) од. Показники ліпідного та вуглеводного обміну у обстежених пацієнток ОГ і ГП не мали вірогідних відмінностей.

Проведений аналіз виявив зв'язок між наявними метаболічними порушеннями та гіперпроліферативними захворюваннями. Вираженість дисліпідемії тісно корелювала із інтенсивністю АМК ($r=0,65$).

Ультразвукові дослідження показали наступні особливості. У пацієнток основної групи довжина матки склала ($62,9 \pm 1,1$) мм, передньо-задній розмір – ($48,5 \pm 0,9$) мм, ширина ($54,5 \pm 1,1$) мм. Розміри міоматозних вузлів за їх наявності складали ($9,2 \pm 0,2$) мм х ($14,0 \pm 0,4$) мм для субсерозних лейоміом, та ($17,5 \pm 0,6$) мм х ($36,7 \pm 1,8$) мм – для інтрамуральних. Середня кількість міоматозних вузлів склала $1,3 \pm 0,1$. При оцінці товщини ендометрія в I фазу циклу одержані наступні дані: $M \pm m = (14,7 \pm 0,3)$ мм, що відповідає ДІ95 % 11,3-16,2 мм у основній групі, у групі контролю товщина М-еха дорівнювала: $M \pm m = (8,7 \pm 0,3)$ мм. У пацієнток II групи товщини ендометрія в I фазу циклу склало $M \pm m = (12,6 \pm 1,3)$ мм, що відповідає ДІ95 % 10,1-15,7 мм. Середня кількість міоматозних вузлів склала $2,6 \pm 1,2$.

Швидкість кровотоку по маткових артеріях у пацієнток в I групі склала в середньому ($38,8 \pm 0,6$) см/с без чіткої різниці сторін, що відповідає ІР $0,8 \pm 0,04$ та ІІІ – $1,3 \pm 0,1$. Достатньо високий рівень дисперсії показників обумовлений насамперед гетерогенністю обстеженого контингенту. У пацієнток II групи швидкість кровотоку по маткових артеріях склала в середньому ($42,2 \pm 0,8$) см/с без чіткої різниці сторін, ІР - $0,9 \pm 0,1$ та ІІІ - $1,2 \pm 0,1$ ($p > 0,05$), тоді як у пацієнток контрольної групи визначено в середньому ($37,8 \pm 1,2$) см/с, ІР - $0,7 \pm 0,5$ та ІІІ - $1,1 \pm 0,8$ ($p > 0,05$).

При оцінці ультрасонографічних показників після лікування встановлено, що у пацієнток основної групи значно зменшилися значення

товщини ендометрія, зокрема середні величини M-еха скоротилися до $(9,5 \pm 0,3)$ мм ($p < 0,05$). Суттєвих змін маткового кровотоку при цьому не відбулося: середня швидкість кровотоку по маткових артеріях склала $(37,4 \pm 0,8)$ см/с, IP $0,8 \pm 0,05$, ІІІ - $1,2 \pm 0,1$.

У 10 пацієток (33,3 %) основної групи для діагностики була використана соногістерографія у поєднанні з доплерометричним дослідженням.

Сумарна оцінка за DEER склала у пацієток I групи в середньому $(13,2 \pm 0,4)$ балів, II групи – $(11,7 \pm 1,1)$, тоді як у контрольній групі – $(7,3 \pm 0,7)$ балів. При цьому у переважній більшості випадків (60,0 %) у пацієток I групи ендометріально-міометріальне з'єднання (ЕМЗ) було залучено у патологічний процес.

У значної частини жінок основної групи (22 випадки або 36,7 %) були виявлені ознаки депресії легкого ступеня на початок лікування. Середня оцінка за HRSD склала у цих жінок $(7,3 \pm 0,6)$ балів. Для порівняння – у контрольній групі ознаки депресії були визначені лише у 4 (13,3 %) обстежених жінок, а середня оцінка за HRSD не перевищувала $(4,8 \pm 0,5)$ балів ($p < 0,05$). Натомість лише 4 пацієтки основної групи (13,3 %) скаржилися на ознаки депресії легкого ступеня після завершення лікування, що свідчить про значне покращення якості життя.

При оцінці фенотипових варіантів сполученої патології встановлено переважання випадків із зниженою експресією PgR (рис. 6.4). При цьому цей стан часто супроводжувався залученням у патологічний процес ЕМЗ. Негативний кореляційний зв'язок між змінами ЕМЗ та вираженістю експресії є сильним ($r = -0,71$), що дає змогу оцінювати замість імуногістохімічних показників більш доступні ультрасонографічні. За наявності патологічних змін ЕМЗ є ймовірною низька експресія PgR, а отже може бути застосована для терапії ЛНГ-ВМС (52 мг, 20 мкг/24год).

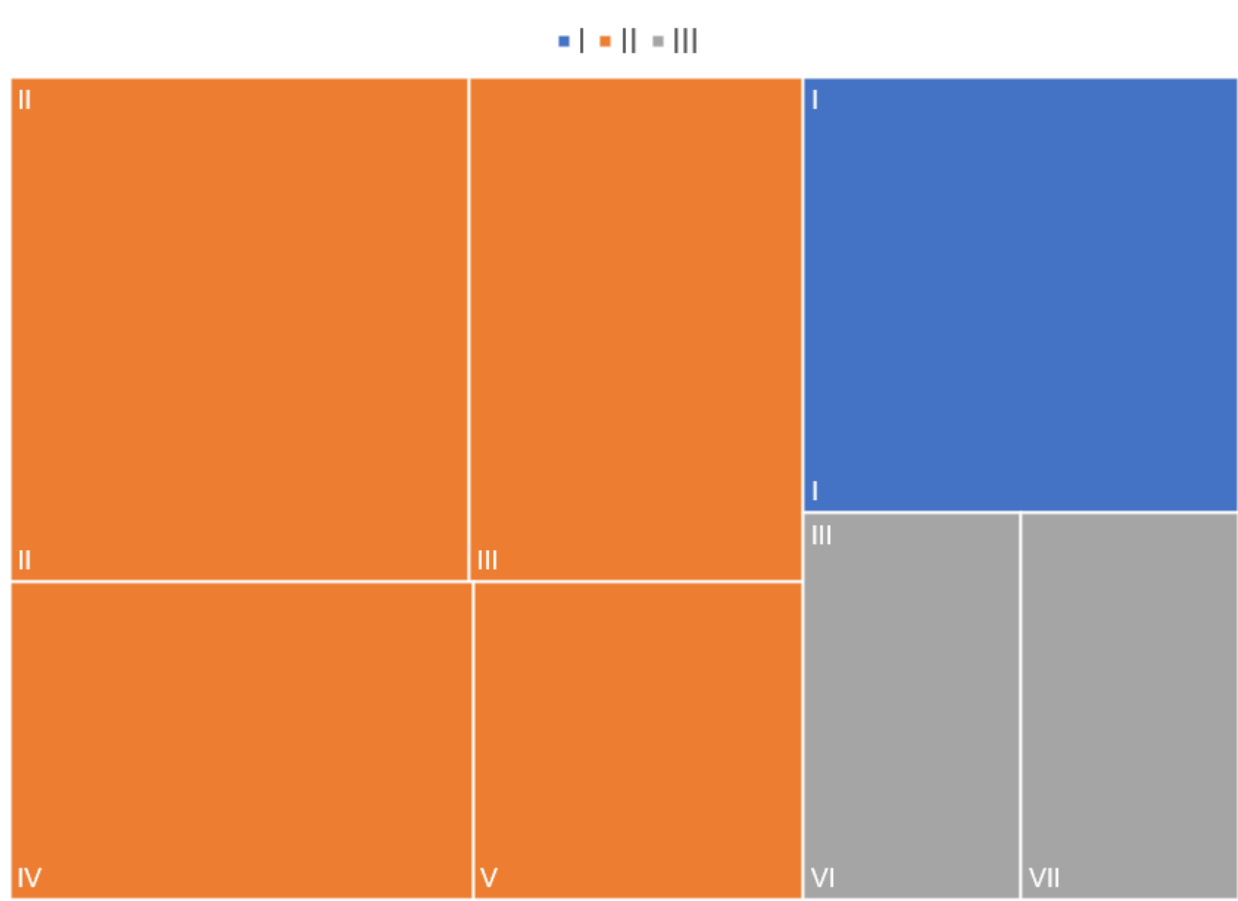


Рис.6.4. Фенотипові варіанти залежно від ступеня вираженості експресії рецепторів ендометрія

При проведенні ІГХ досліджень визначено, що ступінь експресії ER α у пацієток I та II групи був більш високо у залозах (Me (25 %;75%)=90 (80; 100) аніж у стромі (Me (25 %;75%)=80 (60; 90) у I групі та (Me (25 %;75%)=90 (80;100) і (Me (25 %;75%)=70 (60;100) – у II групі. Кількість клітин з позитивною реакцією на рецептори до прогестерону PgR у стромі та залозах практично не відрізнялася – Me (25 %;75%)=70 (60; 80) та Me (25 %;75%)=80 (50; 80) у I групі та Me(25 %;75%)=80 (60; 100) та Me(25 %;75%)=80 (50; 90) – у II групі. У контрольній групі у всіх зразках реакція на ER α та PgR була позитивною.

Експресія білку Ki-67 була вище у залозах. Вона склала для I групи у залозах (Me(25 %;75%)=90 (70; 100), у стромі вона не перевищувала 50 % - (Me(25 %;75%)=40 (30; 50). Для II групи були одержані дані (Me(25 %;75%

%)=80 (70; 90) та (Me(25 %;75 %)=40 (20; 60) відповідно. Для порівняння – у контрольній групі кількість клітин з позитивною реакцією на білок Ki-67 не перевищувала (Me(25 %;75 %)=20 (10; 30).

Статистично значущі відмінності репрезентації експресії були зареєстровані для ER α ($\chi^2=42,7$ df=4 p<0,001), PgR ($\chi^2=15,5$ df=4 p=0,004) та Ki-67 ($\chi^2=24,1$ df=4 p<0,001).

На рис. 6.5 наведено дані щодо експресії зазначених показників у пацієток з гіперпроліферативними захворюваннями матки.

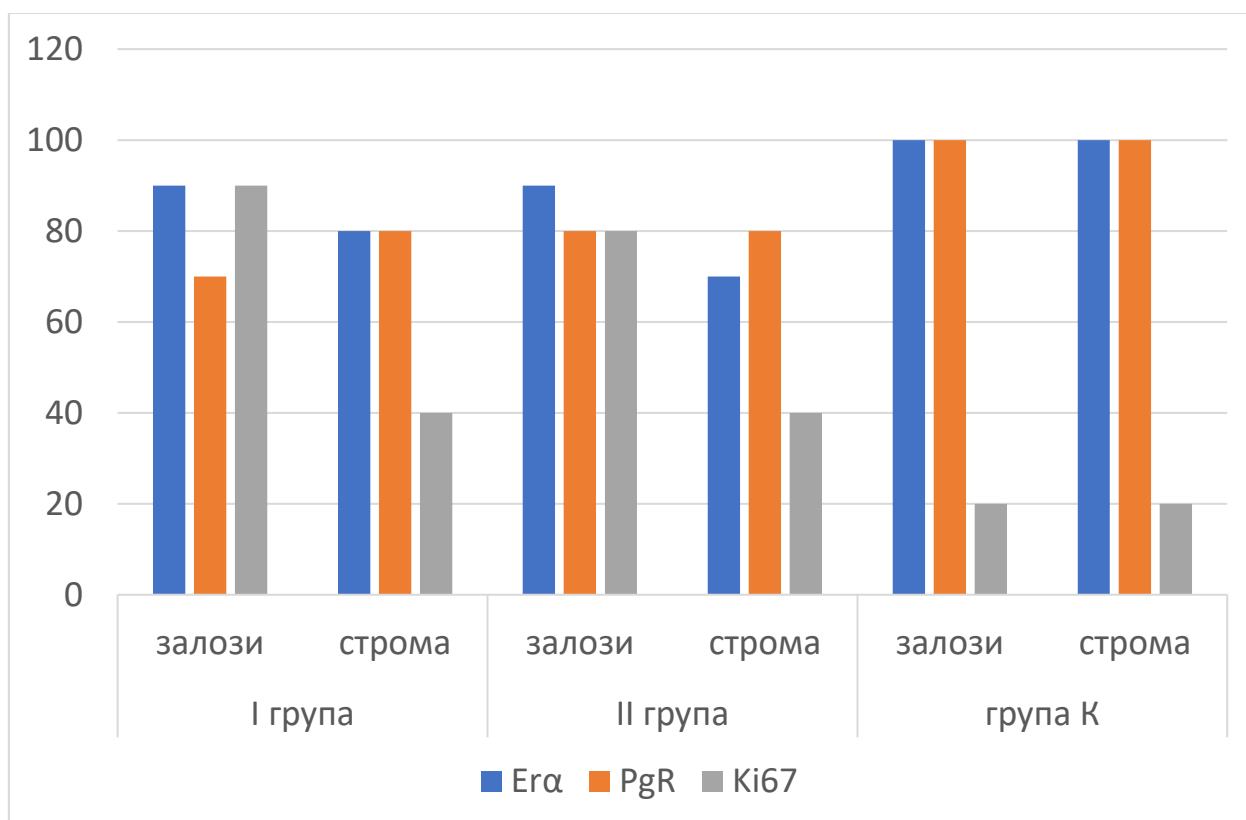


Рис. 6.5. Експресія рецепторів ER α , PgR, Ki-67 ендометрія пацієток

Найбільш значущі відмінності у репрезентації експресії окремих рецепторів були зареєстровані для ER α ($\chi^2=42,7$ df=4 p<0,001), PgR ($\chi^2=15,5$ df=4 p=0,004) та Ki-67 ($\chi^2=24,1$ df=4 p<0,001).

Нами встановлено наявність кореляційних зав'язків середньої сили між значеннями коефіцієнту атерогенності та експресією ER α та білку Ki-67 (рис. 6.6).

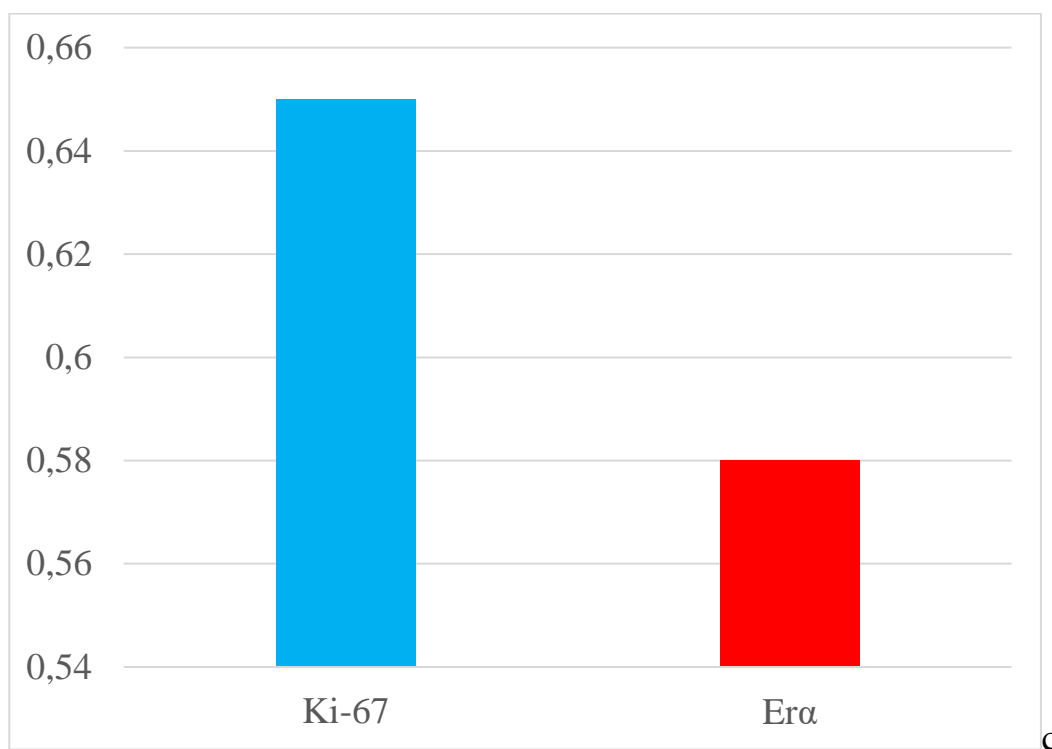


Рис. 6.6. Кореляційна залежність дисліпідемії з експресією досліджуваних рецепторів

При більш детальному аналізі, визначається також співзалежність експресії зазначених рецепторів із ЖМТ ($r=0,62$ для ERα та сумарного показника DEER – $r=0,52$ для ERα (рис. 6.7, 6.8).

В обох цих критеріях має місце метаболічна складова, а отже є підстави стверджувати, що наявність сталих метаболічних зрушень супроводжуються змінами у нейроендокринній регуляції процесів проліферації жіночої статеві системи.

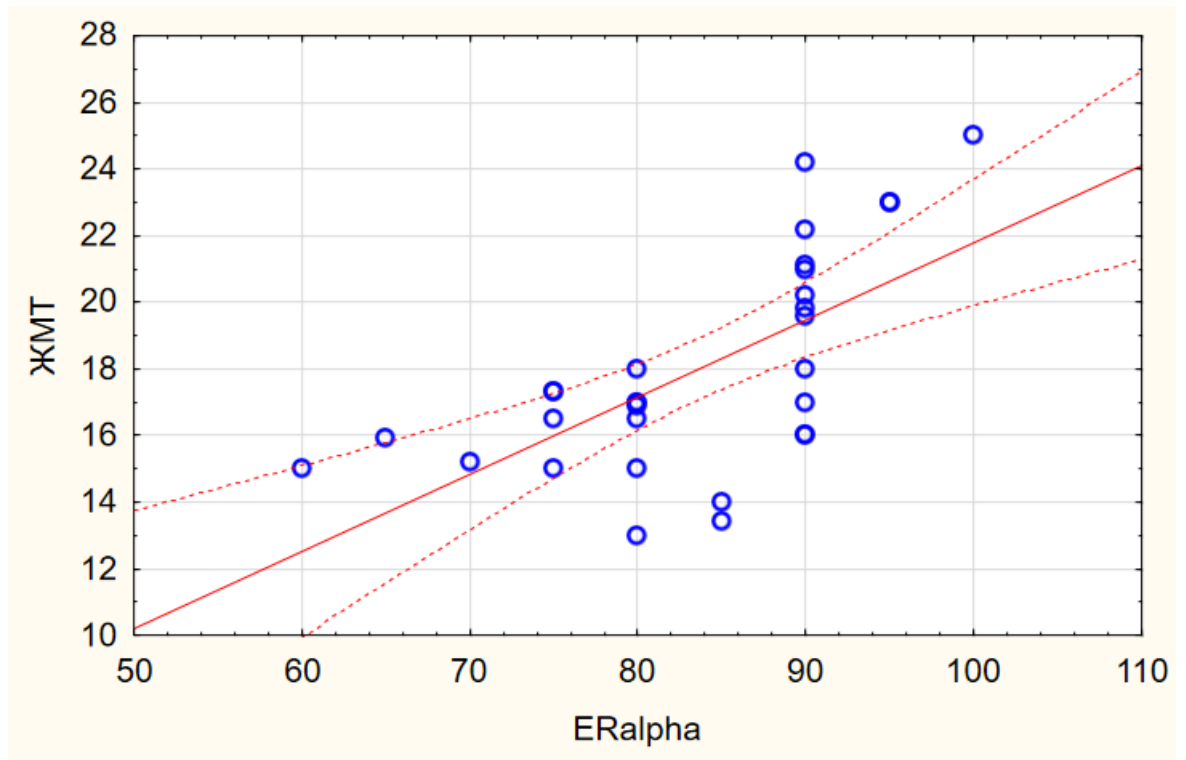


Рис. 6.7. Кореляційна залежність ЖМТ з експресією досліджуваних рецепторів

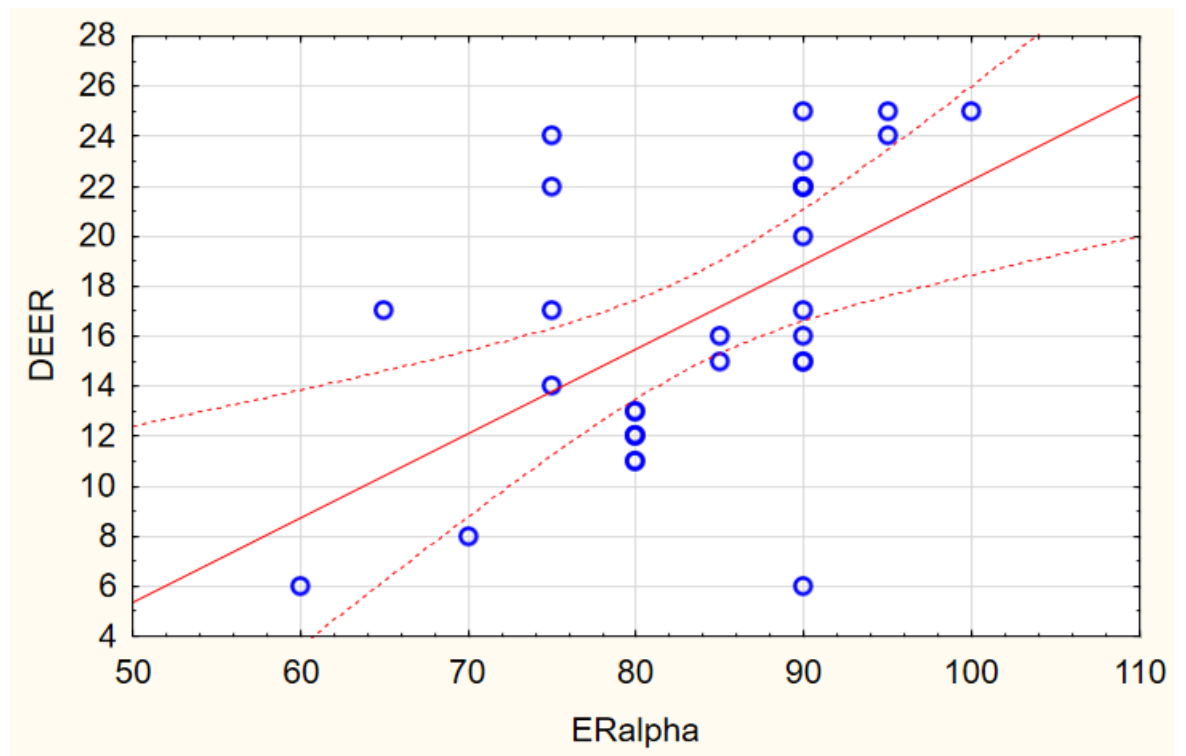


Рис. 6.8. Кореляційна залежність сумарної оцінки за DEER з експресією досліджуваних рецепторів

Узагальнюючи наведене, необхідно зазначити, що всі ці показники відображають не лише метаболічну складову, але й впливають на системну гемодинаміку – адже до складу метаболічного синдрому поряд з гіперглікемією, дисліпідемією, зниженням інсулінорезистентності входить й артеріальна гіпертензія. Гіпотетична взаємодія васкулярних факторів та гіперпроліферації наведена на рисунку 6.9.

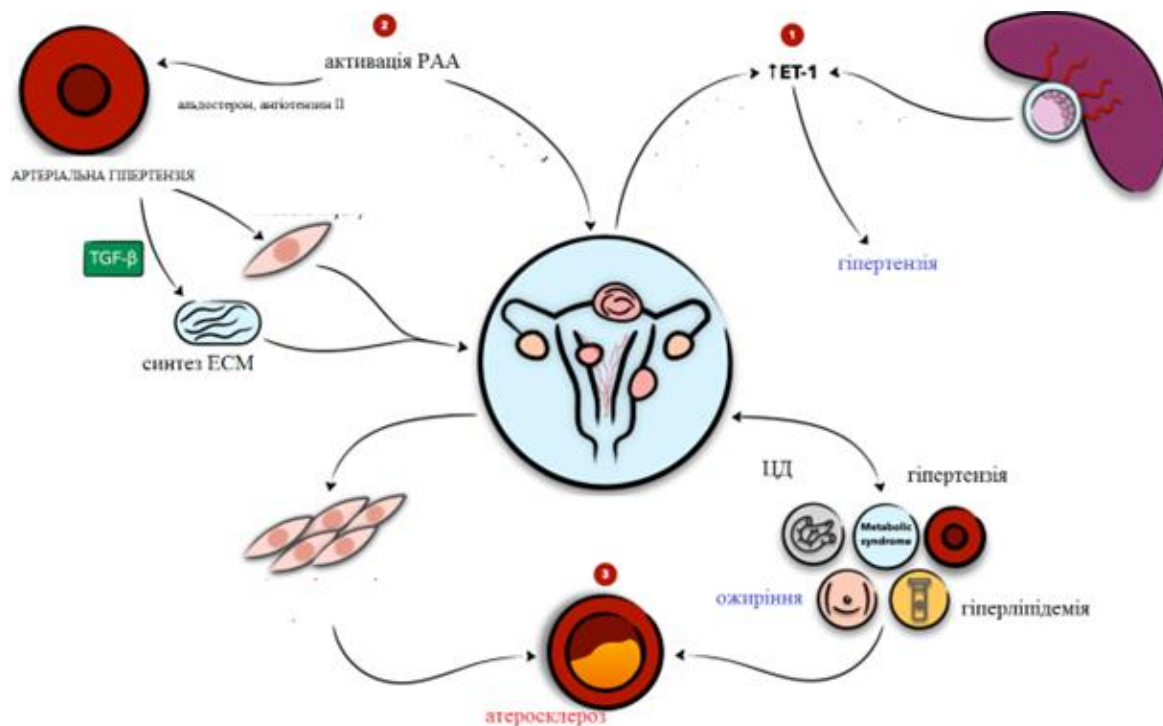


Рис. 6.9. Патогенетичні паралелі дисліпідемії та пов'язаних станів із гіперпроліферацією ендо- та міометрія [243]

Слід зазначити, що активація судинних чинників росту не лише веде до розвитку колатералей та ремоделювання судин, але може опосередковано впливати на розвиток гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія. В цьому процесі може приймати участь локальна гіперпродукція естрогенів, обумовлена високою активністю ароматази. Крім того, у той час як естрогени індукують ріст і диференціювання в матці, глюкокортикоїди антагонізують естроген-індукований ріст і диференціювання клітин як міометрія, так й ендометрія. Зростаюча кількість досліджень показує, що кортизол,

глюкокортикоїдний продукт активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, відіграє важливу роль у патофізіології метаболічного синдрому, який, як показують наші дослідження, тісно пов'язаний з гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та міометрія.

Маса доказів підтверджує тезу, що лейоміома матки та дисліпідемія й обумовлений нею атеросклероз мають патофізіологічну подібність. Ця гіпотеза підтверджується декількома спостереженнями. По-перше, і атеросклероз, і ГЕ, і лейоміома матки являють собою патологічне проліферативне ураження, у випадку лейоміоми матки - гладком'язових клітин, подібних до компонентів судинної стінки. Подібно до лейоміоми, атероматозні бляшки можуть мати моноклональне походження; обидва ці ураження можуть з часом фіброзувати та кальцифікуватися [49, 220]. У пацієток з дисліпідемією мають місце явища окисного стресу, при якому посилюється продукція активних форм кисню (АФК), що призводить до стимуляції фіброзних клітин або клітин гладких м'язів судин тромбоцитарним фактором росту (PDGF), та до посилення мітогенної сигналізації MAP-кінази, стимулюючи проліферацію гладком'язових клітин [220]. Велике популяційне поздовжнє дослідження виявило незалежний позитивний зв'язок між лейоміомою та рівнем ЛПНЩ і тригліцеридів (Uimari et al., 2016) [244]. Взагалі, кардіометаболічні фактори ризику, такі як похилий вік, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, значно корелюють з атеросклерозом маткових артерій.

Клітинна проліферація у умовах окисного стресу змінюється зростаючи, одночасно відбувається пригнічення механізмів апоптозу. Ключовим чинником у регуляції проліферації клітин ендометрія, ангіогенезу та запалення є вплив естрогенів, продукція яких у жінок з гіпертрофним аліментарним статусом може бути збільшена. Більшість авторів погоджуються, що втрата експресії ER α є ознакою прогресування проліферативної патології. Водночас, зменшення експресії PgR асоціюється з

високим ризиком пухлинної прогресії. Таким чином, визначені нами фенотипи є відносно сприятливими у плані прогнозу рецидивування ГЕ. Крім того, експресія PgR може бути використана для прогнозування відповіді на терапію гестагенами [49].

На рис. 6.10 наведено основні етапи прогресування проліферативних захворювань ендометрія. При наявності чинників ризику естроген (E2), виступаючи промотором, стимулює проліферацію залоз ендометрія.

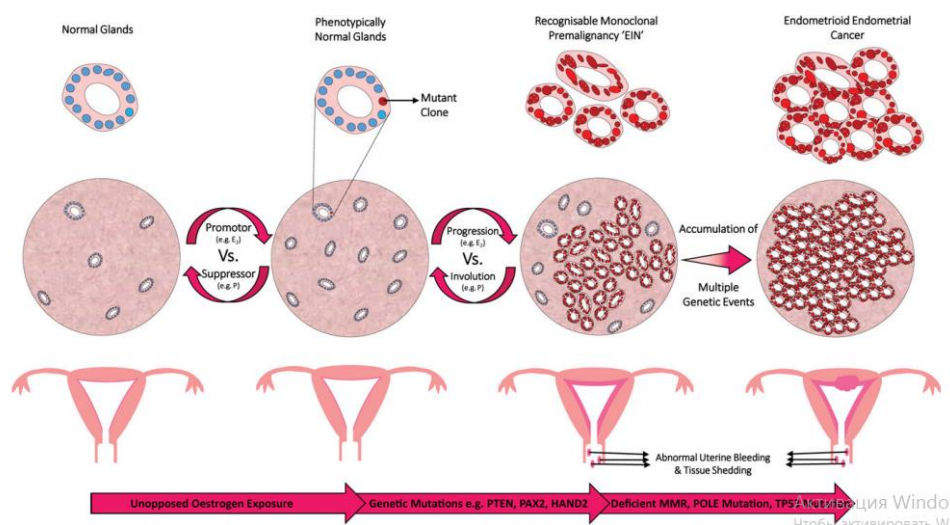


Рис. 6.10. Патогенез проліферативних захворювань ендометрія (за Sanderson P. et al. (2017) [3])

Цей процес може бути зворотним, наприклад при терапії прогестином (P), що діє як супресор, але за певних умов можуть виникати мутації в межах фенотипово нормальних залоз ендометрія. З часом із накопиченням подальших генетичних пошкоджень, ще не повністю з'ясованих, мутантний клон клітин проліферує, що призводить до гістологічних змін та появи клінічних проявів (аномальні маткові кровотечі, характерні ультразвукографічні зміни). З продовженням накопичення подальших генетичних пошкоджень, механізм яких ще неповністю з'ясований, можлива малігнізація [3, 48, 245].

Як видно з наведеного рисунку, на різних стадіях патологічного процесу спостерігається наступна трансформація. Спочатку фенотипово нормальні залози зазнають моноклональної премалігнізації. В подальшому можливий розвиток раку ендометрія, в патогенезі якого відіграє важливу роль мутантний клон. У взаємодії промотора та супресора виникають умови для пухлинної прогресії, яка конкурує з інволютивними процесами, які мають саногенетичний характер. Внаслідок відбувається акумуляція множинних генетичних подій. Таким чином, тривала навіть неінтенсивна експозиція естрогену веде з часом до виникнення генетичних мутацій, в том числі дефіцитних (делеції та транслокації). До факторів ризику належать ожиріння, неадекватні режими МГТ, терапія тамоксифеном та ановуляція.

Дослідження фенотипових характеристик ендометрія при його гіперпроліферативних захворюваннях у жінок пременопаузального віку є доцільним для клінічного моніторингу, прогнозування перебігу та вибору методу лікування, особливо при коморбідній гінекологічній патології. За нашими даними ризик малігнізації у обстежених жінок є мінімальним ($D > 1,0$ - $D = 1,4 \pm 0,1$).

При виконанні УЗД та, в окремих випадках МРТ, вдалося визначити функціональний стан ЕМЗ, порушення нормальної морфології якого є характерним для аденоміозу та лейоміоми матки.

За останні роки значно змінилася структура поширення захворювань репродуктивної системи у жінок. Подовження життя, зміни у реалізації фертильної функції, значне антропогенне навантаження на довкілля обумовили зростання числа випадків гіперпроліферативних захворювань ендометрія та міометрія, насамперед ГЕ, ММ та аденоміозу. Поєднання цих патологічних станів реєструється щонайменше у 30 % жінок пізнього репродуктивного періоду. Одним з найбільш небезпечених ускладнень такої комбінації є АМК, що ведуть до анемізації та інших суттєвих зрушень життєдіяльності, які супроводжуються обмеженням працездатності.

Слід зазначити, що значна кількість жінок застосовують гормональні препарати з контрацептивною метою, іноді з порушенням комплаєнсу. Збільшення кількості гістероскопічних втручань також вплинуло на поширеність застосування гормональних препаратів, насамперед гестагенів, які як правило призначаються після хірургічних процедур.

Внаслідок збільшення частки жінок групи ризику зростає не лише кількість хворих на ГЕ та лейоміоми матки. Одночасно збільшується процент жінок з комбінацією сталих метаболічних та ендокринологічних порушень, проявом яких зокрема є гіперпроліферація ендо- та міометрія. При цьому традиційні засоби клінічного моніторингу за допомогою пайпель-біопсії з наступним патогістологічним дослідженням мають обмежену діагностичну цінність. Часто це пов'язано з дефіцитом власне тканини для подальшої оцінки, низькою якістю зразка або помилками у підготовці препарату для подальшого імуногістохімічного дослідження. Водночас оцінка клініко-морфологічних особливостей кожного конкретного випадку поєднаних гіперпроліферативних процесів ендо- і міометрія, ускладненими аномальними маточними кровотечами, залишається актуальним науковим завданням.

На підставі отриманих результатів після проведення ІГХ аналізу для визначення ступеня експресії рецепторного апарату ендометрія, клінічно значущих фенотипів, які відрізнялися експресією рецепторів статевих гормонів, наявності даних про ЕМЗ, та про стан вуглеводно – ліпідного обміну, рекомендований алгоритм діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки, ускладненими АМК (рис. 6.12).

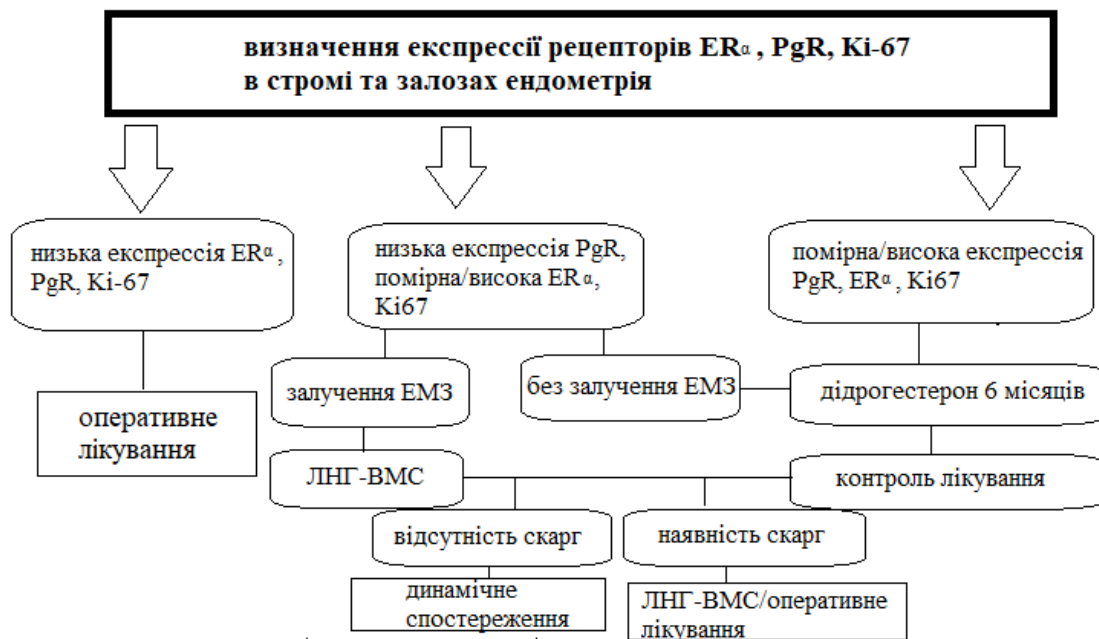


Рис. 6.12. Алгоритм вибору методу лікування у хворих з АМК, обумовлених сполученою патологією ендо- та міометрія

Описані фенотипи спираються перш за все на дані малоінвазивних процедур (пайпель-біопсія та гістероскопія з отриманням зразків ендометрія) оцінки функціонального стану ендометрія. Оцінка рецепторного апарату міометрія можлива тільки після дослідження післяопераційного матеріалу, що не входило до завдань даної роботи.

При співставленні запропонованого алгоритму (рис. 6.12) вибору методу діагностично-лікувального заходу в залежності від фенотипу визначені певні переваги порівняно із рутинним призначенням гормональної терапії без урахування ймовірної відповіді на гормональні засоби. Пацієнткам ретроспективної групи було призначено лікування без оцінки рецепторного апарату, описаних у нашому дослідженні. Серед досліджених 82 пацієток ретроспективної групи, які мали простежений впродовж 6 місяців катамнез, у 18 пацієток (22,0 %) виник рецидив АМК, ще у 23 (28,0 %) відзначалися явища персистенції наявних гіперпроліферативних захворювань ендо- та міометрія. У 3 пацієток (7,7 %) за термін спостереження було прогресування

захворювання та розвиток атипової гіперплазії. Серед прооперованих пацієнток повноцінний катамнез був представлений у медичній документації 39 осіб. Випадків рецидивів АМК за термін спостереження у жодному випадку не було, однак у 2 (5,1 %) пацієнток, що перенесли абляцію ендометрія при повторних ультрасонографічних дослідженнях відзначалась поява внутрішньоматкових синехій та прояви СХТБ.

Період спостереження результатів нашого диференційованого застосування діагностично-лікувального заходу у пацієнток склав 1 рік. Запропонований диференційований метод застосування терапії дозволив зменшити рівень випадків персистенції та прогресування захворювання впродовж періоду спостереження.

Детальний аналіз клінічних результатів випадків застосування консервативної терапії у пацієнток з комбінованими ураженнями ендо- та міометрія свідчить, що кількість рецидивів, персистенції та прогресії захворювання у ОГ була значно меншою у порівнянні із ГП. Явища персистенції АМК у вигляді «кровомазання» спостерігалися у 2 пацієнток (6,7 %) ОГ проти 9 (30,0 %) пацієнток ГП, без урахування морфофункціонального фенотипу захворювання (ВШ 0,17, 95% ДІ 0,03-0,85, $p < 0,04$).

Рецидивів та прогресії ГЕ при проспективному дослідженні через 6 та 12 міс. в ОГ не виявлено, в той час як у ГП через 6 міс. спостереження у 13 (43,3 %) жінок відзначалися явища персистенції ГЕ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі отриманих даних щодо факторів ризику, клініко-морфологічних особливостей поєднаних гіперпластичних захворювань ендометрія з урахуванням стану рецепторного апарату ендометрія, структурних змін ендометріально-міометріального з'єднання, змін метаболічного профілю пацієнток, вдосконалено алгоритм діагностично-лікувальних заходів в комплексному веденні хворих з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями матки, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.

1. Основними факторами ризику АМК у хворих з поєднаною патологією ендометрія та міометрія визначено наявність поліпів ендометрія (ВШ 3,0 (1,5-5,8)), аденоміозу (ВШ 5,6 (3,5-9,0)), лейоміоми матки (ВШ 0,3 (0,2-0,5)); надмірної маси тіла (ВШ 2,2 (1,3-3,8)) та ожиріння (ВШ 2,5 (1,4-4,6)); куріння (ВШ 1,8 (1,1-2,7)); артеріальної гіпертензії (ВШ 2,0 (1,2-3,3)); варикозної хвороби (ВШ 1,6 (1,1-3,1)); залізодефіцитної анемії (ВШ 12,5 (3,9-40,3)); патології щитоподібної залози (ВШ 10,5 (2,5-43,7)); цукрового діабету (ВШ 3,4 (1,4-8,0)); застосування негормональних ВМС (ВШ 2,0 (1,1-3,6)); внутрішньоматкові втручання у зв'язку з гінекологічною патологією (ВШ 3,2 (1,7-6,0)).

2. Клінічними особливостями пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, є наступні: підвищена маса тіла ((73,1±1,3) кг) проти (66,0±1,9) кг, $p < 0,05$) та індекс маси тіла ((26,9±0,4) кг/м² проти (24,3±0,7) кг/м², $p < 0,05$); більша тривалість менструації ((8,0±0,1) днів проти (5,4±0,2) днів, $p < 0,05$); більша тривалість менструального циклу ((32,5±1,5) днів проти (29,0±0,9) днів, $p < 0,05$); більша питома вага у 1,8 рази рясних менструацій – 85,0 % проти 46,7 % (ВШ 7,4 (2,7-20,4)) і дисменореї у 1,8 рази – 76,7 % проти 43,3 % (ВШ 4,3 (1,7-11,0)); більша у 1,9 рази кількість випадків аденоміозу – 68,3 % проти 36,7 % (ВШ 3,7 (1,5-9,4)) і менша у 2,7 рази частота жінок з

лейоміомою матки у сполученні з ГЕ – 15,0 % проти 40,0 % (ВШ 0,3 (0,1-0,7)); більша частота штучного переривання вагітності у 2,2 рази – 58,3 % проти 23,3 % (ВШ 3,9 (1,5-10,0)); більша частота захворювань серцево-судинної системи у 2,5 рази – 50,0 % проти 20,0 % (ВШ 4,0 (1,4-11,2), а також анемії у 7,2 рази – 48,3 % проти 6,7 % (ВШ 13,1 (2,9-60,0)).

3. Розвитку АМК у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія сприяють зміни у ліпідному та вуглеводному обміні: збільшення рівня загального холестерину у 1,2 рази ($p < 0,01$), тригліцеридів – у 1,3 ($p < 0,01$), ліпопротеїдів низької щільності – у 1,7 ($p < 0,01$), β -ліпопротеїдів – у 2,0 ($p < 0,01$), коефіцієнту атерогенності – у 2,6 ($p < 0,01$), глюкози натще – у 1,2 ($p < 0,01$), інсуліну натще – у 1,2 ($p < 0,01$), індексу НОМА – у 1,4 ($p < 0,01$) на тлі зниження ліпопротеїдів високої щільності у 1,7 рази ($p < 0,01$). Вираженість дисліпідемії тісно корелює з інтенсивністю АМК ($r = 0,65$, $p < 0,02$).

4. При імуногістохімічному дослідженні ендометрія жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами матки виявлено що, ступінь експресії ER α був вищим у залозах (Me (25 %; 75%)=90 (80; 100), ніж у стромі (Me (25 %; 75%)=80 (60; 90) у пацієток з АМК та (Me (25 %; 75%)=90 (80; 100) і (Me (25 %; 75%)=70 (60; 100) – у жінок без АМК. Експресія білку Ki-67 була вище у залозах, для жінок з АМК – (Me (25 %; 75%)=90 (70; 100), у стромі вона не перевищувала 50 % – (Me (25 %; 75%)=40 (30; 50). Статистично значущі відмінності ступеня експресії були визначені для ER α ($\chi^2 = 42,7$ df=4 $p < 0,001$), PgR ($\chi^2 = 15,5$ df=4 $p = 0,004$) та Ki-67 ($\chi^2 = 24,1$ df=4 $p < 0,001$). Найбільш значущим чинником ризику АМК у пацієток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія і міометрія визначена низька експресія PgR (ВШ 23,0 (1,3-420,4)).

5. В залежності від функціонального стану рецепторів ендометрія визначені сім варіантів фенотипів поєднаних гіперпластичних процесах матки: 1) низька експресія ER α , PgR та Ki-67; 2) помірна експресія ER α , низька

експресія PgR та Ki-67; 3) помірна експресія ER α та Ki-67, низька експресія PgR; 4) висока експресія ER α , низька експресія PgR та Ki-67; 5) висока експресія ER α , низька експресія PgR, помірна експресія Ki-67; 6) висока експресія ER α , помірна експресія PgR, низька експресія Ki-67; 7) висока експресія ER α та PgR, помірна експресія Ki-67. Встановлено наявність кореляційних зв'язків середньої сили між значеннями коефіцієнту атерогенності та експресією рецепторів естрогену ($r=0,51$) та білку Ki-67 ($r=0,59$), а також із жировою масою тіла ($r=0,62$ для ER α). Визначений сильний негативний кореляційний зв'язок ступеня експресії PgR з патологічними змінами ендометріально-міометрального з'єднання ($r=-0,71$), що дало змогу враховувати ці критерії у створенні диференційованого алгоритму обстеження та ведення пацієток з урахуванням клініко-морфологічних патогенетичних варіантів захворювання.

6. Диференційований підхід до лікування поєднаних гіперпроліферативних захворювань ендометрія та міометрія, ускладнених АМК, з урахуванням метаболічних розладів, рецепторного статусу ендометрія та стану ендометріально-міометрального з'єднання, сприяв нормалізації товщини ендометрія, ступеня експресії ER α та PgR, зменшенню експресії Ki-67 до 30 % у залозах та до 15 % у стромі, зниженню частоти персистенції АМК у вигляді «кровомазання» до у 6,7 % пацієток основної групи проти 30,0 % пацієток групи порівняння, пролікованих без урахування морфофункціонального фенотипу захворювання (ВШ 0,17, 95% ДІ 0,03-0,85, $p<0,04$), попередженню персистенції, рецидивів та прогресії ГЕ та не мав негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін, гормональний та психоемоційний статус, що свідчить про більшу ефективність запропонованих лікувальних підходів, які базуються на клініко-морфологічних патогенетичних варіантах захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнок з поєднаною гіперпроліферативною патологією ендометрія після гістероскопії з метою видалення патологічного ендометрія, хірургічного гемостазу, патоморфологічного дослідження доцільний аналіз експресії ER α , рецепторів до прогестерону PgR та ядерного білку Ki-67 у стромі та залозах ендометрія імуногістохімічним методом для визначення патогенетичного варіанту захворювання.

2. Для оцінки ризику малігнізації слід проводити гістологічне дослідження з мікроморфометрією та розрахунком критерію D-score за формулою: $D = 0.6229 + 0.0439 \times (\text{об'ємний \% строми}) - 3.9934 \times \text{Ln} (\text{SD найкоротшого діаметру ядра}) - 0.1592 \times (\text{щільність клітин залозистого епітелія})$. При значеннях показника менше 0 визначається високий ризик ускладнень ГПЕ, насамперед малігнізації, при значеннях більше 1 – низький ризик. При значеннях показника у діапазоні 0-1 ризик оцінюється як сумнівний щодо прогнозу.

3. Методи лікування у пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія, ускладненими аномальними матковими кровотечами, обираються в залежності від репродуктивних намірів, фенотипу рецепторного профілю ендометрія, залучення у патологічний процес ендометріально-міометріального з'єднання та стану ліпідно-вуглеводного обміну.

4. Пацієнткам з ГПМ та АМК при низькому ступені експресії PgR, ER α та білка Ki-67, перевагу слід надавати оперативному лікуванню, враховуючи ймовірну низьку відповідь на медикаментозну терапію (резекція ендометрія або гістеректомія, за показами). Пацієнткам з ГПМ без патології ЕМЗ, з високим ступенем PgR, ER α та білка Ki-67 доцільно призначати дидрогестерон в безперервному режимі як метаболічно нейтральний гестаген, що має мінімальний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін. При наявності

структурних змін ЕМЗ (супутній аденоміоз, міома матки) більш доцільним є використання внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) (52 мг, 24 мкг/добу).

5. Для контролю ефективності лікування слід виконувати пайпель-біопсію через 6 та, при необхідності, через 12 місяців, лабораторні та інструментальні дослідження. У разі відсутності ефекту від проведення комплексної терапії пацієнткам з поєднаними гіперпроліферативними захворюваннями ендометрія та міометрія, ускладненими АМК, показано хірургічне лікування, особливо у пременопаузальному віці. Додатковим аргументом на користь оперативного лікування є морфофункціональні зміни ендометріально-міометріального з'єднання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Habiba M, Brosens I, Zannoni GF, Benagiano G. Uncommon Mixed Endometrial-Myometrial Benign Tumors of the Reproductive Tract: Literature Review. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(6):521-547. doi: 10.1159/000499019.
2. Запорожченко МБ, Сидоренко АВ, Волянська АГ. Клініко-морфологічні особливості аденоміозу, поєданого з лейоміомою матки, у жінок репродуктивного віку. *Одеський медичний журнал.* 2019;1(169):29-34.
3. Рожковська НМ, Железов ДМ, Коссей ТВ. Репродуктивна функція у жінок, хворих на міому матки та ендометріоз. *Одеський медичний журнал.* 2018;2:5–7.
4. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med.* 2023 Jul 21;12(14):4828. doi: 10.3390/jcm12144828.
5. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування. Частина 2. Лікування гіперпластичних процесів ендометрія. *Медикс. Антиейджинг.* 2012;6:4-11.
6. Vilos GA, Jasser R, Vilos AG, Oraif A, Abduljabar H, Abu-Rafea B, et al. Histopathology and Clinical Outcomes of 151 Women with Postmenopausal Bleeding Treated with Resectoscopic Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Mar-Apr;27(3):763-773. doi: 10.1016/j.jmig.2019.06.004.
7. Uimari O, Subramaniam KS, Vollenhoven B, Tapmeier TT. Uterine Fibroids (Leiomyomata) and Heavy Menstrual Bleeding. *Front Reprod Health.* 2022 Mar 4;4:818243. doi: 10.3389/frph.2022.818243.
8. Abnormal uterine bleeding. 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/257007-overview>.

9. Ситнік ПО. Аномальна маткова кровотеча: сучасний аналіз етіопатогенезу, діагностики та лікування. Український медичний часопис. 2021;4(149):1-5.
10. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, Dolmans MM, Chapron C. Uterine disorders and iron deficiency anemia. *Fertil Steril*. 2022 Oct;118(4):615-624. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.011.
11. Анчева ІА. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження. Вісник проблем біології і медицини. 2013;3(2): 112-114. Режим доступу: [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_3\(2\)_24](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2013_3(2)_24).
12. Яроцький МЄ, Дем'яненко ЛВ, Дорога ОП. Особливості перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016;3:65-75.
13. Ates S, Aydın S, Ozcan P. Cardiometabolic profiles in women with adenomyosis. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Oct;42(7):3080-3085. doi: 10.1080/01443615.2022.2099256.
14. Song W, Zhang Z, Jiang Y, Cao Y, Zhang B, Wang Y, et al. Integrative metabolomic profiling reveals aberrations in myometrium associated with adenomyosis: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Mar 9;20(1):49. doi: 10.1186/s12958-022-00914-5.
15. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society

of Polish Surgeons. Arch Med Sci. 2022 Aug 30;18(5):1133-1156. doi: 10.5114/aoms/152921.

16. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості гормонального гомеостазу у безплідних жінок з неатиповою гіперплазією ендометрія в залежності від маси тіла. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;2 (48):56-64.

17. Marichereda VG, Vykova NA, Bubnov VV, Manasova GS, Moskalenko TY, Volyanska AG, et al. The analysis of methylation of DNA promoter of SFRP2 gene in patients with hyperplastic processes of the endometrium. Experimental Oncology. 2018;40(2):109–113.

18. Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. BJOG. 2017 Feb;124(3):404-411. doi: 10.1111/1471-0528.14385.

19. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton P, Seitz C, Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2022;271:158-171.

20. Lai ZZ, Ruan LY, Wang Y, Yang HL, Shi JW, Wu JN, et al. Changes in subsets of immunocytes in endometrial hyperplasia. Am J Reprod Immunol. 2020 Oct;84(4):e13295. doi: 10.1111/aji.13295.

21. Shapoval Y. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometry of the uterus and breast glands. ScienceRise: Medical Science. 2022;3(48):21–26. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.257621>.

22. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. Fertil Steril. 2023 May;119(5):746-750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.

23. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги

"Аномальні маткові кровотечі". МОЗУ. 2016 Квіт:38.
https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_353_ykpmd_amk.pdf.

24. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 May;18(5):290-308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4.

25. 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 Dec;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.

26. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.

27. 2021 exceptional surveillance of heavy menstrual bleeding: assessment and management (NICE guideline NG88) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24.

28. Harada T, Taniguchi F, Guo SW, Choi YM, Biberoglu KO, Tsai SS, et al. The Asian Society of Endometriosis and Adenomyosis guidelines for managing adenomyosis. *Reprod Med Biol*. 2023 Sep 10;22(1):e12535. doi: 10.1002/rmb2.12535.

29. Munro MG, Critchley H, Fraser IS. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. *BJOG*. 2017 Jan;124(2):185-189. doi: 10.1111/1471-0528.14431.

30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National heavy menstrual bleeding audit final Report (Ch. 1). 2014.
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/research--audit/national_hmb_audit_final_report_july_2014.pdf.

31. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2009;4:179–189. doi: 10.1586/17474108.4.2.179.

32. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract*. 2004 May;54(502):359-63.

33. Lancaster D, Kopp Kallner H, Hale G, Wood B, Ashcroft L, Driscoll H. Development of a brief menstrual quality of life measure for women with heavy menstrual bleeding. *BMC Womens Health*. 2023 Mar 14;23(1):105. doi: 10.1186/s12905-023-02235-0.

34. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding (Ch. 3). 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/full-guideline-pdf-4782291810>.

35. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2011 Apr;15(19):iii-xvi, 1-252. doi: 10.3310/hta15190. 2

36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National heavy menstrual bleeding audit: final report (Executive Summary). 2014. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/research--audit/national_hmb_audit_final_report_july_2014.pdf.

37. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf;jsessionid=9D31A00D99F33BC96D3367FCA3D5F784?sequence=1.

38. Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and

utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007 May-Jun;10(3):183-94. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x.

39. Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, Stuart JJ, Manson JE, Missmer SA, et al. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of premature mortality: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 Sep 30;371:m3464. doi: 10.1136/bmj.m3464.

40. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 May;18(5):290-308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4.

41. Chodankar R, Critchley HOD. Biomarkers in abnormal uterine bleeding. *Biol Reprod*. 2019 Dec 24;101(6):1155-1166. doi: 10.1093/biolre/iory231.

42. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. *Semin Reprod Med*. 2017 Mar;35(2):181-189. doi: 10.1055/s-0037-1599090.

43. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022 Dec 1;140(6):1061-1075. doi: 10.1097/AOG.0000000000004989.

44. MKX 10 <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/N00-N99/N80-N98/N85-N99/N85.00#:~:text=Endometrial%20hyperplasia%2C%20unspecified,-2016%202017%202018&text=Billable%2FSpecific%20Code-,N85.,a%20diagnosis%20for%20reimbursement%20purposes.>

45. MKX-11 <https://icd.who.int/icd11refguide/en/index.html#1.1.0Part1purposeandmultipleusesofICD>

46. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(31):e11457. doi: 10.1097/MD.00000000000011457.

47. 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 Apr;40:89-104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005.

48. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Apr 28;15(4):e0232231. doi: 10.1371/journal.pone.0232231.

49. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mascolo M, Guida M, Mollo A, et al. Congruence Between 1994 WHO Classification of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Intraepithelial Neoplasia System. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jan 1;153(1):40-48. doi: 10.1093/ajcp/aqz132.

50. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 392. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Dec;41(12):1789-1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Oct;42(10):1287.

51. Гладчук ИЗ, Дощечкин ВВ. Субфертильність: філософія і методологія проблеми. частина II. Репродуктивна ендокринологія. 2018;4:8-15.

52. 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.

53. Zaporozhan VM, Fetesku SA, Marichereda VG. Analysis of the functional state of dendritic cells CD56+, CD83 +, CD1A+ and markers of apoptosis BCL2, CVC in hyperplasia of endometrium. *Journal of Health Sciences.* 2014;4(8):131-138.

54. Ahmad A, Kumar M, Bhoi NR, Badruddeen, Akhtar J, Khan MI, et al. Diagnosis and management of uterine fibroids: current trends and future strategies.

J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2023 Mar 30;34(3):291-310. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0219.

55. Железов ДМ, Салех ОС. Вплив методу лікування міоми матки на перебіг вагітності. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2019;1:123-128.

56. Железов ДМ, Косей ТВ. Прогнозування росту міоми матки у прегравідарному періоді. Одеський медичний журнал. 2017;1:41-45.

57. Don EE, Middelkoop MA, Hehenkamp WJK, Mijatovic V, Griffioen AW, Huirne JAF. Endometrial Angiogenesis of Abnormal Uterine Bleeding and Infertility in Patients with Uterine Fibroids-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023 Apr 10;24(8):7011. doi: 10.3390/ijms24087011.

58. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. Nat Rev Endocrinol. 2022 May;18(5):290-308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4.

59. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Метаболічний синдром у пацієнок з сукупною патологією ендо- і міометрія. Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики; 2019 Груд. 12-13; 2019, с.30.

60. Lee S, Stewart EA. New treatment options for nonsurgical management of uterine fibroids. Curr Opin Obstet Gynecol. 2023 Aug 1;35(4):288-293. doi: 10.1097/GCO.0000000000000880.

61. Ломакіна ІС, Мороз НВ. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2023;2(183):37-41.

62. Таранова ІС, Вододюк ОВ, Лукьянчук ОВ. Патоморфоз лейомиом под воздействием прогестинів. Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 Травня 26–28; Київ. Укр радіол журн; 2016; Спец. вип. 1:17.

63. Kolterud Å, Välimäki N, Kuisma H, Patomo J, Ilves ST, Mäkinen N, et al. Molecular subclass of uterine fibroids predicts tumor shrinkage in response to

ulipristal acetate. *Hum Mol Genet.* 2023 Mar 20;32(7):1063-1071. doi: 10.1093/hmg/ddac217.

64. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.–практ. конф. з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2019 Жовтня 3-4; Київ; 2019:9-10.

65. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrait S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms and Potential Therapeutics. *Cells.* 2023 Apr 9;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117.

66. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med.* 2022 Jul 13;11(14):4057. doi: 10.3390/jcm11144057.

67. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med.* 2023 Jul 21;12(14):4828. doi: 10.3390/jcm12144828.

68. Rizvi G, Pandey H, Pant H, Chufal SS, Pant P. Histopathological correlation of adenomyosis and leiomyoma in hysterectomy specimens as the cause of abnormal uterine bleeding in women in different age groups in the Kumaon region: A retrospective study. *J Midlife Health.* 2013 Jan;4(1):27-30. doi: 10.4103/0976-7800.109631.

69. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024.

70. Krentel H, De Wilde RL. Prevalence of adenomyosis in women undergoing hysterectomy for abnormal uterine bleeding, pelvic pain or uterine

prolapse - A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 May 23;78:103809. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103809.

71. Гладчук ІЗ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС, Шпак ІВ, Железов ДМ. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрія та міометрія. *Репродуктивна ендокринологія*. 2023;1(67):74-78.

72. Kossaï M, Penault-Llorca F. Role of Hormones in Common Benign Uterine Lesions: Endometrial Polyps, Leiomyomas, and Adenomyosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:37-58. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_3.

73. Kınay T, Öztürk Başarır Z, Fırtına Tuncer S, Akpınar F, Kayıkçıoğlu F, Koç S. Prevalence of endometrial polyps coexisting with uterine fibroids and associated factors. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;13(1):31-36. doi: 10.4274/tjod.36043.

74. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jul;34:13-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.

75. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ, Манасова ГС, Кухар НМ. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії. *Здоровье женщины*. 2015;9(105):78-82.

76. Nikitina IM, Horban NY, Mykytyn KV, Kondratiuk KO, Smiian SA, Kalashnyk NV, et al. The state of reproductive health of women with hyperproliferative pathology of the endometrium. *Wiad Lek*. 2021;74(9 cz 1):2076-2081.

77. Vereshchahina TV, Boychuk AV, Yakymchuk YB, Nikitina IM, Datsko TV. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz 1):388-394.

78. Полякова ЕН, Луценко НС, Гайдай НВ. Диагностика гиперплазии эндометрия в рутинной гинекологической практике. *Запорожский медицинский журнал*. 2019;21(1;112): 95-99.

79. Machado-Lopez A, Simón C, Mas A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 6;22(16):8483. doi: 10.3390/ijms22168483.
80. Levy G, Hill MJ, Plowden TC, Catherino WH, Armstrong AY. Biomarkers in uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2013 Mar 15;99(4):1146-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.048.
81. Agnew HJ, Kitson SJ, Crosbie EJ. Gynecological malignancies and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023 Jun;88:102337. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102337.
82. Bjune JI, Strømmland PP, Jersin RÅ, Mellgren G, Dankel SN. Metabolic and Epigenetic Regulation by Estrogen in Adipocytes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 22;13:828780. doi: 10.3389/fendo.2022.828780.
83. Коваленко ЄП. Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до лікування жінок з гіперплазією ендометрія [автореферат дис. . канд. мед. наук: 14.01.01 - акушерство та гінекологія]. К.: ДУ "Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України"; 2012. 20 с.
84. Mallinger WD, Quick CM. Benign and Premalignant Lesions of the Endometrium. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):315-328. doi: 10.1016/j.path.2019.01.003.
85. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003 Sep;86(3-5):225-30. doi: 10.1016/s0960-0760(03)00360-1.
86. Чумак ЗВ. Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в перименопаузальному періоді [дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01]; наук. консультант МВ Шаповал. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т.; 2021. 402 с.
87. Kibanov MV, Makhmudova GM, Gokhberg YA. In search for an ideal marker of endometrial receptivity: from histology to comprehensive molecular genetics-based approaches. *Alm Clin Med.* 2019;47:12–25.

88. Yen CF, Huang SJ, Lee CL, Wang HS, Liao SK. Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment. *Reprod Sci.* 2017 Oct;24(10):1346-1361. doi: 10.1177/1933719117691141.
89. Jerzak KJ, Duska L, MacKay HJ. Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks. *Gynecol Oncol.* 2019 Apr;153(1):175-183. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.12.018.
90. Pinkerton JV, Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric.* 2019 Apr;22(2):140-147. doi: 10.1080/13697137.2019.1568403.
91. Zuo L-Y, Liu F-F, Tian L, Wang J-L. Prognosis of direct pregnancy in untreated atypical endometrial hyperplasia: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(5):1985-1988. doi: 10.26355/eurrev_202303_31563.
92. Полякова ЕН, Луценко НС, Гайдай НВ. Диагностика гиперплазии эндометрия в рутинной гинекологической практике. *Запорожский медицинский журнал.* 2019;21(1;112):95-99.
93. Vetter MH, Smith B, Benedict J, Hade EM, Bixel K, Copeland LJ, et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jan;222(1):60.e1-60.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.002.
94. Kido A, Nakamoto Y, Nishizawa S, Yamamoto A, Fujimoto K, Okada H, et al. Physiological uptake of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in uterine endometrium and myometrium: correlation with uterine motility evaluated by cine magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2009 May;50(4):455-61. doi: 10.1080/02841850902839692.
95. Habiba M, Pluchino N, Petignat P, Bianchi P, Brosens IA, Benagiano G. Adenomyosis and Endometrial Cancer: Literature Review. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):313-328. doi: 10.1159/000487320.

96. Jeong JY, Hwang SO, Lee B, Kim K, Kim YB, Park SH, et al. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12):e0243064. doi: 10.1371/journal.pone.0243064.
97. Harrison RF, He W, Fu S, Zhao H, Sun CC, Suidan RS, et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):474.e1-474.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.029.
98. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert A, Lum A, et al. Oncogenic mutations in histologically normal endometrium: the new normal? *J Pathol*. 2019 Oct;249(2):173-181. doi: 10.1002/path.5314.
99. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*. 2020 May 13:1-19. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548.
100. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, Sorokina A, Yermachenko A, Dvornyk V, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933.
101. Goad J, Ko YA, Kumar M, Jamaluddin MFB, Tanwar PS. Oestrogen fuels the growth of endometrial hyperplastic lesions initiated by overactive Wnt/ β -catenin signalling. *Carcinogenesis*. 2018 Sep 21;39(9):1105-1116. doi: 10.1093/carcin/bgy079.
102. Wang Y, van der Zee M, Fodde R, Blok LJ. Wnt/B-catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer. *Oncotarget*. 2010 Nov;1(7):674-84. doi: 10.18632/oncotarget.101007.
103. Najafi SMA. The canonical wnt signaling (wnt/ β -catenin pathway): a potential target for cancer prevention and therapy. *Iranian Biomedical Journal*. 2020;24(5):264-275.

104. Chen JJ, Xiao ZJ, Meng X, Wang Y, Yu MK, Huang WQ, et al. MRP4 sustains Wnt/ β -catenin signaling for pregnancy, endometriosis and endometrial cancer. *Theranostics*. 2019 Jul 9;9(17):5049-5064. doi: 10.7150/thno.32097.

105. Shi L, Xue X, Tian H, Ye H, Wang H, Wang R, et al. WEE1 promotes endometriosis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Oct 22;19(1):161. doi: 10.1186/s12958-021-00844-8.

106. Чепец АВ. Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії прогностичних маркерів у неметастатичній і метастатичній інвазивній ендометріоїдній аденокарциномі тіла матки. *Запоріжський медичний журнал*. 2016;5(98):58-63.

107. Tulac S, Nayak NR, Kao LC, Van Waes M, Huang J, Lobo S, et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3860-6. doi: 10.1210/jc.2003-030494.

108. Van der Horst PH, Wang Y, van der Zee M, Burger CW, Blok LJ. Interaction between sex hormones and WNT/ β -catenin signal transduction in endometrial physiology and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jul 25;358(2):176-84. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.010.

109. Villacorte M, Suzuki K, Hirasawa A, Ohkawa Y, Suyama M, Maruyama T, et al. β -Catenin signaling regulates Foxa2 expression during endometrial hyperplasia formation. *Oncogene*. 2013 Jul 18;32(29):3477-82. doi: 10.1038/onc.2012.376.

110. Farah O, Biechele S, Rossant J, Dufort D. Regulation of porcupine-dependent Wnt signaling is essential for uterine development and function. *Reproduction*. 2018 Jan;155(1):93-102. doi: 10.1530/REP-17-0436.

111. Садигов ЮМ. Клинические особенности различных форм гиперпластических процессов эндометрия. *Здоровье женщины*. 2017;10(126):112.

112. Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2015 Mar-Apr;21(2):155-73. doi: 10.1093/humupd/dmu056.

113. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Clinical guideline: problematic bleeding with hormonal contraception (July 2015). 2015. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceuguidanceproblematicbleedinghormonalcontraception/>.

114. Chodankar R, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding (including PALM COEIN classification). *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019;29:98–104. doi: 10.1016/j.ogrm.2019.01.009.

115. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gaffield ML, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 21;(10):CD003449. doi: 10.1002/14651858.CD003449.pub5.

116. 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 Dec;143(3):393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.

117. Kowalik MK, Rekawiecki R, Kotwica J. The putative roles of nuclear and membrane-bound progesterone receptors in the female reproductive tract. *Reprod Biol*. 2013 Dec;13(4):279-89. doi: 10.1016/j.repbio.2013.09.001.

118. Young SL, Lessey BA. Progesterone function in human endometrium: clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2010 Jan;28(1):5-16. doi: 10.1055/s-0029-1242988.

119. Wagenfeld A, Saunders PT, Whitaker L, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Expert*

Opin Ther Targets. 2016 Sep;20(9):1045-54. doi: 10.1080/14728222.2016.1180368.

120. Critchley HOD, Chodankar RR. 90 YEARS OF PROGESTERONE: Selective progesterone receptor modulators in gynaecological therapies. *J Mol Endocrinol*. 2020 Jul;65(1):T15-T33. doi: 10.1530/JME-19-0238.

121. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Nov;31(6):556-69. doi: 10.1097/PGP.0b013e318251035b.

122. Chodankar RR, Murray A, Nicol M, Whitaker LHR, Williams ARW, Critchley HOD. The endometrial response to modulation of ligand-progesterone receptor pathways is reversible. *Fertil Steril*. 2021 Sep;116(3):882-895. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.008.

123. Gibson DA, Saunders PT. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Jan 30;348(2):361-72. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.026.

124. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, et al. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1370-8. doi: 10.1210/jcem.86.3.7317. 313

125. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology*. 1997 Nov;138(11):4613-21. doi: 10.1210/endo.138.11.5496.

126. Pettersson K, Gustafsson JA. Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:165-92. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.165.

127. Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *J Mol Endocrinol*. 2016 Feb;56(2):R55-71. doi: 10.1530/JME-15-0254.

128. Critchley HO, Saunders PT. Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. *Reprod Sci*. 2009 Feb;16(2):191-9. doi: 10.1177/1933719108331121.

129. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 22;19(10):3276. doi: 10.3390/ijms19103276.

130. Agarwal N, Chopra S. Mirena: Just a contraceptive device? or A modality with diverse clinical applications! *J Family Med Prim Care*. 2022 Sep;11(9):5031-5037. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_2545_20.

131. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):623-632. doi: 10.1111/aogs.13156. PMID: 28423456.

132. Mehasseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2228-35, 2235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.051.

133. Whitaker LH, Murray AA, Matthews R, Shaw G, Williams AR, Saunders PT, et al. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):531-543. doi: 10.1093/humrep/dew359.

134. Lazim N, Elias MH, Sutaji Z, Abdul Karim AK, Abu MA, Ugusman A, et al. Expression of *HOXA10* Gene in Women with Endometriosis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 17;24(16):12869. doi: 10.3390/ijms241612869.

135. Ali M, Ciebiera M, Vafaei S, Alkhrait S, Chen HY, Chiang YF, et al. Progesterone Signaling and Uterine Fibroid Pathogenesis; Molecular Mechanisms

and Potential Therapeutics. *Cells*. 2023 Apr 9;12(8):1117. doi: 10.3390/cells12081117.

136. Круть ЮА, Земляна НА. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Запоріжський медичний журнал*. 2020;22(2(119)):181-185.

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

138. Paul EN, Burns GW, Carpenter TJ, Grey JA, Fazleabas AT, Teixeira JM. Transcriptome Analyses of Myometrium from Fibroid Patients Reveals Phenotypic Differences Compared to Non-Diseased Myometrium. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 31;22(7):3618. doi: 10.3390/ijms22073618.

139. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019 Mar 13;8:F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.

140. Li L, Yue P, Song Q, Yen TT, Asaka S, Wang TL, et al. Genome-wide mutation analysis in precancerous lesions of endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2021 Jan;253(1):119-128. doi: 10.1002/path.5566.

141. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Nov;69:62-73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004.

142. El Sabeh M, Borahay MA. The Future of Uterine Fibroid Management: a More Preventive and Personalized Paradigm. *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3285-3288. doi: 10.1007/s43032-021-00618-y.

143. Salama A, Arafa M, ElZahaf E, Shebl AM, Awad AAE, Ashamallah SA, et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2019 May;53(3):164-172. doi: 10.4132/jptm.2019.02.12.

144. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000 Mar;182(3):311-22. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.

145. Придко ОС, Рішко МФ, Русин АВ. Значення експресії Ki-67 для прогнозування місцево-розповсюдженого гормонзалежного раку молочної залози. *Онкологія.* 2022;24:1-5. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-24-2-2022-g.10608.

146. Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta.* 2019 Apr;491:39-45. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.011.

147. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018 Jun;127(2):175-186. doi: 10.1007/s00412-018-0659-8.

148. Sobecki M, Mrouj K, Colinge J, Gerbe F, Jay P, Krasinska L, et al. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer Res.* 2017 May 15;77(10):2722-2734. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0707.

149. Tatarchuk TF, Butina LI. Prognostication, prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system. *Здоровье женщины.* 2017;10(126):115.

150. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Sep;98(9):1086-1099. doi: 10.1111/aogs.13587.

151. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol.* 2019 Mar;58(3):342-352. doi: 10.1080/0284186X.2018.1540886.

152. Tohma YA, Zeyneloglu HB, Aslan OD, Haberal AN, Onalan G, Ayhan A. Prevalence of endometrial cancer or atypical hyperplasia diagnosed incidentally

in infertility clinic. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Nov;219(5):503-505. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.008.

153. Tian Y, Liu Y, Wang G, Lv Y, Zhang J, Bai X, et al. Endometrial hyperplasia in infertile women undergoing IVF/ICSI: A retrospective cross-sectional study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Nov;49(9):101780. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101780.

154. Sattanakho P, Kleebkaow P, Sangkomkumhang U, Booranabunyat S, Buppasiri P. Rate of Significant Endometrial Pathology in Women at Low Risk for Endometrial Hyperplasia or Cancer Presenting with Abnormal Uterine Bleeding. *Pragmat Obs Res*. 2020 Feb 11;11:13-18. doi: 10.2147/POR.S240930.

155. Івах ВІ, Донська ЮВ, Сімонова НВ, Медведєв МВ. Якість життя у жінок з поєднаними гіперпроліферативними процесами жіночої репродуктивної системи. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(2-1):187-189.

156. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update*. 2021 Apr 21;27(3):584-618. doi: 10.1093/humupd/dmaa051.

157. Jiang NX, Li XL. The Disorders of Endometrial Receptivity in PCOS and Its Mechanisms. *Reprod Sci*. 2022 Sep;29(9):2465-2476. doi: 10.1007/s43032-021-00629-9.

158. Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, et al. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, *In Vivo* and the Impact of Metformin *In Vitro*. *Int J Biol Sci*. 2019 Jan 24;15(3):714-725. doi: 10.7150/ijbs.31425.

159. Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Feb;197:147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008.

160. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, et al. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May;299(5):1233-1242. doi: 10.1007/s00404-019-05103-1.

161. 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 Apr-Jun;10(2):75-80. doi: 10.4103/jmh.JMH_109_18.

162. Xie B, Qian C, Yang B, Ning C, Yao X, Du Y, et al. Risk Factors for Unsuccessful Office-Based Endometrial Biopsy: A Comparative Study of Office-Based Endometrial Biopsy (Pipelle) and Diagnostic Dilatation and Curettage. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 May-Jun;25(4):724-729. doi: 10.1016/j.jmig.2017.11.018.

163. 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 Oct 15;89(8):1765-72.

164. Pathare ADS, Hinduja I, Mahadik RC. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients. *Mol Biol Rep*. 2022 Feb;49(2):1519-1528. doi: 10.1007/s11033-021-06976-9.

165. Elkafas H, Wall M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 16;12:1059825. doi: 10.3389/fcimb.2022.1059825.

166. Zhang M, Bazot M, Tsatoumas M, Munro MG, Reinhold C. MRI of Adenomyosis: Where Are We Today? *Can Assoc Radiol J*. 2023 Feb;74(1):58-68. doi: 10.1177/08465371221114197.

167. Köbel M, Kang EY. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Jan;40(1):32-40. doi: 10.1097/PGP.0000000000000725.

168. Liew PL, Huang RL, Wu TI, Liao CC, Chen CW, Su PH, et al. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin Epigenetics*. 2019 Nov 28;11(1):170. doi: 10.1186/s13148-019-0765-3.

169. Mukherjee N, Sharma R, Modi D. Immune alterations in recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2023 Feb;89(2):e13563. doi: 10.1111/aji.13563.

170. Рожковська НМ, Желєзов ДМ, Ситнікова ВО. Диференційовані підходи до органозберігаючого лікування гіперпластичних процесів ендометрія. *Здоров'є жінки*. 2009;7:98-101.

171. Запорожан ВМ, Марічереда ВГ, Фетеску СА. Функціональний стан антигенпрезентуючих клітин при гіперпластичних процесах ендометрія. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011;14(3, ч.1 (55)):98-99.

172. Liew PL, Huang RL, Wu TI, Liao CC, Chen CW, Su PH, et al. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. *Clin Epigenetics*. 2019 Nov 28;11(1):170. doi: 10.1186/s13148-019-0765-3.

173. Круть ЮА, Земляна НА. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Запорізький медичний журнал*. 2020;22(2(119)):181-185.

174. Корниенко СМ. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017;2:28-31.

175. Дорошенко ВЭ. Апоптоз в эндометрии у бесплодных женщин с комплексной неатипической гиперплазией (КНГЭ) в период окна имплантации. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012;15(2 ч.1 (58)):103-105.

176. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.

177. De Silva PM, Gallos ID. Predicting risk of relapse in endometrial hyperplasia. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):944. doi: 10.1111/1471-0528.15671.

178. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up. *Hum Reprod*. 2013 May;28(5):1231-6. doi: 10.1093/humrep/det049.

179. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton PM, Seitz C, Schulze-Rath R. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Apr;271:158-171. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.015.

180. Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Кравченко ЮВ, Ганущак АВ, Забудський ОВ, Каленська ОВ. Обґрунтування етапного лікування хворих з гіперплазією ендометрія з застосуванням імуногістохімічних технологій. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2(44):35-42.

181. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2019 Apr 1;99(7):435-443.

182. Фетеску СА. Роль дендритних клітин у регуляції тканинного проліферативного потенціалу при гіперпластичних процесах ендометрія. *Одеський медичний журнал*. 2015;3:46-50.

183. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2022 Nov 2;28(6):858-889. doi: 10.1093/humupd/dmac026.

184. Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol*. 2020 Feb 10;18(1):34. doi: 10.1186/s12957-020-1811-5.

185. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, Padilla AI, Chacón E, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2018 Nov;46(9):565-570. doi: 10.1002/jcu.22631.

186. Su Q, Sun Z, Lv G. Contrast enhanced ultrasound in diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 Aug 30;64(11):88-91.

187. Носенко ОН, Москаленко ТЯ, Косюга ОМ. Активність природних кілерних клітин в еутопічному ендометрії при аденоміозі у жінок з різними імплантаційними характеристиками. *Здоровье женщины*. 2016;5:117-119. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_5_24.

188. Турок ИВ, Улезко ЕА. Оценка ультразвуковых маркеров рецептивности эндометрия с целью прогнозирования имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2020;10(1):83-92.

189. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, Lemens MA, Podratz KC, Hopkins MR, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):549.e1-549.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.032.

190. Nazim F, Hayat Z, Hannan A, Ikram U, Nazim K. Role of transvaginal ultrasound in identifying endometrial hyperplasia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2013 Jan-Jun;25(1-2):100-2.

191. Dueholm M, Hjorth IMD, Dahl K, Pedersen LK, Ørtoft G. Identification of endometrial cancers and atypical hyperplasia: Development and

validation of a simplified system for ultrasound scoring of endometrial pattern. *Maturitas*. 2019 May;123:15-24. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.01.017.

192. Emoto M, Tamura R, Shirota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):700-6. doi: 10.1002/cncr.10208.

193. Tamura-Sadamori R, Emoto M, Naganuma Y, Hachisuga T, Kawarabayashi T. The sonohysterographic difference in submucosal uterine fibroids and endometrial polyps treated by hysteroscopic surgery. *J Ultrasound Med*. 2007 Jul;26(7):941-6;quiz 947-8. doi: 10.7863/jum.2007.26.7.941.

194. Aleem F, Predanic M, Calame R, Moukhtar M, Pennisi J. Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of the endometrium: a possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures. *J Ultrasound Med*. 1995 Feb;14(2):139-45; quiz 147-8. doi: 10.7863/jum.1995.14.2.139.

195. Абдуллаев РЯ, Сенчук АЯ, Тамм ТИ, Доленко ОВ, Щербаков АЮ. Сравнительная оценка информативности ультразвукового и лабораторного исследования в диагностике функционального состояния яичников и эндометрия. *Український радіологічний журнал*. 2011;19(1):42-47.

196. Runner G. Practical Utility of Color Doppler Sonography in the Evaluation of Endometrial Pathology. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2014;30(6): 281-287.

197. Ko Y, Chung J, Lee SR, Kim SH, Chae H, Kang BM. Thick "Swiss Cheese" Appearance of Uterine Endometrium in Postmenopausal Women with Different Gynecologic Conditions. *J Menopausal Med*. 2019 Dec;25(3):158-163. doi: 10.6118/jmm.19015.

198. Наказ МОЗУ від 31.12.2004 N 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»
https://zakononline.com.ua/documents/show/38238__678272#:~:text=Наказ%20

[№%20676%20Від%2031.12,2021%20%7C%20ZakonOnline%20-%20Право%20знати!&text=\(%20va676282-04%20\)%3A.](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text)

199. Наказ МОЗУ від 13.04.2016 № 353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах»
[https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text.](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0353282-16#Text)

200. Наказ МОЗУ від 05.05.2021 № 869 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія"» [https://zakononline.com.ua/documents/show/497773_676562.](https://zakononline.com.ua/documents/show/497773_676562)

201. Стандарти медичної допомоги «Лейоміома матки». МОЗУ, 2023 Січ:18. [https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0147282-23#n10.](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0147282-23#n10)

202. Management of Endometrial Hyperplasia (Green-top Guideline No. 67). RCOG/BSGE Joint Guideline. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2016 Fe:30.
[https://www.rcog.org.uk/media/knmjbj5c/gtg_67_endometrial_ hyperplasia.pdf.](https://www.rcog.org.uk/media/knmjbj5c/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf)
269

203. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. BMC Womens Health. 2020 Feb 10;20(1):24. doi: 10.1186/s12905-020-0887-y.

204. Mansfield PK, Voda A, Allison G. Validating a pencil-and-paper measure of perimenopausal menstrual blood loss. Womens Health Issues. 2004 Nov-Dec;14(6):242-7. doi: 10.1016/j.whi.2004.07.005.

205. Грищенко ВІ, Щербина МО, Венцківський БМ, Камінський ВВ, Маркін ЛБ, Потапова ЛВ, та ін. Акушерство і гінекологія: у 2 книгах. Книга 2. Гінекологія: підручник - 3-є видання. Київ: Медицина; 2020. 376 с.

206. Mill-Ferreya E, Cameno-Carrillo V, Saúl-Gordo H, Camí-Lavado MC. Estimación del porcentaje de grasa corporal en función del índice de masa

corporal y perímetro abdominal: fórmula Palafolls [Estimation of the percentage of body fat based on the body mass index and the abdominal circumference: Palafolls Formula]. *Semergen*. 2019 Mar;45(2):101-108. doi: 10.1016/j.semerg.2018.04.007.

207. Pandey D, Kummarapurugu SV, Jain G, Kyalakond K, Pai P, Sayyad M, et al. A Noninvasive Screening Tool for Abnormal Uterine Bleeding: An Attempt to Reduce Numbers of Endometrial Biopsies. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;14(1):4-10.

208. Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jan;35(1):103-12. doi: 10.1002/uog.7487.

209. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jul;60(1):118-131. doi: 10.1002/uog.24786.

210. Pandey D, Kummarapurugu S, Jain G, Kyalakond K, Pai K, Sayyad M, et al. Noninvasive Screening Tool for Abnormal Uterine Bleeding: An Attempt to Reduce Numbers of Endometrial Biopsies. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;14(1):4-10.

211. Jach R, Mazurec M, Trzeszcz M, Bartosinska-Dyc A, Galarowicz B, Kedzia W, et al. COLPOSCOPY 2020 - COLPOSCOPY PROTOCOLS: A Summary of the Clinical Experts Consensus Guidelines of the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology and the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians. *Ginekol Pol*. 2020;91(6):362371. doi: 10.5603/GP.2020.0075.

212. Guidelines for Histopathological Evaluation. May 16 2008. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/40581116.pdf>.

213. Зупанец ИА, редактор. Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования - 3-е изд., перераб. и доп. Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы; 2005. 200 с.

214. BA400 - End User Quick Guide. 2023.
<https://www.biosystems.es/download/cursos/BA400%20-%20End%20User%20Quick%20Guide%20v2.0.pdf>.

215. T05010.014-Sysmex-CA-600-Series-Analyzer-Quick-Reference-Guide. 2023. https://nacce.siemens-info.com/wp-content/uploads/2021/07/T05010.014-Sysmex-CA-600-Series-Analyzer-Quick-Reference-Guide_eff-date-03-14-22.pdf.

216. Cobas e411 analyzer. 2023.
<https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-e-411-ins-502.html>.

217. Kaiyrlykyzy A, Linkov F, Foster F, Bapayeva G, Ukybassova T, Aimagambetova G, et al. Pipelle endometrial biopsy for abnormal uterine bleeding: do patient's pain and anxiety really impact on sampling success rate? BMC Women's Health. 2021;21:393. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01526-8>.

218. Kurek A, Kłosowicz E, Sofińska K, Jach R, Barbasz J. Methods for Studying Endometrial Pathology and the Potential of Atomic Force Microscopy in the Research of Endometrium. Cells. 2021 Jan 22;10(2):219. doi: 10.3390/cells10020219.

219. Immunohistochemistry protocols. 2022.
<https://www.niehs.nih.gov/research/resources/protocols/protocols-immuno/index.cfm>.

220. Запорожан ВМ, Аряев МЛ. Біоетика та біобезпека: Підручник. Київ: Здоров'я; 2013. 456 с.

221. The Linde's Operative Surgery. LWW; 2019. 848 с.

222. Шифман ЕМ, Филиппович ГВ. Неврологические, травматические и септические осложнения нейроаксиальных методов обезболивания.

Отдельные главы из монографии "Спинномозговая анестезия в акушерстве". Медицина неотложных состояний. 2018;4:55–63.

223. Таранова ІС. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія та міометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Одеський медичний журнал. 2019;1(171):69-73.

224. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 Квіт 2023 р., м. Одеса). 2023;2(99):220.

225. Santiago WS, Silva JBD, Pereira RM, Mascarenhas CDC. Abnormal uterine bleeding: hysterectomy versus resection. Rev Assoc Med Bras. 2020 Dec;66(12):1731-1735. doi: 10.1590/1806-9282.66.12.1731.

226. Meyerholz DK, Beck AP. Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research. Laboratory Investigation. 2018;98(7):844-855. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0057-0>.

227. Корнацька АГ, Колесніченко ІС, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Особливості анатомофункціонального стану органів малого таза та генеративної функції у жінок з лейоміомою матки. Здоров'є жінчини. 2014;10(96):134–136.

228. Moore L, Leongamornlert D, Coorens THH, Sanders MA, Ellis P, Dentro SC, et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. Nature. 2020 Apr;580(7805):640-646. doi: 10.1038/s41586-020-2214-z.

229. Чехун В. Эпигенетика рака. Онкология. 2008;10(3):301-302.

230. Gromova O, Potapov V, Khaskhachykh D, Finkova O, Gaponova O, Kukina G, et al. Epigenetic profile of endometrial proliferation in the different

morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive endocrinology*. 2021;57:68–78. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>.

231. Yu L, Janga B, McAlister R, Jeffe DB, Sonn T. Disparities in Treatment Decisions for Abnormal Uterine Bleeding. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Oct;30(10):1519-1525. doi: 10.1089/jwh.2020.8800.

232. Таранова ІС. Клініко-морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. *Одеський медичний журнал*. 2019;1(171):69-73.

233. Запорожан ВМ, Рожковська НМ, Марічереда ВГ, Ломакіна ІС. Роль порушень ліпідного обміну у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020;1:80-84.

234. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. *Репродуктивна ендокринологія*. 2020; 4:39-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54>.

235. Таранова ІС. Ретроспективний аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. *Мат-ли наук.-практ. конф. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених); 2019 Квіт 18-19; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2019, с. 83.*

236. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. *Мат-ли Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання; 2019 Жовтня 3-4; Київ. Київ; 2019, с. 9-10.*

237. Ломакіна ІС, Сивий СМ. Сукупна патологія ендометрія у пацієнок із метаболічним синдромом. *Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження ВВ Вороніна. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини*

(для студентів та молодих вчених); 2020 Квітня 9-10; Одеса. Одеса: ОНМедУ; 2020, с.117.

238. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я"; 2023 Квітня 28-29; Одеса. Вісник морської медицини. 2023;2(99):220.

239. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописцева НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;2:111-118. 147

240. Lomakina IS, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syviy SM A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. Journal of Education, Health and Sport. 2023;13(5): 169-182. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.022>

241. Таранова ІС, Рожковська НМ, Гладчук ІЗ. Гістероскопічна міомектомія в лікуванні аномальних маткових кровотеч у жінок з субмукозною міомою матки. Мат-ли наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Контroversія в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи; 2019 Березня 22-23; Київ. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение. 2019:44-45.

242. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Марічерда ВГ, Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Спосіб прогнозування ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у періменопаузі. Українська й Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УкрМедПатентІнформ). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2021;61:4.

243. Rizzardi AE, Johnson AT, Vogel RI, Pambuccian SE, Henriksen J, Skubitz APN, et al. Quantitative comparison of immunohistochemical staining measured by digital image analysis versus pathologist visual scoring. *Diagn Pathol.* 2012;7:42. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-42>.

244. Berko A, Bar-Sella A, Fisher H, Sobolev M, Pollak JP, Zilcha-Mano S. Development and evaluation of the HRSD-D, an image-based digital measure of the Hamilton rating scale for depression. *Sci Rep.* 2022 Aug 22;12(1):14342. doi: 10.1038/s41598-022-18434-y.

245. Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer.* 2020 Jun 15;126(12):2775-2783. doi: 10.1002/cncr.32822.

Додаток А

Перелік надрукованих праць:

1. Таранова І.С. Клініко – морфологічні особливості поєднаних гіперпроліферативних процесів ендометрія у пацієнток з аномальними матковими кровотечами// Одеський медичний журнал 2019р. №1(171), с. 69-73.
2. Запорожан В. М., Рожковська Н. М., Марічереда В. Г., Ломакіна І. С. Роль порушень ліпідного обміну у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок репродуктивного віку / В. М. Запорожан [та ін.]. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології : наук. - практ. журн./ Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського. 2020г. N 1- С.80-84
3. Rozhkovskaya N. M., Sitnikova V. O., Sivyi S. M., Lomakina I. S. Clinical and morphological features of combined hyperplastic diseases of the uterus against the background of adenomyosis. Journal of Education, Health and Sport. 2020;10(4):226-233. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.025>
4. Рожковська Н. М., Ломакіна І. С. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54>.
5. Гладчук І.З., Рожковська Н.М., Марічереда В.Г., Ломакіна І.С., Шпак І.В., Железов Д.М. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрію та міометрію. Репродуктивна ендокринологія. №1 (67) 2023 с.74-78 Hladchuk, I., Rozhkovska, N. ., Marichereda, V., Lomakina, I., Shpak, I., & Zhelezov, D. (2023). Archimetra: imaging aspects of combined pathology of the endometrium and myometrium. Reproductive endocrinology, (67), 74–78. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.74-78>

6. Lomakina IS, Rozhkovska NM, Sytnikova VO, Syviy SM. A differentiated approach to the management of patients with hyperplastic diseases of the uterus complicated by abnormal uterine bleeding. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(5): 169-182. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.05.022>

7. Ломакіна І.С., Мороз Н.В. Коморбідна гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієток з аномальними матковими кровотечами // *Одеський медичний журнал*. 2023 №2 (183) с. 37-41 DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-6>

8. Таранова ІС, Вододюк ОВ, Лукьянчук ОВ. Патоморфоз лейомиом под воздействием прогестинов. Матеріали XIII з'їзду онкологів та радіологів України; 2016 Трав 26-28; Київ. *Український радіологічний журнал*. 2016; Спец. вип. 1:17.

9. Рожковська НМ, Таранова ІС. Аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієток з аномальними матковими кровотечами. Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети (присвячена пам'яті вчителя – професора Михайленка Омеляна Трохимовича); 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: ВДНЗ України БДМУ; 2019:120-122. <http://conference.bsmu.edu.ua/perinat/paper/view/15811/8660>.

10. Таранова ІС, Рожковська НМ, Гладчук ІЗ. Гістероскопічна міомектомія в лікуванні аномальних маткових кровотеч у жінок з субмукозною міомою матки. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. Приложение*. (Мат-ли науково-практичної конференції з міжнародною участю. *Контроверсія в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи*. 22-23 Бер 2019, м. Київ). 2019; 44-45.

11. Таранова ІС. Ретроспективний аналіз морфологічних змін ендометрія у пацієток з аномальними матковими кровотечами. Мат-ли науково-практичної конференції. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти*

клінічної медицини (для студентів та молодих вчених). 18-19 Квіт 2019 року, м. Одеса. Одеса: ОНМедУ, 2019: 83.

12. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Гіперпроліферативна патологія міометрія та ендометрія у пацієнок з аномальними матковими кровотечами. Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю. Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання. 3-4 Жовт 2019 року м. Київ. 2019:9-10.

13. Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Метаболічний синдром у пацієнок з сукупною патологією ендо- і міометрія. Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики, 12-13 Груд 2019 року «Буковель». Івано-Франківськ, ДВНЗ «Івано-Франківський НМУ», 2019:30.

14. Ломакіна ІС, Сивий СМ. Сукупна патологія ендо- і міометрія у пацієнок із метаболічним синдромом. Тези доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених). 9-10 Квіт 2020 року, м. Одеса. Одеса:ОНМедУ:117.

15. Ломакіна ІС, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ, Сивий СМ. Аномальні маткові кровотечі у жінок з поєднаною патологією міометрія та ендометрія. Вісник морської медицини (Тези доповідей 2-ої міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю. Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" 28-29 Квіт 2023 р., м. Одеса). 2023;2(99):220.

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. XIII з'їзд онкологів та радіологів України 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – публікація тез, усна доповідь.
2. Науково – практична конференція з міжнародною участю «Контроверсія в сучасному акушерстві: прееклампсія та передчасні пологи», 22-23 березня 2019, Київ – публікація тез.
3. Науково – практична конференція з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» Чернівці, 21-22 лютого 2019 року – публікація тез.
4. Науково – практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (для студентів та молодих вчених) Одеса, 18–19 квітня 2019 року – публікація тез.
5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», 12-13 грудня 2019 року – публікація тез.
6. Науково – практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання», 3-4 жовтня 2019 року – публікація тез.
7. Науково – практична конференція з міжнародною участю присвячена 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених) Одеса, 9-10 квітня 2020 року – публікація тез.
8. Міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю "Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" Одеса 28-29 квітня 2023 р. – публікація тез, усна доповідь.

Додаток В

Перелік додаткових надрукованих праць:

1. Запорожан ВМ, Гладчук ІЗ, Марічерда ВГ, Рожковська НМ, Ломакіна ІС. Спосіб прогнозування ризику рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія у періменопаузі. Українськаий Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (УкрМедПатентІнформ). Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. 2021; 61: 4 с.

Додаток Г1



Затверджую
В.о. директора Багатопрофільного
медичного центру ОНМедУ
О.А. Подуст

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Одеський Національний Медичний університет за адресою: 65082, м. Одеса, Валівський провулок, 2, д.мед.н. Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна. (установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)

3. Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)

4. Місце впровадження: Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ. Відділення гінекології

(найменування лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 2022 по теперішній час

6. Ефективність впровадження. підвищення ефективності лікування пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.

7. Зауваження, пропозиції. зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використований у широкій клінічній практиці.

«16» червня 2023р.

Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище)

Завідувачка гінекологічного відділення
Танцюра О.М.

Додаток Г2

Затверджую
В.о. директора Багатопрофільного
медичного центру ОНМедУ
О.А. Подуст



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.

(найменування пропозиції для впровадження)

2. Одеський Національний Медичний університет за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський провулок, 2, д.мед.н. Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна. (установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів)

3. Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с. і т.п.)

4. Місце впровадження: Багатопрофільний медичний центр ОНМедУ. Відділення гінекології

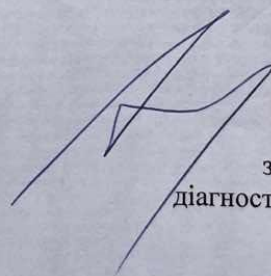
(найменування лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з 2022 по теперішній час

6. Ефективність впровадження. підвищення ефективності лікування пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.

7. Зауваження, пропозиції. зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використаний у широкій клінічній практиці.

«16» червень 2023р.



Відповідальний за впровадження
(посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище)
зав відділенням інвазивних методів
діагностики та лікування АНУФРІЄВ М.Г.

Додаток ГЗ

«Затверджую»

Директор

КНП ММР "Пологовий будинок №3"

Іщенко О.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження

«11» лютого 2023 р.

АКТ

про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1 Найменування пропозиції для впровадження: диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 2 Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства і гінекології, Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна.
- 3 Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41
Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45
- 4 Місце та термін впровадження: Пологовий будинок № 3, 2022 - 2023 рр.
- 5 Результати впровадження: впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 6 Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.
- 7 Зауваження і пропозиції: зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використаний у широкій клінічній практиці.

Заступник директора
з медичної частини


Додаток Г4

«Затверджую»
 Директор
 КНП ММР "Пологовий будинок №3"
 Іщенко О.М.

керівник установи, в якій проведено впровадження

« 11 » грудня 2023 р.

АКТ
про впровадження в практичну охорону здоров'я
матеріалів наукових досліджень

- 1 Найменування пропозиції для впровадження: диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 2 Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства і гінекології, Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна.
- 3 Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41
 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45
- 4 Місце та термін впровадження: Пологовий будинок № 3, 2022 - 2023 рр.
- 5 Результати впровадження: впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 6 Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.
- 7 Зауваження і пропозиції: зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнток з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія – і міометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використаний у широкій клінічній практиці.

Зав жіночої консультації №3

Л. Рашко

Додаток Г5

«Затверджую»
 Директор
 КНП ММР "Пологовий будинок №2"
 Коваленко Г.В.
 керівник установи, в якій проведено впровадження
 « 10 лютого 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Найменування пропозиції для впровадження: диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 2 Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства і гінекології, Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна.
- 3 Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у перменопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41
 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45
- 4 Місце та термін впровадження: Пологовий будинок № 2, 2022 - 2023 рр.
- 5 Результати впровадження: впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 6 Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.
- 7 Зауваження і пропозиції: зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використаний у широкій клінічній практиці.

Заступник директора
 з медичної частини

Додаток Г6

«Затверджую»
 Директор
 КНП ММР "Пологовий будинок №2"
 Коваленко Г.В.

керівник установи, в якій проведено впровадження
 «10» жовтня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1 Найменування пропозиції для впровадження: диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 2 Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства і гінекології, Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна.
- 3 Джерело інформації: Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у перименопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-41
 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina. - С.42-45
- 4 Місце та термін впровадження: Пологовий будинок № 2, 2022 - 2023 рр.
- 5 Результати впровадження: впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами.
- 6 Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами за допомогою запропонованої методики.
- 7 Зауваження і пропозиції: зауважень немає. Впроваджений диференційований підхід у лікуванні пацієнок з поєднаними гіперпроліферативними процесами ендометрія, які ускладнюються аномальними матковими кровотечами може бути використаний у широкій клінічній практиці.

Зав жіночої консультації №2

Ж.К.Рожковська І.І.

JK

Додаток Г7

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗАТВЕРДЖУЮ

професор з науково-педагогічної роботи
Світлана КОТЮЖИНСЬКА



«*Світлана*» Вересень 2023 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: ведення жінок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Рожковська Наталя Миколаївна, Ломакіна Ірина Сергіївна

3. Джерела інформації:

Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Імуногістохімічні особливості доброякісної гіперплазії ендометрія в жінок у перименопаузі / Н. М. Рожковська, І. С. Ломакіна. Репродуктивна ендокринологія 2020р. № 4 - С.39-45 Rozhkovska, N. M. Immunohistochemical features of benign endometrial hyperplasia in premenopausal women / N. M. Rozhkovska, I. S. Lomakina.

Гладчук І.З., Рожковська Н.М., Маричереда В.Г., Ломакіна І.С., Шпак І.В., Железов Д.М. Архіметра: візуалізаційні аспекти сполученої патології ендометрію та міометрію. Репродуктивна ендокринологія. №1 (67) 2023 с.74-78 Archimeta: imaging aspects of combined pathology of the endometrium and myometrium I.Z. Hladchuk, N.M. Rozhkovska, V.H. Marichereda, I.S. Lomakina, I.V. Shpak, D.M. Zhelezov

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства і гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Ведення жінок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки»; 2019-2023 рр.

5. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Ломакіної І.С. в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів та курсантів щодо ведення жінок з поєднаною гіперпроліферативною патологією матки.

6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Ломакіної І.С. доцільно в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри акушерства і гінекології
Одеського національного медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

М.В. Шаповал