

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

ЗЕМЛЯНА НАТАЛІЯ АНАТОЛІВНА

УДК 618.33-007.1-037-084:618.3:616.12-008.331.1]-06

ДИСЕРТАЦІЯ

УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ
ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ НА ПІДСТАВІ
ДОСЛІДЖЕННЯ ОКРЕМИХ МАРКЕРІВ ОНКОГЕНЕЗУ

222 Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Н.А. Земляна

Науковий керівник – **Круть Юрій Якович**, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Земляна Н.А. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу. - Кваліфікована наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 "Медицина" (22 охорона здоров'я). – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021 рік.

Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021 рік.

Дисертація присвячена вдосконаленню методів діагностики та розробці способів прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу.

Дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі було обстежено 147 жінок з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою з лейоміомою матки або без неї у віці від 24 до 65 років (в середньому – $42,3 \pm 1,23$ років). Пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від конкретної форми патології ендометрія. У першу групу увійшли 54 хворих на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік $41,6 \pm 1,31$ років). Другу групу склали 67 пацієток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік $40,9 \pm 1,34$ років). Групи були розподілені на підгрупи в залежності від наявності лейоміоми матки. У третю групу увійшли 26 пацієток з аденокарциномою ендометрія (середній вік $43,59 \pm 1,43$ років). Групу контролю склали 20 осіб без гінекологічної патології.

Встановлено, що у жінок з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з наступними коморбідними станами: поліп цервікального каналу ($p < 0,05$), синдром полікістозу яєчників ($p < 0,05$), залізодефіцитна анемія ($p < 0,05$) та кардіальна патологія ($p < 0,05$).

Результати дослідження свідчать про те, що у хворих з КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з наступними коморбідними станами: аденоміоз ($p < 0,05$), поліп цервікального каналу ($p < 0,05$), синдром полікістозу яєчників

($p < 0,05$), залізодефіцитна анемія ($p < 0,05$), кардіальна патологія ($p < 0,05$) та патологія нервової системи ($p < 0,05$).

При проведенні імуноферментного аналізу виявлено, що у хворих на КГБА спостерігалось достовірне збільшення рівня маркера проліферації (Ki-67) ($p < 0,05$), ендотеліального фактора росту судин (VEGF-A) ($p < 0,05$), сурвівіну ($p < 0,05$) та індукуючого проліферацію ліганда (APRIL) ($p < 0,05$) в сироватці крові порівняно з пацієнтами з ПГБА. Хворі з ПГБА та лейоміомою матки порівняно з жінками з ПГБА без лейоміоми матки мали достовірно вищий рівень VEGF-A в сироватці крові ($p < 0,05$).

За даними проведеного дослідження, у жінок з КГБА та лейоміомою матки порівняно з хворими на КГБА без лейоміоми матки виявляється достовірне збільшення рівня VEGF-A ($p < 0,05$) та APRIL ($p < 0,05$) в сироватці крові. При цьому, жінки з АК мали достовірно більш високі рівні VEGF-A ($p < 0,05$) та APRIL ($p < 0,05$) в сироватці крові порівняно з групами ПГБА та КГБА.

Кореляційний аналіз показав, що рівень Ki-67 в сироватці крові позитивно корелює з товщиною ендометрія ($r = 0,52$; $p < 0,05$), віком ($r = 0,46$; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Рівень VEGF-A в сироватці крові позитивно корелює з тривалістю анамнезу ГПЕ ($r = 0,42$; $p < 0,05$) та діаметром міоматозного вузла ($r = 0,41$; $p < 0,05$). Рівень сурвівіну в сироватці крові позитивно корелює з тривалістю анамнезу ($r = 0,48$; $p < 0,05$), товщиною ендометрія ($r = 0,48$; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

На другому етапі проведена оцінка предикторної значущості клініко-анамнестичних та молекулярно-біологічних показників. Для цього за пацієнтками з ПГБА (48 пацієток) та КГБА (73 пацієнтки), залученими у дослідження, проводилось спостереження протягом року. Через 3 місяці, 6 років та 12 місяців після залучення у дослідження всім пацієнткам проводилось повторне УЗД органів малого тазу з метою виявлення рецидиву ГПЕ. При проведенні повторного УЗД органів малого тазу визначали товщину ендометрія та неоднорідність тканини з переважанням гіперехогенних включень діаметром 0,1–0,3 см для оцінки настання рецидивів.

Встановлено, що достовірними клініко-анамнестичними предикторами рецидивування патологічного процесу протягом року серед генітальної патології у пацієнок з ГПЕ та супутньої лейоміомою матки є наявність аденоміозу (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27; $p<0,05$) та хронічного ендометриту (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84; $p<0,05$). Серед соматичної коморбідної патології достовірними предикторами виникнення рецидивів є наявність ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52; $p<0,05$), кардіальної патології (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48; $p<0,05$) та патології молочних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57; $p<0,05$).

За даними проведеного дослідження достовірними імуноферментними прогностичними маркерами виникнення рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60; $p<0,05$) та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04; $p<0,05$).

Встановлено, що в репродуктивному віці значущими предикторами виникнення рецидивів у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 140,5 пг/мл (ВШ=6,75; ДІ=1,48–20,91; $p<0,05$) та APRIL вище 79,8 пг/мл (ВШ=5,47; ДІ=1,18–43,4; $p<0,05$). В перименопаузальному та постменопаузальному віці достовірними предикторами рецидивуючого перебігу ГПЕ стали збільшення рівня Ki-67 в сироватці крові вище 0,97 нг/мл (ВШ=4,56; ДІ=1,29–16,02; $p<0,05$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виявлено, що у пацієнок з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня VEGF-A в сироватці крові. Доведено, що при КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Вперше проведено комплексне обстеження жінок з ГПЕ з визначенням маркерів онкогенезу та встановлений кореляційний взаємозв'язок між товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів.

Доповнено наукові дані, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриту, ожиріння, АГ

та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивування ГПЕ у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, АГ, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки незалежними імуноферментними предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126 пг/мл, рівня APRIL в сироватці крові вище 36 пг/мл та рівня сурвівіну сироватці крові вище 103 пг/мл.

Вперше виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидиву у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та APRIL вище 79,8 пг/мл в сироватці крові. Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з ГПЕ та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня Ki-67 вище 0,97 нг/мл.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність всебічної оцінки клініко-анамнестичних даних з метою прогнозування перебігу ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки. Показана доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для диференційної діагностики різних форм ГПЕ та стратифікації ризику злоякісної трансформації. З'ясовані фактори ризику, що впливають на розвиток рецидивів протягом однорічного спостереження у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки. На підставі даних імуноферментного аналізу обґрунтована доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для прогнозування перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та визначення ризику настання рецидивів протягом року.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» Одеської міської ради, КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» та навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету.

***Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, міома матки, аденокарцинома ендометрія, ультразвукове дослідження органів малого тазу, прогнозування перебігу рецидивів*

ANNOTATION

Zemlyana N.A. Improving the diagnosis and prediction of hyperplastic processes of the endometrium based on the study of individual markers of oncogenesis. - Qualified scientific work on manuscript rights.

The dissertation on competition of a degree of the doctor of philosophy in a specialty 222 "Medicine" (22 public health services). - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The dissertation is devoted to improvement of methods of diagnostics and development of methods of forecasting of a course of hyperplastic processes of an endometrium (HPE) on the basis of research of separate markers of oncogenesis.

The study consisted of two stages. In the first stage, 147 women with various forms of endometrial hyperplastic processes and adenocarcinoma with or without uterine fibroids aged 24 to 65 years (average - 42.3 ± 1.23 years) were examined. Patients were divided into 3 groups depending on the specific form of endometrial pathology. The first group included 54 patients with simple endometrial hyperplasia without atypia (SEHWA) (mean age 41.6 ± 1.31 years). The second group consisted of 67 patients with complex endometrial hyperplasia without atypia (CEHWA) (mean age 40.9 ± 1.34 years). The groups were divided into subgroups depending on the presence of uterine fibroids. The third group included 26 patients with endometrial adenocarcinoma (mean age 43.59 ± 1.43 years). The control group consisted of 20 people without gynecological pathology.

It was found that in women with SEHWA the presence of uterine fibroids is associated with the following comorbid conditions: cervical polyp ($p < 0.05$), polycystic ovary syndrome ($p < 0.05$), iron deficiency anemia ($p < 0.05$) and cardiac pathology ($p < 0.05$).

The results of the study indicate that in patients with CEHWA the presence of uterine fibroids is associated with the following comorbid conditions: adenomyosis (p

<0.05), cervical polyp ($p < 0.05$), polycystic ovary syndrome ($p < 0.05$), iron deficiency anemia ($p < 0.05$), cardiac pathology ($p < 0.05$) and pathology of the nervous system ($p < 0.05$).

Enzyme-linked immunosorbent assay revealed that in patients with CEHWA there was a significant increase in the level of Ki-67 ($p < 0.05$), VEGF-A ($p < 0.05$), survivin ($p < 0.05$) and APRIL ($p < 0.05$) in the serum compared with patients with SEHWA. Patients with CEHWA and uterine fibroids compared with women with CEHWA without uterine fibroids had significantly higher levels of VEGF-A in the serum ($p < 0.05$).

According to our study, women with CEHWA and uterine fibroids compared with patients with CEHWA without uterine fibroids showed a significant increase in serum VEGF-A ($p < 0.05$) and APRIL ($p < 0.05$). At the same time, women with endometrial adenocarcinoma had significantly higher serum levels of VEGF-A ($p < 0.05$) and APRIL ($p < 0.05$) compared with the SEHWA and CEHWA groups.

Correlation analysis showed that the level of Ki-67 in the blood serum is positively correlated with the thickness of the endometrium ($r=0.52$; $p < 0.05$), age ($r=0.46$; $p < 0.05$) and the duration of the history of HPE ($r= 38$; $p < 0.05$). Serum VEGF-A levels correlate positively with the duration of HPE history ($r=0.42$; $p < 0.05$) and myoma diameter ($r=0.41$; $p < 0.05$). Servinin levels in the serum are positively correlated with the duration of the history of endometrial thickness ($+0.48$; $p < 0.05$) and the history of HPE ($r=0.42$; $p < 0.05$).

In the second stage, the predictor significance of clinical-anamnestic and molecular-biological parameters was assessed for patients with SEHWA (48 patients) and CEHWA (73 patients) involved in the study, and observations were performed during the year. One year after enrollment, all patients underwent a repeat ultrasound of the pelvic organs to detect recurrence of HPE. When performing repeated ultrasound of the pelvic organs, the thickness of the endometrium was assessed to assess the occurrence of recurrences.

It was found that reliable clinical and anamnestic predictors of recurrence during the year among genital pathology in patients with HPE and concomitant uterine fibroids

is the presence of adenomyosis (OR = 4.50; CI = 1.11-18.27; $p < 0.05$) and chronic endometritis (OR = 4.40; CI = 1.11–17.84; $p < 0.05$). Among somatic comorbid pathology, reliable predictors of recurrence are obesity (OR = 7.39; CI = 1.73–31.52; $p < 0.05$), arterial hypertension (OR = 4.40; CI = 1.11– 17.48; $p < 0.05$) and pathology of the mammary glands (OR = 5.25; CI = 1.28–21.57; $p < 0.05$).

According to our study, reliable enzyme-linked immunosorbent assay markers of recurrence during the year in women with HPE in the presence of concomitant uterine fibroids is an increase in serum VEGF-A above 126.96 pg / ml (OR = 10.95; CI = 2.34–5.60; $p < 0.05$) and serum APRIL levels above 41.36 pg / ml (OR = 9.17; CI = 1.99–42.04; $p < 0.05$).

It was found that in reproductive age significant predictors of recurrence in patients with HPE and uterine fibroids of reproductive age is an increase in serum VEGF-A above 140.5 pg / ml (OR = 6.75; CI = 1.48-20, 91; $p < 0.05$) and APRIL above 79.8 pg / ml (OR = 5.47; CI = 1.18–43.4; $p < 0.05$). At perimenopausal age, reliable predictors of recurrent HPE were increases in serum Ki-67 levels above 0.97 ng / ml (OR = 4.56; CI = 1.29–16.02; $p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. It has been determined that independent clinical and anamnestic risk factors for recurrence during the year in patients with HPE with concomitant uterine fibroids are the presence of adenomyosis, chronic endometritis, obesity, hypertension and breast pathology.

Independent molecular biological predictors of recurrence during the year in women with HPE and uterine fibroids have been shown for the first time to be increased serum VEGF-A levels above 126.96 pg / ml and serum APRIL levels above 41.36 pg / ml. It was first found that in the reproductive period in patients with HPE with uterine fibroids significant predictors of recurrence of increased levels of VEGF-A above 140.5 pg / ml and APRIL above 79.8 pg / ml, and in perimenopausal age - an increase in Ki-67 above 0.97 ng / ml.

The practical significance of the obtained results. The expediency of a comprehensive assessment of clinical and anamnestic data in order to predict the course of HPE in the presence of concomitant uterine fibroids is substantiated. The feasibility

of determining the levels of Ki 67, VEGF-A, APRIL and survinin in the blood for non-invasive differential diagnosis of various forms of HPE and stratification of the risk of malignant transformation is shown. Risk factors influencing the development of recurrences during one-year follow-up in patients with HPE in combination with uterine fibroids have been identified. Based on the enzyme-linked immunosorbent assay, it is reasonable to determine the levels of Ki 67, VEGF-A, APRIL and survinin in the serum to predict the course of HPE in combination with uterine fibroids and determine the risk of recurrence during the year.

The obtained results were implemented in the practical activities of KNP "Maternity Hospital №9" ZMR Zaporizhzhia, KNP "Maternity Hospital №9" OMR, KP "Poltava Regional Clinical Hospital. M.V. Sklifosovsky POR "and the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical University, the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University, the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology №2 PDMU, which is confirmed by relevant implementing acts.

Theoretical provisions and practical recommendations of the dissertation are introduced into the educational process of the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical University and the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical Academy of Postgraduate Education.

Key words: *endometrial hyperplastic processes, uterine fibroids, endometrial adenocarcinoma, ultrasound examination of pelvic organs, prediction of recurrence*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з лейоміомою матки. *Здоровье женщины*. 2018. № 10. С. 84-87. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2020. № 5. С. 48-52. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224498>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 2. С. 181-185. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Krut Y. Ya., Zemlyana N. A., Savchenko S. E. Diagnosis and prognostic value of markers of oncogenesis in patients with hyperplastic endometrial processes with uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 136-141. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.01.015>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

5. Земляна Н. А., Круть Ю. Я. Перебіг гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ): зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 18-25, 30 травн. 2018 р.).* Запоріжжя, 2018. С. 74. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

6. Земляна Н. А. Взаємозв'язок рівнів КІ - 67 та VEGF - А з клінічно-морфологічними параметрами при гіперпластичних процесах ендометрія поєднанні з лейоміомою матки. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.).* Запоріжжя, 2019. С. 43-44. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Неінвазивні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (м. Запоріжжя, 23 жовт. 2020 р.).* Запоріжжя, 2020. С. 38-39. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Земляна Н. А. Прогностичне значення імуноферментних маркерів при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021 : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.).* Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 78-79. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень та термінів.....	15
Вступ.....	17
Розділ 1 Сучасні уявлення про гіперпластичні процеси ендометрія:..... патогенетичні, діагностичні та терапевтичні аспекти (огляд літератури)	24
1.1 Гіперпластичні процеси ендометрія: епідеміологія, патогенез, діагностика з урахуванням клініко-морфологічних особливостей	24
1.2 Діагностичне та прогностичне значення маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах в ендометрії	30
1.3 Сучасні підходи до лікування гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням клініко-морфологічних особливостей	39
1.4 Особливості патогенезу, клінічного перебігу та лікування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки	44
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	48
2.1 Матеріали дослідження.....	48
2.2 Методи дослідження.....	50
2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів.....	55
Розділ 3 Клініко-морфологічна характеристика хворих на гіперпластичні процеси ендометрія	56
3.1 Порівняльна характеристика клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в групах дослідження	56
3.2 Порівняльна оцінка клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в залежності від віку	69
3.3 Морфологічна та УЗД характеристика ГПЕ та АК ендометрія.....	73

Розділ 4 Особливості змін маркерів онкогенезу при гіперпластичних..... процесах ендометрія	83
Розділ 5 Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія	92
5.1 Клінічні, анамнестичні та імуноферментні показники у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія в залежності від виникнення рецидивів	92
5.2 Особливості маркерів онкогенезу при рецидивах гіперпластичних процесів ендометрія	101
5.3 Прогностична значущість клініко-анамнестичних та імуноферментних показників щодо виникнення рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія	102
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	111
Висновки.....	128
Практичні рекомендації.....	130
Список використаних джерел.....	131
ДОДАТОК А. Акти впровадження.....	148
ДОДАТОК Б. Наукові праці, опубліковані за темою дисертації.....	153
ДОДАТОК В. Апробація результатів дисертації.....	155

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ	- артеріальна гіпертензія
АК	- аденокарцинома
ВМС	-внутрішньоматкова спіраль
ВШ	- відношення шансів
ГЕ	- гіперплазія ендометрія
ГнРГ	- гонадотропін-релізинг гормон
ГПЕ	- гіперпластичні процеси ендометрія
ЕМС	- ендометріально-матково співвідношення
ІФА	-імуноферментний аналіз
ЗГТ	-замісна гормональна терапія
КГБА	-комплексна гіперплазія ендометрія без атипії
ЛА	-лейпроліду ацетат
ЛНГ-ВМС	-внутриматочная гормональная левоноргестрел-релизинг система
ПГБА	- проста гіперплазія ендометрія без атипії
СПКЯ	-синдром полікістозу яєчників
УЗД	- ультразвукове дослідження
ЦД	- цукровий діабет
ACOG	-американський коледж акушерства та гінекології
APRIL	- індукуючий проліферацію ліганд
APUD	- дифузна ендокринна систем
Вах	-Vcl-2 ассоциированный X протеин
Vcl 2	-внутриклеточный білковий фактор
CD 1	- трансмембранний гликопротеїн тип 1
CD44s	-інтегральний клітинний глікопротеїн
COX-2	- циклооксигеназа 2 типу
CTNNB1	- катенин бета 1
EGF	-епідермальний фактор росту

EIN	- ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія
HER2	-епідермальний фактор росту людини 2
hsp27	-білок теплового шоку 27
IL8	-інтерлейкін 8
IGF-1	-інсуліноподібний фактор росту 1
Ki 67	- маркер проліферації
KRAS	-протоонкоген
ММП 9	- матриксна металопротеїназа 9
PAX2	- парний бокс-ген 2
PCNA	- ядерний антиген проліферуючих клітин
pPTEN	- фосфата тензина гомолог
p16	-інгібітор циклін-залежної кінази
p53	-транскрипційний фактор, регулюючий клітинний цикл
pRb	-білок ретінобластоми
SGO	-товариство гінекологічної онкології
TGF α	- трансформуючий фактор росту альфа
VEGF-A	- ендотеліальний фактор росту судин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на проведені дослідження, направлені на вивчення патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), ряд питань діагностики, лікування та прогнозування перебігу даної патології залишається не з'ясованим [3, 4]. ГПЕ становлять велику медико-соціальну проблему, що обумовлено тривалим рецидивуючим перебігом, складністю діагностики, прогнозування перебігу та високим ризиком злоякісної трансформації [4, 6].

Актуальність даної проблеми обумовлена високою частотою аденокарциноми ендометрія в більшості країн світу, в тому числі і в Україні [35, 45, 59]. В Україні рак ендометрія займає 3-є місце серед злоякісних новоутворень у жінок [3, 4, 39].

У структурі патології репродуктивної системи ГПЕ займають до 50 % [3, 45]. Останнім часом спостерігається зростання поширеності патології ендометрія у жінок в різних вікових групах [17, 23, 47]. При цьому хірургічне лікування проводиться більш ніж у 35 % жінок молодого віку з ГПЕ, що часто призводить до втрати репродуктивної функції [17, 48, 94, 115]. Формування злоякісних пухлин ендометрія в 20-25 % випадків спостерігається на основі гіперплазії ендометрія [18, 59], особливо її атипових форм.

Враховуючи ці дані, останнім часом багато досліджень спрямовано на пошук факторів ризику рецидивів та злоякісної трансформації ГПЕ [34, 46]. Особлива увага приділяється виявленню молекулярно-біологічних маркерів, які можна використовувати для стратифікації ризику рецидивів у таких пацієнток [6, 70].

Найбільш дослідженими біомаркерами у жінок з ГПЕ вважаються маркер проліферації Ki-67 та васкулярний ендотеліальний фактор росту VEGF-A [78, 82]. За одними даними, рівень Ki-67 підвищується при ГПЕ в порівнянні з нормальним станом ендометрія, за іншими його експресія зменшується при ГПЕ порівняно з ендометрієм у фазі проліферації [78, 94].

Васкулярний ендотеліальний фактор росту VEGF-A бере участь у розвитку гіперпластичних процесів та пухлин ендометрія за рахунок стимуляції ангиогенезу [12, 79]. Відомо, що при формуванні ГПЕ розвивається гіпоксія з порушенням енергетичного обміну та активацією ангиогенезу, маркером якого виступає VEGF-A [79]. Враховуючи це, він може бути інформативним для прогнозування рецидивів ГПЕ.

Серед менш досліджених маркерів можна виділити APRIL (ліганд, індукуючий проліферацію), сурвівін (бакуловірусний інгібітор мотива апоптозних повторів 5) та pPTEN (фосфатаза і тензина гомолог) [86, 88]. APRIL – ліганд, індукуючий проліферацію, який являє собою мембранний білок 2 типу (N-кінець звернений усередину клітини). Відомо, що експресія APRIL збільшується при наявності злоякісних пухлин різноманітної локалізації [90]. Рівень експресії даного маркера підвищується при простій та комплексній гіперплазій ендометрія в порівнянні з нормальним ендометрієм [102], тому його визначення є перспективним для прогнозування рецидивів ГПЕ. Відомо, що рівень експресії сурвівіну підвищується при гіперплазії та аденокарциномі (АК) ендометрія порівняно з проліферуючим ендометрієм [109].

Доведено, що pPTEN виступає одним з факторів злоякісної трансформації при ГПЕ [86]. Виявлено, що експресія phosphoPTEN асоціюється з апоптичною активністю до рецепторів прогестерону та естрогену [69, 86]. Експресія даного біомаркера зменшується при АК ендометрія порівняно з нормальним ендометрієм [111, 102]. В той же час, суттєвої різниці між простою та комплексною формою гіперплазії ендометрія не спостерігається [86, 100]. Отже, визначення рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіна та pPTEN для прогнозування рецидивів ГПЕ є перспективним та потребує подальшого дослідження.

Однією з найбільш розповсюджених коморбідних патологій у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія є міома матки. За даними різних дослідників, її поширеність серед хворих на ГПЕ складає від 29 до 96 % [72, 85].

В останні десятиліття спостерігається зростання захворюваності на гіперплазію ендометрія та міому матки [100, 124]. Особливо це стосується

розвинутих країн, що дозволяє віднести ці патологічні стани до «хвороб цивілізації» [85, 122].

Висока поширеність цих патологічних станів у пацієток з ГПЕ можливо, обумовлена взаємним впливом проліферативних процесів ендометрія та міометрія [76, 102].

Доведено, що ГПЕ та міома матки мають спільні фактори ризику, такі як генетична схильність, використання контрацептивів, хронічні захворювання репродуктивної системи, патологія ендокринної системи, хронічна ановуляція, збільшення рівня пролактину, гормон продукуючі пухлини яєчників та різноманітна соматична патологія [2, 42, 94].

Таким чином, узагальнення отриманих даних обумовлює актуальність дослідження особливостей ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та необхідність удосконалення діагностики та прогнозування перебігу цих патологічних станів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету в рамках кафедральної теми «Акушерські та перинатальні аспекти перебігу вагітності і пологів у жінок з супутньою патологією: прогнозування, лікування та профілактика ускладнень» (№ державної реєстрації 0116U005347). Автор є співвиконавцем кафедральної наукової роботи. Дисертантом проведений підбір матеріалу, клініко-інструментальне, лабораторне обстеження та динамічне спостереження за хворими протягом року, вибір теми дисертації, розподіл пацієток за групами, написання статей.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія шляхом дослідження клініко-анамнестичних, морфологічних особливостей захворювання та рівнів маркерів онкогенезу в сироватці крові.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-морфологічні особливості перебігу та структуру коморбідної патології у жінок з простою гіперплазією ендометрія без атиpii

(ПГБА), комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) та аденокарциномою ендометрія.

2. Визначити рівні маркеру проліферації (Кі 67), ендотеліального фактора росту судин (VEGF-A), індукуючого проліферацію ліганда (APRIL), антиапоптотичного протеїну (сурвівін), антїонкобілка (pPTEN) в сироватці крові у хворих на ПГБА, КГБА та аденокарциноми (АК) ендометрія та їх діагностичне значення.
3. Визначити рівні маркеру проліферації (Кі 67), ендотеліального фактора росту судин (VEGF-A), індукуючого проліферацію ліганда (APRIL), антиапоптотичного протеїну (сурвівін), антїонкобілка (pPTEN) в сироватці крові у хворих на ГПЕ на фоні лейолейоміоми матки.
4. Встановити характер взаємозв'язку між клініко-морфологічними особливостями та рівнем маркерів Кі 67, VEGF-A, APRIL, сурвівін, pPTEN в сироватці крові у жінок з ПГБА та КГБА.
5. Виявити клініко-анамнестичні предиктори рецидиву розвитку ГПЕ у хворих з ПГБА та КГБА без лейоміоми матки та в поєднанні з лейоміомою матки після проведення гістерорезектоскопії протягом року.
6. Виявити імуноферментні предиктори розвитку рецидиву гіперпластичних процесів ендометрія у хворих з ПГБА та КГБА без лейоміоми матки та в поєднанні з лейоміомою матки після гістерорезектоскопії на основі визначення концентрації Кі 67, VEGF-A, APRIL, сурвівін, pPTEN в сироватці крові за даними спостереження в динаміці.

Об'єкт дослідження: гіперпластичні процеси ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки та без лейоміоми матки.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки, морфологічна характеристика ендометрія, рівні маркерів Кі 67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну, pPTEN в сироватці крові, прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки, інструментальні методи дослідження (ультразвукове дослідження органів малого таза), ендоскопічні методи дослідження (гістерорезектоскопія), морфологічні, імуноферментні методи дослідження (визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL, сурвівін, pPTEN в сироватці крові); статистичні (t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уїтні, критерій χ^2 , кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена, розрахунок відношення шансів (ВШ).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше виявлено, що у пацієток з ПГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівня VEGF-A в сироватці крові. Доведено, що при КГБА наявність лейоміоми матки асоціюється з підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Вперше проведено комплексне обстеження жінок з ГПЕ з визначенням маркерів онкогенезу та встановлений кореляційний взаємозв'язок між товщиною ендометрія, діаметром міоматозного вузла, віком і підвищенням окремих маркерів.

Доповнено наукові дані, що незалежними клініко-анамнестичними факторами ризику розвитку рецидивів протягом року у жінок з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки є наявність аденоміозу, хронічного ендометриту, ожиріння, АГ та патології молочних залоз. Доведено, що незалежними клініко-анамнестичними виникнення рецидивування ГПЕ у пацієток без лейоміоми матки є наявність аденоміозу, ожиріння, АГ, патології молочних залоз та патології щитоподібної залози.

Вперше доведено, що незалежними молекулярно-біологічними предикторами рецидивування протягом року у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл. Виявлено, що у пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки незалежними імуноферментними предикторами виникнення рецидивів є підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126 пг/мл, рівня

APRIL в сироватці крові вище 36 пг/мл та рівня сурвівіну сироватці крові вище 103 пг/мл.

Вперше виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидиву у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл в сироватці крові та APRIL вище 79,8 пг/мл в сироватці крові. Вперше визначено, що у жінок перименопаузального та постменопаузального віку з ГПЕ та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування є підвищення рівня Ki-67 вище 0,97 нг/мл.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано доцільність всебічної оцінки клініко-анамнестичних даних з метою прогнозування перебігу ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки. Показана діагностична значущість визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для диференційної діагностики різних форм ГПЕ та стратифікації ризику злоякісної трансформації. Встановлені фактори ризику, що впливають на розвиток рецидивів протягом однорічного спостереження у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та без лейоміоми матки. На підставі даних імуноферментного аналізу обґрунтована доцільність визначення рівнів Ki 67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові для прогнозування перебігу ГПЕ та визначення ризику настання рецидивів протягом року.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність КНП «Пологовий будинок №9» ЗМР м. Запоріжжя, КНП «Пологовий будинок №9» ОМР, КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» та навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Запорізького державного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, навчальний процес кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення даних літератури. Сумісно з керівником обрано тему роботи, розроблений дизайн дослідження, встановлено мету та

завдання дослідженням. Дисертант самостійно виконала набір пацієнтів для дослідження, клініко-інструментальне обстеження, забір крові для імуноферментних досліджень, що проводились на базі Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ при безпосередній участі автора. Здобувач самостійно створила, проаналізувала та статистично опрацювала базу результатів дослідження, провела їх інтерпретацію. Автором були власноруч написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертант самостійно написала та підготувала до друку статті та тези в матеріалах конференцій, доповідала про результати дослідження. Здобувач не використовувала ідеї та/або розробки, які належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені і обговорені на науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) м. Запоріжжя, 2018, міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної медицини» м. Запоріжжя, 2019, всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України» м. Запоріжжя, 2020, науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021» м. Запоріжжя, 2021.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 4 статті, серед яких 3 – у фахових наукових виданнях України (1 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні, 4 тез в матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 130 джерел (49 кирилицею і 81 латиною) та додатків. Робота ілюстрована 21 таблицею і 17 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ, ДІАГНОСТИЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ

1.1 Гіперпластичні процеси ендометрія: епідеміологія, етіопатогенез, особливості діагностики з урахуванням клініко-морфологічних особливостей

Незважаючи на численні дослідження та суттєві успіхи у вивченні патогенетичних механізмів гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ), ряд питань профілактики, діагностики та лікування цього патологічного стану залишаються відкритими [3, 4]. На теперішній час ГПЕ є вагомим медико-соціальною проблемою, що обумовлено довготривалим рецидивуючим перебігом, складністю діагностики та прогнозування злоякісної трансформації [4, 6].

Дана проблема є актуальною в більшості країн світу, в тому числі і в Україні. Актуальність даної проблеми обумовлена високою частотою раку ендометрія (РЕ) в більшості країн світу, в тому числі і в Україні [35, 45, 59]. Це обумовлено високою поширеністю раку ендометрія, який знаходиться на 3-му місці серед злоякісних новоутворень у жінок в Україні [3, 4, 39].

ГПЕ займають від 15 до 50 % у структурі репродуктивної патології [3, 45]. При цьому останнім часом виявляють ростання поширеності ГПЕ у жінок в різних вікових групах [17, 23, 47]. Оперативного лікування потребують більше 35 % жінок з ГПЕ молодого віку [17, 48, 94, 115], що часто негативно позначається на їх репродуктивній функції [9, 10, 18]. Аденокарцинома ендометрія в 20-25 % випадків розвивається на гіперплазії ендометрія, особливо її атипичних форм [18, 59]

За даними досліджень останніх років розвитку рак ендометрія в перименопаузальний період в 50-80 % є результатом малігнізації гіперпластичних процесів, пік поширеності яких припадає саме на пізній репродуктивний вік [2, 6, 43]. Доведено, що частота і терміни малігнізації багато в чому залежать від форми гіперплазії ендометрія і коливаються в межах від 0,25 до 50 % [2, 43, 68, 83].

Існує припущення, що основною ланкою патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія в більшості випадків є порушення фізіологічних механізмів клітинного росту та проліферації клітин [2, 6, 43]. Відомо, що продукція ростових факторів стимулюється естрогенами [76, 84]. До того ж, фактори росту можуть імітувати різноманітні ефекти цих гормонів [20].

Згідно сучасних поглядів виділяються наступні основні ланки патогенезу ГПЕ:

- проліферативна автономія окремих клітин ендометрія за рахунок змін сигнальної трансдукції, таких як, наприклад, матриксні металопротеїнази, зокрема матриксна металопротеїназа 9 (ММП 9) та трансмембранний глікопротеїн типа 1 (CD 1) з одночасним порушенням апоптичних процесів в тканинах [71, 124];
- надлишкова стимуляція клітин ендометрія естрогеном на тлі недостатнього впливу прогестерону [13];
- резистентність до впливу терапії препаратами прогестерону, в основі якої лежить порушення функції рецепторів плазматичних мембран і апарату мітохондрій в клітинах ендометрія [7, 17];
- порушення процесів ремоделювання тканин та гістологічної диференціації клітин ендометрія з наступною малігнізацією під впливом дисметаболізації матриксних металопротеаз [11, 56].
- пошкодження генетичного апарату внаслідок мутацій [1].

Гіперестрогенія, яка є однією з причин розвитку ГПЕ, може бути обумовлена такими факторами:

- надлишкова трансформація андрогенів в естрогени на периферії, що має місце при вісцеральному ожирінні [7];
- пухлини яєчників, що виробляють естрогени [8];
- зниження білоксинтезуючої функції печінки, внаслідок чого збільшується фракція біологічно активних стероїдів [9];
- захворювання надниркових залоз;
- гіперпродукція інсуліну в організмі [7].

Згідно сучасних уявлень, гіперестрогенія на теперішній час є основним, але не єдиним фактором розвитку ГПЕ [8]. Окрім підвищення рівня естрогенів, суттєву роль в розвитку цієї патології відіграють порушення проліферативних процесів та клітинного апоптозу [9]. Вони, в свою чергу, контролюються клітинними і позаклітинними компонентами на молекулярному рівні [35].

Статеві гормони впливають на розвиток злоякісних процесів ендометрія за рахунок стимуляції проліферації клітин більшою мірою, ніж при апоптозі [37]. Тому фактори активації проліферативних процесів в тканинах ендометрія можна розглядати в якості основних патологічних чинників ГПЕ [66].

За даними сучасних досліджень, ініціація ГПЕ можлива під впливом естрогенів, які надходять до організму з медикаментами [115]. Доведено, що використання синтетичних естрогенів, їх метаболітів та селективних модуляторів естрогенових рецепторів тривалий час може стати причиною активації проліферації клітин ендометрію [24].

Вважається, що гіперплазія клітин відбувається внаслідок дії патологічного стимулу [36]. На тлі цього відбуваються адаптаційні зміни в тканинах ендометрія та їх трансформація [33]. З урахуванням генотипічних особливостей ця трансформація може мати патологічний характер [32].

Проліферація клітин в ендометрії може бути викликана наступними факторами:

- порушення синтезу прогестерону та естрогену внаслідок індукування факторів росту та їх рецепторного апарату [15];
- пошкодження клітин ендометрія на тлі стимуляції стромальних факторів і дії протеолітичних ферментів [1];
- захворювання вірусної етіології, при яких інгібуються процеси апоптозу шляхом прискорення трансформації пошкоджених клітин [21, 22].

Доведено, що окрім стимуляції естрогенами, проліферація ендометрія відбувається за рахунок факторів росту IGF-1, EGF, TGF α , а також активаторів проліферації PCNA та Ki-67 [65, 78, 79]. При ГПЕ як з атипією, так і без неї відзначається збільшення концентрації судинно-ендотеліального фактора росту

[72]. Це вказує на високу активність ангиогенезу та збільшення ризику злоякісної трансформації [42, 79].

Роль апоптозу для розвитку ГПЕ була доведена в роботах багатьох авторів [25]. Вважається, що регуляція проліферації клітин забезпечується не тільки естрогенами, а і іншими біологічними речовинами, такими як простагландини, паратгормон, гістамін, серотонін, інсулін, хоріогонін ті інші. Ці біогенні аміни виробляють клітини дифузної ендокринної системи (APUD системи) [23].

Встановлено, що в фізіологічному ендометрії клітини APUD системи не спостерігаються, або ж виявляються в невеликій кількості. В той же час, при ГПЕ та аденокарциномі кількість апудоцитів суттєво збільшується. В дослідженні Giuntoli R.L. 2012 було показано, що концентрація клітин APUD системи збільшувалась більш ніж в 20 разів при аденокарциномі та більш ніж в 5 разів на тлі дифузної гіперплазії [123].

Таким чином, в розвитку ГПЕ важливу роль відіграють багато факторів, серед яких найбільш досліджені запальні, проліферативні, гормональні та апоптичні механізми [20, 49].

На цей час найбільш поширеною є класифікація ВООЗ (1994), згідно якої виділяють наступні форми ГЕ:

- проста і комплексна ГЕ без атипії;
- проста і комплексна ГЕ з атипією;
- аденокарцинома [4, 39].

При цьому поліп ендометрія в цій класифікації не виділяється в окрему форму. Вважається, що він є результатом хронічного продуктивного ендометриту і в його лікуванні важливу роль відіграє протизапальна терапія [19, 41].

Враховуючи дослідження останніх десятиріч, було зроблено висновок, що проста і комплексна ГЕ без атипії є результатом абсолютного або відносного збільшення продукції естрогенів [6, 23]. В той час, ГЕ з атипією є результатом моноклональних мутацій, які призводять до прогресуючих змін в ендометрії незалежно від впливу гормонів [93, 51]. Дивлячись на це, був запропонований новий термін «ендометріальна інтраепітеліальна неоплазія» (Endometrial

Intraepithelial Neoplasia, EIN), яка є доведеним передраковим станом [52, 75]. В EIN-класифікації окремо виділяється проста та комплексна ГЕ без атипії, яка розвивається на тлі інтенсивної естрогенної стимуляції і добре відповідає на гормональну терапію [74, 75].

EIN-номенклатура заснована на наступних основних принципах:

передракові стани потрібно виділяти в окрему групу, тому що вони мають інший генез порівняно з доброякісними захворюваннями на тлі впливу гормонів [74, 75];

- термін EIN був введений на основі доказів того, що передраки ендометрія мають неопластичну моноклональну природу, а тому часто поєднуються з передраковими станами жіночої репродуктивної системи [75];
- для діагностики передракових станів ендометрія були введені гістологічні критерії EIN [74];
- за відсутності змін, характерних для EIN, але при виявленні вторинних ознак гіперестрогенією, патологічний стан розцінюється як гіперплазія ендометрія [2, 7].

При EIN спостерігається зменшення обсягу стромы і атипія клітин [74, 75]. До цього передракового стану відносять атипову просту і комплексну гіперплазію [54, 105]. Для неї характерна велика кількість генетичних патологічних змін, таких як мікросателітна нестабільність, мутація генів PTEN, протоонкогену (KRAS) і В-катенин (CTNNB1) та інактивація парний бокс-ген 2 (PAX2) [86, 105].

Основна відмінність атипової ГЕ від простої та комплексної гіперплазії без атипії лежить в наявності клітинної атипії залоз [52, 74]. За рахунок цього відбувається втрата позиційної полярності і незвична округла або поліморфна форма ядер [65, 74, 75]. В них досить часто можна виділити ядра невеликого розміру [54]. За даними сучасних досліджень ця форма атипової гіперплазії виявляється доволі рідко [74, 75].

Для комплексної ГЕ з атипією характерна виражена проліферація клітин епітелію в поєднанні з тканинною і клітинною атипією [109, 120]. При цьому не спостерігається інвазія базальної мембрани залоз, які втрачають звичну для

фізіологічного стану позиційну регулярність [74, 109]. Залози мають різноманітні розміри і форму [52, 75]. Епітелій, що вистилає залози, має клітини великого розміру з поліморфними ядрами порушеної полярності [109, 120]. При цьому інвазивний рак може бути присутнім приблизно в 26-28 % випадках [59, 82].

Основним діагностичним методом для раннього виявлення ГПЕ вважається ультразвукове дослідження органів малого тазу [5, 6]. Особливо цінною ця методика є при безсимптомному варіанті перебігу, який визначається у 10-30% жінок з даною патологією [6]. Для діагностики ГПЕ в більшості випадків використовують ехографію з трансвагінальним доступом [5, 24]. В ході цього дослідження визначають товщину ендометрія та ендометріальний маточний коефіцієнт, а також передньо-задній розмір матки [23, 24]. Для ранньої діагностики ГПЕ важливою є оцінка однорідності структур ендометрія та особливостей ехогенності, кількісна оцінка його кровопостачання [5].

Одним з важливим етапів діагностики ГПЕ вважається забір матеріалу, який дає змогу встановити остаточний гістологічний діагноз [3, 5].

В якості «золотого стандарту» для діагностики ГПЕ на теперішній час є біопсія ендометрія [5, 23]. Ця процедура проводиться під контролем гістероскопії з обов'язковим гістологічним дослідженням біоптату [39]. За результатами сучасних дослідження чутливість методики досягає 94 %, а специфічність – до 92 % [5, 39].

В Європейських країнах поширеною серед методів діагностики в гінекологічній практиці є аспіраційна біопсія ендометрія (Пайпель-біопсія) [21, 23]. Цей метод практично не поступається діагностичному вишкрібанню для виявлення патологічних процесів в ендометрії [93]. За сучасними даними його чутливість досягає 92 %, специфічність – 94,5 % [77].

В якості додаткових методів, що допомагають виявити характер метаболічних порушень та визначити групи ризику, використовують:

- оцінка типу вісцерального ожиріння (за співвідношенням об'єму талії до окружності стегна [129]);
- оцінка індексу маси тіла [39];

- діагностика захворювань щитоподібної залози (тиреотропний гормон, вільний T₄, антитіла до тиреоглобуліну, антитіла до тиреопероксидази) [6];
- визначення інсуліноподібного фактора росту-1 для діагностики акромегалії, що особливо стосується жінок, які мають СПКЯ та різноманітні проліферативні процеси в організмі [33];
- діагностика інсулінорезистентності, цукрового діабету за допомогою визначення глікозильованого гемоглобіну, індексу НОМА [5];
- виявлення порушень ліпідного спектру [6];
- виключення синдрому полікістозу яєчників [16];
- діагностика синдрому гіперпролактинемії [6].

1.2 Діагностичне та прогностичне значення маркерів онкогенезу при гіперпластичних процесах в ендометрії

За сучасними даними найбільш розповсюдженими серед діагностичних та прогностичних маркерів є білки проліферації (Ki-67, PCNA), фактори ангиогенезу (VEGF), онкогени (HER 2), протеїни клітинного циклу - cyclin D1, cyclin E, p21/WAF1 та ін., метаболіти супресорних генів (pRb, p53), інгібітори апоптозу (Bcl-2), молекули адгезії (CD44s), ферменти протеолізу (катепсин D), протеїни теплового шоку (hsp27), матриксні металопротеїнази (ММП) [78, 79, 111]. Втім, ці дані поки що не систематизовані, тому чіткі клінічні рекомендації стосовно цих біомаркерів не розроблені.

Тому, останнім часом тривають дослідження, направлені на пошук більш достовірних діагностичних і прогностичних критеріїв, що дозволять вдосконалити тактику лікування таких пацієток [7, 78, 79]. Одним з найбільш перспективних напрямків є пошук маркерів онкологічної патології, які дозволять виявляти серед пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія групу хворих, схильних до неопластичної трансформації патологічного процесу [8].

На сучасному етапі все більше уваги приділяється вивченню молекулярних механізмів розвитку ГЕ [8, 10, 39]. При розробці прогностичних критеріїв перебігу цього захворювання використовується комплексний підхід, при якому

оцінюється експресія генів, що кодують як фактори проліферації, так і білки індукції апоптозу [1, 114]. При цьому найбільш вивченою є експресія генів супресорів пухлин p53 і pRb, PCNA, Ki-67, антиапоптичних протеїнів Bcl-2, онкогенних маркерів c-erbB-2, рецепторів стероїдних статевих гормонів [78, 79].

На основі вивчення цих даних встановлено, що для ГЕ без атипії та з атипією характерні різні рівні інтенсивності апоптозу та проліферації [78, 79]. При цьому, більша проліферативна активність асоціюється з більш інтенсивним руйнуванням клітин внаслідок апоптозу [1, 114].

Багато досліджень було присвячено вивченню процесів апоптозу і проліферації [1, 99]. У більшості з них виявляли експресію Bcl-2, який є антиапоптичним геном, та Ki-67, відомий як маркер проліферативної активності клітин. В дослідженні А. Аг'юпан було виявлено, що рівень експресії Bcl-2 поступово зростає від простої до атипової гіперплазії [78]. Це свідчить про важливу роль порушення апоптозу при гіперпластичних процесах ендометрія [1]. Це дозволяє припустити, що Bcl-2 може виявитись потенційною терапевтичною мішенню у пацієток з гіперплазією ендометрія та високим рівнем експресії цього маркера [78, 79]. При порівнянні рівнів експресії Bcl-2 та Ki-67 при гіперпластичних станах показало, що експресія Bcl-2 була у двічі вищою, ніж експресія Ki-67, що свідчить про більшу антиапоптичну активність під впливом естрогену при гіперплазії [78, 79].

В той же час, рівень експресії Ki 67 був вище при гіперплазії в порівнянні з проліферативним ендометрієм, що вказувало на збільшення мітотичної активності, що характеризує гіперплазію як передрак [78, 99].

Для діагностики та прогнозування ефективності терапії ГЕ в сучасних дослідженнях поширеним є використання імуногістохімічного методу оцінки експресії до α -рецепторів естрогену і прогестерону [80, 88]. Також поширеним є визначення маркерів проліферації, а саме Ki-67, p16 та антигену PCNA проліферуючих клітин [78]. Однак, PCNA має достатньо повільний катаболізм, тому його інформативність менша для клітин зі швидким оновленням, таких як ендометрії [61, 90].

Визначення Ki-67 є більш інформативним, однак при його використанні теж можуть спостерігатись хибнопозитивні результати [78]. Це можна пояснити тим, що рівень експресії цього маркера спостерігається в мітотичну фазу, тому інтенсивність фарбування ядра в даному випадку має високу варіабельність [100, 110]. До того ж, імунореактивність Ki-67 має високу залежність від дотримання правил фіксації зразків, їх давності, умов зберігання та інших параметрів [78, 79].

До того ж, при інтерпретації результатів визначення Ki-67 в ендометрії, який циклічно відторгається, можливий суб'єктивний підхід та висока варіабельність показників [78, 102].

Дані щодо експресії маркерів проліферації PCNA і Ki-67 в клітинах ендометрія достатньо суперечливі [75, 84]. Це стосується відмінностей при різних формах гіперплазії ендометрія, що пов'язано з методикою їх визначення та особливостями патогенезу [78]. За даними ряду досліджень проліферативна активність зростає як при типовій, так і при атиповій гіперплазії [78]. Однак, інші дослідники вважають, що при обох формах експресія PCNA та Ki-67 знижується порівняно з нормально функціонуючим ендометрієм в стадії проліферації [78, 88].

За результатами сучасних досліджень рівень експресії Ki-67 підвищується, а пухлинного супресора PTEN знижується при атиповій гіперплазії порівняно з простою і комплексною GE [113, 126]. Також відомо, що експресія Ki-67 вище в епітеліальних клітинах порівно зі стромальними [78]. Це спостерігається при усіх формах GE, окрім простої гіперплазії [80, 97].

Ці дані, які свідчать про зниження експресії проліферативних маркерів при типовій та атиповій гіперплазії дещо суперечать традиційним поглядам про збільшений ріст залоз за рахунок посилення проліферації епітеліоцитів [3, 14].

Сучасні дослідження показали, що матриксні металопротеїнази (ММП) приймають участь у багатьох процесах в організмі, як фізіологічних, так і патологічних [3, 93]. Доведено, що при злоякісних пухлинах та передракових станах найвагомішу роль відіграють ММП 2, ММП 3 и ММП 9 [56, 72]. Вони активуються при різноманітних пухлинах, в тому числі і при новоутвореннях ендометрія.

При порушенні регуляції ММП функція ендометрія також порушується, результатом чого може бути розвиток аденокарциноми [72, 122]. В дослідженні Bissell M.J. було показано, що збільшення експресії ММП 3 сприяє появі активних форм кисню з подальшою дестабілізацією геному і епітелій-мезенхімальною модуляцією [56]. Все це з плином часу призводить до злоякісної трансформації ендометрія [56, 125].

ММП 3 та ММП 9 переважно експресується в злоякісних новоутвореннях ендометрія, меншою мірою в доброякісних пухлинах міометрія [1, 85]. Зважаючи на це, ММП можна вважати маркерами для оцінки вірогідності розвитку злоякісних новоутворень матки [1, 85]. Крім того, перспективним є дослідження взаємозв'язку між гормональним статусом ендометріальних пухлин та експресією ММП [1, 85].

В дослідженнях останніх років велика увага приділяється мікроциркуляторно-тканинній теорії канцерогенезу [5, 11], в якій важливу роль займають молекулярні механізми регуляції кисневого гомеостазу [34, 37]. Зокрема, при гіпоксії змінюється енергетичний обмін, суттєво знижується продукція біологічно активних компонентів, активується проліферація клітин ендометрія, збільшується експресія p53, активується гліколіз, а також стимулюються ростові фактори та ангиогенез [12, 82]. Стимуляція процесів ангиогенезу відбувається переважно за рахунок васкулярного ендотеліального фактору росту – VEGF-A [12, 79].

Показана роль факторів ангиогенезу та їх рецепторного апарату при васкуляризації новоутворень, а саме вплив експресії VEGF-A та його рецепторів на перебіг і прогноз захворювання та ефективність терапії [12, 79]. Це допоможе в майбутньому створити нові більш ефективні методи лікування та запобігання розвитку злоякісних пухлин ендометрія [11].

VEGF-A є основним індуктором ангиогенезу, експресія якого підвищується при гіпоксії та гіпоглікемії [12, 79]. Цей фактор стимулює реакції, які забезпечують міграцію клітин ендотелію та їх проліферацію [41]. Відомо, що стимуляція ангиогенезу відбувається в тому випадку, коли метаболічні потреби є

більшими за перфузійну здатність існуючих артерій [37, 81]. В нормально функціонуючому ендометрії ангіогенез має помірну інтенсивність і активується при наступних процесах: пошкодження тканин, проліферація, каналізація тромбів, циклічні зміни в яєчниках [40]. Це може бути пов'язано як з гормональною активацією, так і з ішемічними процесами, що показали результати сучасних досліджень [35, 37, 41].

Доведено, що ангіогенез є одним з основних факторів інтенсивного розвитку та метастазування злоякісних новоутворень матки, а також передракової патології ендометрія [35, 61]. Розвиток нових артерій активується під впливом основного фактору ангіогенезу VEGF [12, 45, 79].

В дослідженні G. Guşet було виявлено, що експресія VEGF та рівень мікросудинної щільності є достовірними індикаторами негативного прогнозу у пацієнтів з карциномою ендометрія [79].

Рівень VEGF в ендометрії може бути достовірним прогностичним маркером при гіперплазії та поліпах ендометрія, що було показано в дослідженні Лисенко О.В. [32]. Автори виявили, що концентрація цього маркера була достовірно вищою у пацієток з гіперплазією, поліпами та карциномою ендометрія в порівнянні зі здоровими жінками [32].

Також відомо про посилення експресії деяких факторів системи активації плазміногену (Активатора uPA та інгібітора PAI-1) при злоякісних пухлинах ендометрія [12, 79]. Вони впливають на розвиток ангіогенезу і тому мають велику прогностичну роль, особливо на ранньому етапі захворювання [86]. Отже, при раковій трансформації ендометрія мають місце порушення експресії факторів ендотеліального росту, системи активації плазміногену, які найбільш помітні при пухлинах з низькою диференціацією та резистентних до впливу гормональної терапії [48, 73].

Вивчення регуляторних білків ангіогенезу при передракових станах та злоякісних пухлинах допоможе доповнити погляди на патогенез цих патологічних станів та методи боротьби з ними [12, 126].

Останнім часом більш доступними та поширеними стали генетичні дослідження, що призвело до появи численних досліджень щодо патогенетичних аспектів гіперпластичних процесів ендометрія та мікросателітної нестабільності генома [47, 97].

Доведено, що при виявленні мікросателітної нестабільності генома в новоутвореннях ендометрія є висока ймовірність появи цього геномного дефекту і в інших тканинах [47, 97]. Оскільки мікросателітна нестабільність може виявлятися не тільки в тканинах злоякісної пухлини, а і в крові, то її визначення може використовуватись для оцінки ризику малігнізації та ранньої діагностики онкологічних процесів [12, 90, 117].

Білок гена-супресора пухлини фосфатази і тензіна гомогена (PTEN) виявляється в більшості випадків при раку ендометрія [86]. Він бере участь в контролі клітинної проліферації, диференціювання і регуляції апоптозу шляхом інгібування проліферації клітин, регулюючи внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналу [82]. Деякі автори припускають, що PTEN є потужним чинником, що визначає ризик прогресування в інвазивний рак в окремих випадках гіперплазії ендометрія, а саме низький рівень PTEN пропонується розцінювати як фактори високого ризику прогресії в майбутньому [86]. Літературні дані про самий корінь цінності PTEN як предиктор ефективності СГТ у край мізерні і суперечливі [111].

В дослідженні Чернухи Г.Е. та співавт. (2013) з'явилися дані про клінічну та прогностичну значимість експресії μ РНК-генів апоптозу та гена-супресора пухлинного росту PTEN при різних формах GE і карциномі ендометрія [49]. На основі цього дослідники зробили висновок про роль порушення процесів апоптозу при розвитку аденокарциноми ендометрія. Тому, зниження рівнів експресії μ РНК-гена NDRG1, гена-супресора PTEN та індексу NDRG1 / BIRC5 може бути використано в якості молекулярно-генетичних предикторів несприятливого прогнозу при ГПЕ [86, 111].

У дослідженнях Карисуоглу N. Et al., (2007), оцінювався взаємозв'язок між експресією PTEN і рецепторами естрогенів, прогестерону, інших, пов'язаних з апоптозом білків, а також Bcl-2, Вах і апоптичні індекс в нормальному ендометрії,

при ГПЕ, при аденокарциномі ендометрію [86]. Експресії PTEN була вищою в незміненому ендометрії, ніж при аденокарцинома [81, 111]. У той час як експресія PTEN була значно вище при гіперпластичних процесах ендометрія, хоча значних відмінностей в групах з гіперплазією ендометрія простою і складною, з атипией і без атипії виявлено не було [119].

Дослідження останніх років показали роль гена-супресора пухлини PTEN в якості одного з маркерів для розвитку ендометріальної карциноми [63, 92]. PTEN регулює проліферацію, зростання і апоптоз в РІЗК-залежному шляху [86]. Проте, експресія PTEN в біопсії тканини при гіперплазії ендометрія, яка не оцінювалася в популяційних дослідженнях як потенційний маркер для прогнозування подальшого ризику розвитку карциноми [81, 111]. У дослідженні за допомогою імуногістохімії порівнювали експресію PTEN в зразках біопсії ендометрія у пацієток з гіперплазією ендометрія, яка прогресувала в карциному і пацієток з ГЕ, яка клінічно не зазнавала прогресу в пухлину [86].

При дослідженні генетичних аспектів розвитку злоякісних пухлин матки була виявлена часта мутація гена-супресора пухлин PTEN [116]. Відзначається, що інактивація цього гена є найбільш поширеним порушенням генома при карциномах ендометрія [72]. Вона спостерігається більш ніж в 80 % випадків при таких злоякісних новоутвореннях [79, 116].

В дослідженнях останніх років при аденокарциномі була описана здатність гена-супресора пухлин PTEN регулювати активність β -катенину, багатофункціонального протоонкобілку, транскрипційна активність якого забезпечує проліферацію клітин ендометрію та інактивацію апоптичних процесів [52, 74, 86]. На ранніх етапах канцерогенезу спостерігається накопичення вільного β -катеніну, що свідчить про його важливу роль в даному процесі [75].

Хоча експресія PTEN мала низьку чутливість і специфічність в якості маркера для прогресування від ГЕ до карциноми, що зберігаються мутації PTEN в зіставлених зразках ГЕ і карциноми у деяких жінок вказують на те, що зміни PTEN можуть виникати на ранній стадії і зберігатися під час канцерогенезу ендометрію [81, 111]. Тому, вплив змін, пов'язаних з PTEN, особливо в шляхах

mTOR і PI3K/AKT на розвиток GE, прогресування від GE в карциному, вимагає подальшого вивчення [75].

В дослідженні Colombo, N. et al. (2013) була показана висока частота поєднання мутацій гену KRAS (42,8 %) з мікросателітною нестабільністю у пацієнток, які мали злоякісні пухлини ендометрія [71]. Це свідчить про те, що виявлення цих генетичних маркерів може бути важливим прогностичним маркером малігнізації гіперпластичних процесів ендометрія [71]. До того ж, мутація гена KRAS поєднується з резистентністю до таргетних препаратів, що враховується при призначенні специфічного лікування [69].

PAX2 - білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 10-ї хромосоми [70, 105]. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 417 амінокислот, а молекулярна маса – 44706 [71]. Експресія PAX2, мабуть, відбувається на ранніх стадіях розвитку ендометрія і може виявитися корисною в деяких випадках в якості діагностичного маркера при визначенні нормального ендометрія від комплексної та атипової гіперплазії і карцином [63]. Однак він не є інформативним для диференціальної діагностики цих патологій [73, 125].

COX-2 (циклооксигеназа 2 типу) – це фермент, який експресується тільки в ендометрії і ніколи не зустрічається в міометрії і маткових трубах [65]. А. Nasir показав, що при передракових змінах ендометріального епітелію COX-2 зустрічається лише в 14 % спостережень, в той час як в аденокарцинома його експресія сильно зростає - до 77 % [65, 70]. Тим самим підвищення експресії COX-2 розглядається як одне з ключових подій на ранніх етапах канцерогенезу в ендометрії [105, 122]. Виявлена позитивна кореляція низькою експресії COX-2 і резистентності до гормональної терапії [56, 65].

В дослідженні Faloppa C.C. 2014 автори показали, що експресія NF-κB та COX-2 була нижчою при ендометріальній карциномі, ніж в ендометрії без малігнізації [105]. Ці дані суперечать результатам дослідження А. Nasir [65, 105]. У зв'язку з цим буде доцільним дослідження ролі цього біомаркера для діагностики і прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія.

За даними сучасних досліджень експресія COX-2 є ознакою несприятливого прогнозу при неопластичних процесах ендометрія за рахунок стимуляції утворення простагландинів [65, 105]. Рівень експресії COX-2 підвищувався в ряду від GE до інвазивного ендометріюідного раку [70, 105]. Це дозволило створити припущення, що блокування цього ферменту може знизити швидкість прогресування неопластичних процесів [1, 71].

Однак в дослідженні Слюсарєвої О.А. (2016) було показано, що при зниженні експресії COX-2 навпаки підвищується ризик переходу GE в злоякісні пухлини ендометрія [37]. В цьому дослідженні в нормальному проліферуючому ендометрії експресія COX-2 була позитивною в 90% випадків, а негативною у 10 % пацієток [65, 105]. У жінок з GE без атипії негативна експресія спостерігалась в 28 % випадків, а при атипії – у 38 % [71].

Відомо, що в нормально функціонуючому ендометрії, а також на початкових стадіях GE експресія COX-2 має антипроліферативну активність і впливає на децидуалізацію клітин [65]. Тому, при зниженні активності COX-2 та одночасній експресії індукторів проліферації, таких як лептин та інтерлейкін-1 може відбуватися патологічна проліферація ендометрія і поява мутацій [60, 71, 105].

В дослідженні Слюсарєвою О.А. (2016) було показано, що при підвищенні експресії інгібітора циклін-залежної кінази (p16) підвищується ризик розвитку раку ендометрія, незважаючи на антипроліферативну активність цього маркеру [37]. Чернуха та співав. також показали збільшення продукції p16 при GE [49]. За думкою дослідників виражене збільшення експресії p16, в тому числі у пацієнтів з низькою експресією COX-2, можна вважати останнім можливим механізмом для зупинки патологічної проліферації ендометрія [37, 49].

У дослідженні Steinbakk A. T співав. (2011) був проведений багатофакторний аналіз прогностичної значущості 16 молекулярно-генетичних маркерів та морфометрического показника D-score для розвитку злоякісних новоутворень ендометрія у пацієток з ГПЕ [102]. Виявилось, що найбільш вірогідними предикторами ракової трансформації при ГПЕ є підвищення

експресії P16, зниження експресії COX2 та зменшення показника D-score нижче 1 [70, 105].

За даними сучасних досліджень [37, 78] в патогенезі раку ендометрія велику роль відіграють як традиційні шляхи сигнальної трансдукції PI-2K, Wnt і Bcl-2-залежний апоптоз, так і гормональні механізми активації ER α і його гени-мішеней, наприклад, MMPs [62, 67]. Тому, доцільним може бути виявлення основним молекул-мішеней цих сигнальних шляхів є перспективним для діагностики, прогнозування перебігу та лікування різноманітних злоякісних новоутворень, в тому числі і аденокарциноми [82, 120]. В дослідженні Гуляєва Л.Ф. (2012) було показано, що в ракових тканинах матки присутня висока експресія гена інгібітору апоптозу Bcl-2 в порівнянні з тканинами нормального ендометрія, а також підвищена експресія генів ангіогенезу IL8 і MMP3, MMP9 [8]. Тому, раціональним може бути визначення цих маркерів при гіперпластичних процесах ендометрія для оцінки ризику малігнізації [69, 78].

Таким чином, перспективним, але маловивченим напрямком для діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та диференціальної діагностики різних форм гіперплазії та аденокарциноми ендометрії може бути визначення окремих маркерів онкогенезу в ендометрії, таких як VEGF [32, 79].

Визначення експресії VEGF, PTEN, Ki-67 дозволить вдосконалити та індивідуалізувати лікувальну тактику при гіперпластичних процесах в ендометрії, оцінити ефективність різних підходів до терапії та спрогнозувати можливу малігнізацію патологічного процесу [32, 78].

1.3 Сучасні підходи до лікування гіперпластичних процесів ендометрія з урахуванням клініко-морфологічних особливостей

В Україні лікування тактика пацієнток з ГПЕ регламентована наказом МОЗ України від 05.05.2021 № 869 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіперплазія ендометрія»" [25]. Згідно цього протоколу на першому етапі проводиться видалення патологічно

зміненого ендометрія з його дослідженням в морфологічній лабораторії [25, 39]. В подальшому для вибору тактики ведення найбільш важливим моментом є наявність чи відсутність атипових змін в клітинах ендометрія [17, 56]. Також потрібно враховувати характер клінічних проявів, супутню гінекологічну та соматичну патологію, репродуктивні плани, вік пацієнтки [13, 15]. При виборі між оперативним та консервативним лікуванням враховується можливість хірургічного втручання та прихильність до лікування в разі проведення медикаментозної терапії [25].

Оперативну тактику лікування використовуються в тих випадках, коли ГПЕ мають стійкий рецидивуючий перебіг або ж при супутній патології (артеріальна гіпертензія, ендокринні порушення, ожиріння, печінкова та ниркова недостатність) [29, 40, 43]. Найбільш радикальним методом хірургічного втручання в даному випадку є гістеректомія [49]. Вважається, що в останні роки хірургічна тактика лікування при ГПЕ використовуються частіше, ніж раніше [16, 123]. Особливо це стосується країн Західної Європи та Північної Америки, де оперативне втручання є основним методом лікування жінок з ГПЕ, які старші за 40 років [61]. Наприклад, в Великобританії за рік проводиться в середньому 100 тисяч гістеректомій [59, 116]. При цьому післяопераційні ускладнення спостерігаються більш ніж у 9 % випадків [98]. Летальність при проведенні гістеректомії становить в середньому 0,08-0,1 % [27]. В якості альтернативи у деяких пацієнток може проводитись абляція ендометрія [18].

Після впровадження в повсякденну практику гістерорезектоскопія використання радикальних хірургічних операцій з приводу ГПЕ зменшилась в середньому на 35-40 % [18, 29]. Доведено, що при абляції ендометрія електродом, який має широку основу, практично не виникають серйозні ускладнення [23]. В той же час, цей метод дає можливість отримати необхідну кількість біологічного матеріалу для гістологічного аналізу [21]. Більш простою, але не менш ефективною методикою є абляція ендометрія, яка ні чим не поступається електродній та термічній абляції [58, 128].

Новий протокол з надання медичної допомоги при ГЕ, розроблений робочою групою в Україні (затверджена наказом МОЗ України від 05.05.2021), був заснований на клінічних рекомендаціях ACOG і SGO від 2020 року [25]. Згідно цих рекомендацій пацієнтки з ГЕ без атипії, мають на II етапі отримувати консервативне лікування гестагенами або допускається резектоскопічна абляція ендометрія [39, 25].

Тривалість гормональної терапії для супресії ендометрій з використанням гестагенів або агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) складає 6 місяців [30, 34]. Повторне гістологічне дослідження при простій гіперплазії проводиться кожні 6 місяців, при комплексній гіперплазії – кожні 3 місяці [43, 45]. Якщо через 3 місяця повторно виявляється ГЕ, пацієнткам потрібна корекція схеми лікування. При атиповій гіперплазії терапія має проводитись під наглядом гінеколога-онколога [52, 70]. При атиповій ГЕ консервативне лікування з гістологічним контролем проводиться лише у пацієток, які мають репродуктивні плани або протипоказання до хірургічного втручання [43, 45]. При цьому до теперішнього часу залишається не визначеним найбільш ефективний гестагенний препарат для консервативної терапії [72, 124]. Схеми найбільш досліджених препаратів при даній патології приводиться в сучасних рекомендаціях з лікування ендометріальної інтраепітеліальної неоплазії [75].

На III етапі повинна проводитися нормалізація співвідношення естрогенів та прогестеронів [61, 112]. Оптимальне відношення рівня цих гормонів в лютеїновій та фолікулярній фазах відповідає за нормальну секреторну трансформацію та проліферацію ендометрія [14, 83]. Також на III етапі лікування велика увага приділяється усуненню факторів ризику розвитку ГЕ, таких як метаболічний синдром, ожиріння, синдром полікістозу яєчників, цукровий діабет та інші [14].

Жінкам репродуктивного віку для нормалізації менструального циклу та збереження репродуктивної функції використовують КОК, в складі яких є гестагени [58, 66, 94]. Ці препарати мають антипроліферативний ефект на ендометрій та забезпечують відновлення двофазного циклу [66, 75]. Також

ефективною є локальна терапія гестагенами, а саме внутрішньо-маткова система, що виділяє левоноргестрел [67, 123, 125].

В період менопаузи при необхідності використовуються агоністи ГнРГ, а в разі потреби в проведенні замісної гормональної терапії (ЗГТ) – монофазні гестагени з сильним антипроліферативним ефектом [87, 126]. Також можливо призначення ЗГТ в поєднанні з локальною терапією гормонами [19].

Згідно з сучасними рекомендаціями ACOG і SGO, провідним методом лікування ГЕ з атипією є тотальна гістеректомія, в ході якою можуть також видалятися придатки [70, 94]. Подібна терапія дає можливість провести повну профілактику рецидивів патологічного процесу. В той же час, принципи консервативної терапії ГЕ при наявності атипії залишаються досить контраверсійними, незважаючи на велику кількість досліджень з цього питання [91, 105, 126]. На сьогодні відсутні єдині стандартизовані протоколи щодо медикаментозного лікування цієї патології. Залишаються нез'ясованими тривалість та режим прийому гестагенів, оптимальний час спостереження після терапії, а також гістологічні аспекти контролю регресії ГЕ з атипією [33, 128].

Важливою проблемою при проведенні медикаментозної терапії ГЕ незалежно від наявності атипії є резистентність до прогестеронів [108, 119]. Особливо це стосується пацієнок, які мають супутню міому матки [128].

Основними причинами неефективності прогестерону є призначення при ГЕ з атипією (вона, як правило, є гормонально нечутливою), неповне формування прогестеронових рецепторів [16, 44], різний рівень експресії рецепторів до статевих гормонів в ендометрії [71]. На теперішній час відсутні чіткі критерії, які дозволили би спрогнозувати чутливість рецепторів до естрогенів та прогестерону [53]. Це пов'язано з суперечливістю даних літератури щодо вмісту цих рецепторів в гіперплазованому ендометрії [14, 43, 53].

Після отримання нових даних про патогенетичні механізми ГЕ і дію окремих препаратів оновлені рекомендації ВООЗ від 2014 р. направлені на удосконалення принципів лікування цієї патології [15, 43, 53]. На теперішній час найбільш досконалими є рекомендації Американського коледжу акушерів і

гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) і Товариства гінекологічної онкології (Society of Gynecologic Oncology, SGO), які вийшли у 2015 році [39, 49]. Згідно цих рекомендацій основними сучасними принципами терапії GE є наступні [35, 45, 93]. По-перше, тактика лікування засновується на віці жінки, даних гістологічного обстеження, виразності клінічних симптомів та протипоказань до консервативного або хірургічного лікування [125]. Також велика увага приділяється аналізу репродуктивних планів конкретної пацієнтки [104, 120].

На першому етапі обов'язково проводиться гістологічне дослідження, від якого в першу чергу залежить вибір тактики лікування [52, 69]. Пацієнткам з атипичною формою GE в більшості випадків повинно проводитися радикальне оперативне лікування [94, 115]. Консервативна медикаментозна терапія є недостатньо ефективною, тому вона виконується тільки при наявності протипоказань до оперативного втручання або при бажанні жінки зберегти фертильність [69].

Якщо виявляється GE з атипією (EIN), основним методом лікування повинна бути тотальна гістеректомія, в той час як суправагінальна гістеректомія, абляція ендометрія не можуть забезпечити профілактику рецидивів [74, 76]. При інших видах GE в якості альтернативи гістеректомії доцільно використання органозберігаючих методів терапії або гормональних препаратів [64, 115]. На сучасному етапі основою лікування GE без атипії є гестагенна терапія у вигляді пероральних препаратів або внутріматочна гормональна левоноргестрел-рилізінг система (ЛНГ-ВМС) [96, 110]. В даному випадку методом вибору також може бути резектоскопічна абляція ендометрія [14].

Останнім часом була доказана роль ангіогенезу в розвитку пухлин, в тому числі аденокарциноми ендометрія [54, 108]. Тому багато дослідників прийшли до висновку, що зниження експресії VEGF або інгібіція його ефектів є перспективною для лікування аденокарциноми ендометрія [12, 33, 79]. Цей принцип може бути ефективним також і для лікування GE [108, 114]. На теперішній час на стадії клінічних випробувань знаходиться цілий ряд препаратів

з ангіогенним ефектом [31, 39]. Найбільш дослідженим є інгібування VEGF-залежного ангіогенезу з використанням специфічних моноклональних антитіл та інгібування внутрішньої тирозинкінази рецепторів до VEGF [12, 79].

Також, перспективним може бути інгібування сигнальних шляхів на нижчому рівні (PI3K / Akt і Ras / Raf) і гальмування протеолітичних систем (матриксних металопротеази, система активації плазміногену), які безпосередньо активують VEGF та забезпечують поширення нових судин на новоутворення. Ще одним із ефективних способів впливу на ангіогенез може стати корекція активності гіпоксичного фактора HIF-1 α [72, 124].

1.4 Особливості патогенезу, клінічного перебігу та лікування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки

Однією з найбільш розповсюджених коморбідних патологій у пацієток з гіперпластичними процесами ендометрія є міома матки. За даними різних дослідників її поширеність серед хворих на ГПЕ складає від 29 до 96 % [3, 4, 35, 39, 94, 105].

В останні десятиліття відзначається зростання захворюваності на гіперплазію ендометрія та міому матки. Особливо це стосується розвинутих країн, що дозволяє віднести ці патологічні стани до «хвороб цивілізації» [3, 4, 114].

Це обумовлює актуальність дослідження особливостей ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки [2, 42, 46].

Висока поширеність цих патологічних станів у пацієток з ГПЕ можливо, обумовлена взаємним впливом проліферативних процесів ендометрія та міометрія [2, 6].

Доведено, що ГПЕ та міома матки мають спільні фактори ризику, такі як генетична схильність, використання контрацептивів, хронічні захворювання репродуктивної системи, патологія ендокринної системи, хронічна ановуляція, збільшення рівня пролактину, гормон продукуючі пухлині яєчників та різноманітна соматична патологія [69, 83, 108].

Раніше вважалося, що головними чинниками розвитку ГПЕ та лейоміоми матки є системна чи локальна гіперпродукція естрогенів, а також недостатність лютеїнової фази і недостатність продукції прогестерону [3, 42]. Однак, в подальшому було показано, що більше 70 % жінок з гіперпластичними захворюваннями та/або лейоміомою матки мають нормальні рівні естрогену та прогестерону протягом менструального циклу [89, 99].

На сучасному етапі основними спільними механізмами формування ГПЕ та лейоміоми матки є гіперпродукція естрогенів, порушення балансу про- та антионкогенних факторів, хронічні запальні процеси [83, 89, 109]. Одним з вирішальних факторів, що провокують розвиток ГПЕ та лейоміоми матки, є локальна гіперпродукція естрадіолу, що не збалансована локальною гіперпрогестеронемією [83].

Більшість авторів відзначають головну роль в патогенезі цих захворювань таким процесам, як збільшення проліферативної активності (Ki-67), зниження апоптозу, активація патологічного неоангіогенезу (VEGF-A), збільшення експресія ростових факторів (інсуліноподібний фактор росту 1 - IGF-1) [78, 79, 83].

Сумація цих патологічних факторів особливо в пізньому репродуктивному віці сприяє соматичній мутації на клітинному рівні з формуванням патологічної проліферації при регенерації пошкоджених клітин в ендометрії та міометрії [89, 111, 123].

Проблема лікування хворих з ГПЕ та лейоміомою матки є досить актуальною для сучасної гінекології у зв'язку з високою поширеністю цих патологічних процесів, а також їх взаємним негативним впливом на репродуктивну систему та загальну якість життя жінок [3, 42, 83].

На сучасному етапі ведення пацієнтів з ГПЕ та лейоміомою матки передбачає використання медикаментозного та хірургічного лікування [125]. При цьому враховується вік пацієток, особливості клінічної симптоматики, поширеність патологічного процесу, анамнез захворювання, екстрагенітальна патологія та ефективність попередньої терапії [83, 109].

Більшість дослідників вважають, що при поєднанні ГПЕ та лейоміоми матки необхідно надавати перевагу радикальному оперативному лікуванню, а саме гістеректомії [42, 114, 125]. Його основна перевага – повне видалення передракового патологічного процесу [39, 42]. Проте, радикальне хірургічне лікування має багато недоліків, а саме травматичність, тривалий реабілітаційний період, а також втрата репродуктивної функції [82, 125]. Тому, останнім часом йде активний пошук ефективного консервативного лікування поєднаної доброякісної патології матки, зокрема, ГПЕ та лейоміоми матки [58, 84, 89, 114].

Сучасна консервативна терапія у жінок з поєднанням ГПЕ та лейоміоми матки заснована на використанні агоністів та антагоністів гонадотропін рилізінг гормону (ГнРГ), антигонадотропних препаратів та антипрогестинових засобів. Найбільш перспективним на теперішній час вважається використання агоністів ГнРГ [58, 85].

Вплив агоністів ГнРГ призводить до зниження рівня естрадіолу до постменопаузальних значень [82, 116]. Цей стан зберігається протягом усього періоду лікування, супроводжується аменореєю і призводить до гальмування росту і розвиток гормонозалежних проліферативних патологічних утворень [58, 82, 109].

У пацієток в пременопаузальному періоді, мають гіперплазію ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки малих розмірів, при виборі гормонального лікування перевагу слід віддавати агоністам ГнРГ [112, 116]. Доведено, що призначення лейпроліду ацетату (ЛА) в дозі 3,75 мг на місяці протягом 6 міс забезпечує лікування гіперплазії ендометрія у даного контингенту хворих і значне зменшення розмірів лейоміоми матки (на 40-50 %) [58, 82].

В той же час, використання гестагенів пацієткам в пременопаузальному періоді, що страждають гіперплазією ендометрія і лейоміомою матки, супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, однак не гарантує виключення рецидивів гіперплазії ендометрія протягом першого року після закінчення лікування, а також не забезпечує зменшення розмірів лейоміоми матки [42, 87, 89]. Позитивним моментом призначення ЛА є відсутність місцевих

алергічних реакцій на введення препарату, а також таких небажаних ефектів, як збільшення маси тіла, підвищення артеріального тиску, ознаки андрогенізації або затримки рідини [3, 58].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Робота виконана на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедрою – д. мед. н., професор Ю.Я. Круть) у гінекологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №7» м. Запоріжжя та КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР (м. Запоріжжя).

Відповідно до задач дослідження, під спостереженням знаходились 147 жінок з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою з лейоміомою матки або без неї у віці від 24 до 65 років (середній вік – $42,3 \pm 1,23$ років), які дали інформаційну згоду на участь. Інформаційна згода була затверджена Комісією з питань біоетики ЗДМУ (протокол № 2 від 1 березня 2018 р.).

Критерії включення: верифікована гіперплазія ендометрія без атипії або аденокарцинома при наявності лейоміоми матки або без неї.

Критерії виключення: серцева недостатність III-IV функціонального класу, дихальна недостатність, ниркова та/або печінкова недостатність, коматозні станб будь-якої етіології, декомпенсований цукровий діабет, гострі інфекційні захворювання, гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 місяців, онкологічні захворювання іншою локалізації та психічні захворювання, відмова у підписанні добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.

На момент включення в дослідження усі хворі жінки перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні гінекології КУ «Міська клінічна лікарня №7» м. Запоріжжя або відділенні гінекології КП «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» ЗОР (м. Запоріжжя).

Пацієнтки були розділені на 3 групи в залежності від конкретної форми патології ендометрія. У першу групу (I групу) увійшли 54 хворих на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік $41,6 \pm 1,31$ років). Другу

групу (II групу) склали 67 пацієток з комплексною гіперплазією ендометрія без атиpii (КГБА) (середній вік $40,9 \pm 1,34$ років). Групи були розподілені на підгрупи в залежності від наявності лейоміоми матки. У третю групу (III групу увійшли 26 пацієток з аденокарциномою ендометрія (середній вік $43,59 \pm 1,43$ років). Групу контролю склали 20 осіб без гінекологічної патології (IV група).

Діагноз гіперплазії ендометрія верифікований на підставі скарг хворих, даних анамнезу та інструментальних методів обстеження (відеогістероскопія, УЗД органів малого тазу) згідно рекомендацій американського коледжу акушерства та гінекології (ACOG) і товариство гінекологічної онкології (SGO) від 2015 року [3, 39]. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

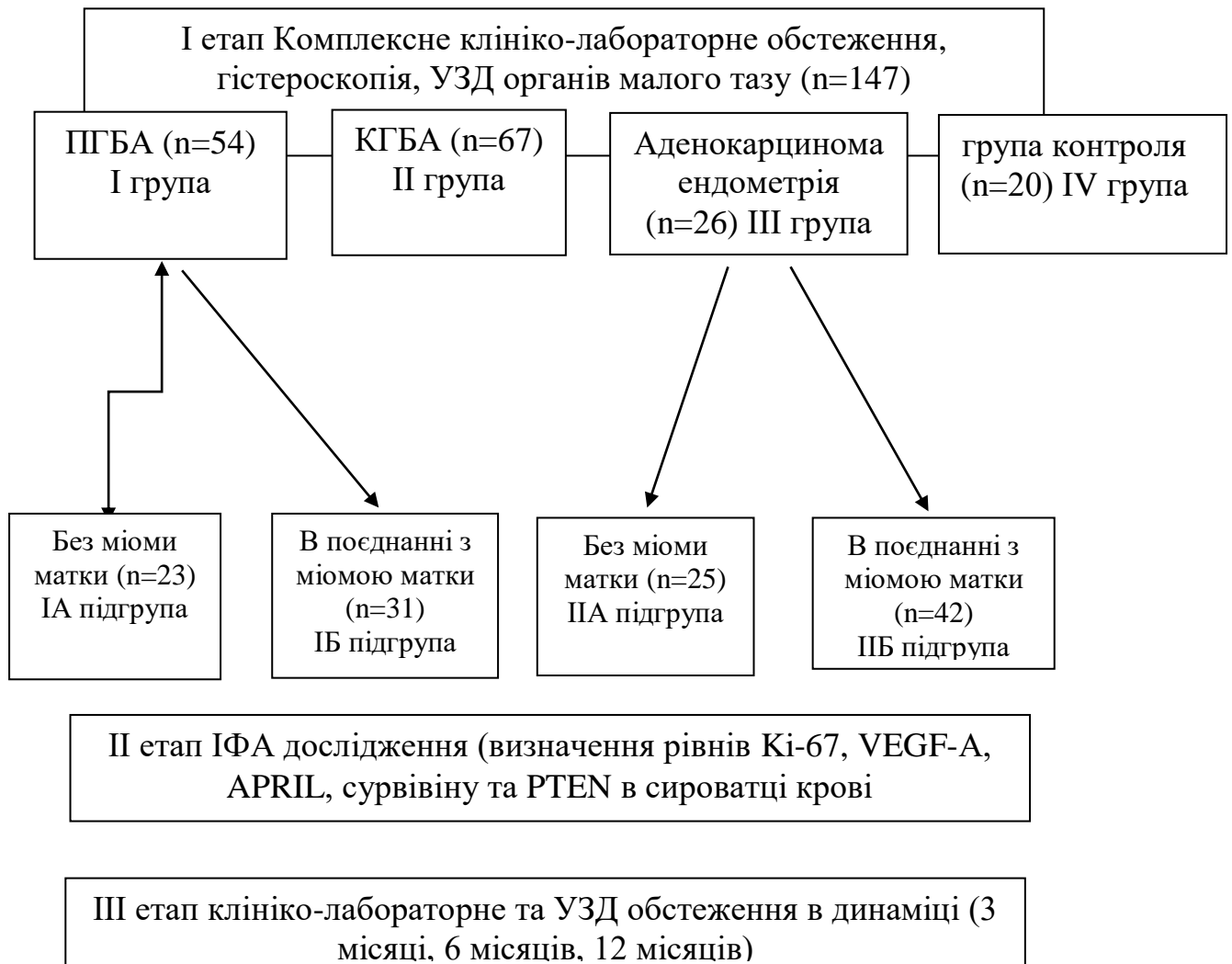


Рисунок 2.1 - Дизайн дослідження.

2.2 Методи дослідження

Пацієнткам проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з вивченням скарг, акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу. Для формування груп проведено УЗД органів малого тазу та гістероскопія з морфологічним дослідженням зразків ендометрія. Всім жінкам, залученим у дослідження виконували імуноферментний аналіз рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та PTEN в сироватці крові з оцінкою діагностичної та прогностичної значущості даних маркерів. Через 12 місяців проводилось повторне УЗД органів малого тазу з метою оцінки виникнення рецидивів ГПЕ. При проведенні повторного УЗД органів малого тазу оцінювали товщину ендометрія. Критерієм рецидивування ГПЕ було збільшення товщини ендометрія більше 15 мм та ЕМС більше 0,33 для жінок репродуктивного віку та збільшення товщини ендометрія більше 5 мм та ЕМС більше 0,15, виявлені через рік після проведеного лікування [45, 119]. Також в якості критерія настання рецидивів використовували неоднорідність тканини ендометрія з переважанням гіперехогенних включень діаметром 0,1–0,3 см для оцінки настання рецидивів [5].

Клініко-біохімічне дослідження включало: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення глюкози крові, рентгенографію органів грудної клітини.

УЗД органів малого тазу виконували два рази: з метою встановлення діагнозу та для контролю ефективності лікування ГПЕ. УЗД проводили усім пацієнткам за загальноприйнятою методикою на апараті "MyLab50" ("Esaote", Італія) із застосуванням вагінального транс'юдера (зі змінною частотою 6,5 і 7 МГц) з використанням кольорового доплерівського кватиркування (КДК). Сонографію у пацієнток проводили на 5–8-й день менструального циклу. За допомогою даного методу дослідження оцінювали товщину ендометрія (М-Ехо), наявність, розміри та локалізацію лейоміоми матки. У хворих на АК ендометрія реєстрували структуру новоутворення матки, їх діаметр, глибину інвазії у м'язову стінку матки. Досліджували ехоструктуру шийки матки та ендоцервіксу. Також проводилась оцінка розмірів яєчників та кількості фолікулів. Звертали увагу на

ознаки функціональної активності яєчників, такі як стан фолікулярного апарату і наявність жовтого тіла. При проведенні ультразвукового дослідження органів малого тазу визначали наявність патологічних структур та злуквих процесів.

Гістероскопію проводили в умовах операційної зали за допомогою ендоскопічного обладнання та хірургічного інструментарію. Використовували біполярний гістероскоп «Karl Storz» (Німеччина). При проведенні гістероскопії орошення порожнини матки проводили ізотонічним розчином хлориду натрію. Оцінювали розміри і форму порожнини матки, рельєф її стінок, стан ендометрія, ступінь виразності і рівномірності судинного малюнка, товщину, забарвлення та характер складчастості. Далі виконували біопсію слизової оболонки цервікального каналу та матки. Отриманий біоматеріал відправлявся на гістологічне обстеження.

Морфологічному дослідженню підлягали біоптати ендометрія та цервікального каналу, отримані в результаті гістероскопії. Їх фіксували 4% розчином нейтрального формаліну і заливали парафіном за стандартною методикою.

Імуноферментне дослідження проводилось на базі Навчального медико-лабораторного центру (директор д.мед.н, професор Абрамов А.В.). Визначали рівні Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та pPTEN в сироватці крові. Забір крові в обсязі 10 мл проводився з периферичної вени натще з 8.00 до 10.00. Протягом 30 хвилин після забору біоматеріалу пробірки з кров'ю доставлялися в лабораторію. Далі пробірки з кров'ю піддавалися центрифугуванню при 2000 оборотах на хв. протягом 10 хв. Пробірки з відцентрифужованою сироваткою зберігалися в спеціальних морозильних камерах при температурі -20 °C. Через 6 місяців всі пробірки з біоматеріалом одночасно піддавалися пасивному розморожуванню при t=20 C протягом 30 хвилин. Потім при особистій присутності автора в підготовленому матеріалі фахівцем лабораторії одномоментно визначався вміст Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та PTEN за стандартними методиками у відповідності з інструкціями виробника.

Рівень Ki-67 в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів Human Ki-67 ELISA («Elabscience», США). На попередньому етапі контролю, стандарти Ki-67, зразки для тестування та буфера для розведення вносили в лунки мікропланшетів по 100 мкл з попереднім покриттям антитілами до Ki-67. Додавали по 50 мкл кон'югату в кожну лунку та ретельно перемішували. Протягом інкубації протягом 1 години при температурі 37° С антитіла зв'язувалися з Ki 67, фіксованим на дні лунок мікропланшетів. Після повторної промивки мікропланшетів в лунки додавали по 50 мкл субстрату А і 50 мкл субстрату В у кожну лунку, включаючи порожню контрольну лунку та інкубувати 10-15 хвилин при 37° С. Далі додавали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку, включаючи порожню контрольну лунку та ретельно перемішували. Одразу визначали оптичну щільність (O.D.) при 450 нм, використовуючи зчитувач мікропланшетів. Оптична щільність при цьому була пропорційна концентрації Ki-67. На калібрувальній кривій по осі X відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію Ki-67 в тестованих зразках визначали за калібрувальною кривою.

Рівень VEGF-A в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів VEGF-A ELISA Kit («Elabscience», США). Перед початком аналізу всі реагенти досягали кімнатної температури (18-25°С). Позначали знімні 8-лункові смужки відповідно до експерименту. Додавали по 100 мкл кожного стандарту і відбирали пробу у відповідні ячійки. Покриті лунки інкубували 2,5 години при кімнатній температурі. Після промивання додавали до кожного стандарту 100 мкл приготованих біотинільованих антитіл та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі з легким струшуванням. Після наступного промивання додавали до кожної ячійки 100 мкл підготовленого розчину стрептавідину та інкубували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі з легким струшуванням. Далі після промивання додавали 100 мкл одномоментного реагенту субстрату ТМВ (елемент Н) у кожну лунку та інкубували протягом 30

хвилин при кімнатній температурі в темряві з легким струшуванням. Додавали 50 мкл стоп-розчину (елемент I) у кожну лунку. Одразу визначали оптичну щільність (O.D.) при 450 нм, використовуючи зчитувач мікропланшетів. Оптична щільність при цьому була пропорційна концентрації VEGF-A. На калібрувальній кривій по осі X відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію VEGF-A в тестованих зразках визначали за калібрувальною кривою.

Рівень APRIL в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів APRIL ELISA Kit («Elabscience», США). Перед початком аналізу всі реагенти досягали кімнатної температури (18-25°C). Додавали по 100 мкл кожного стандарту і відбирали пробу у відповідні ячійки. Після промивання додавали до кожного стандарту 50 мкл приготованих біотинільованих антитіл та інкубували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після наступного промивання додавали до кожної ячійки 100 мкл підготовленого розчину стрептавідину та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі з легким струшуванням. Далі після промивання додавали 100 мкл одномоментного реагенту субстрату ТМВ (елемент Н) у кожну лунку та інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в темряві. Додавали 100 мкл стоп-розчину (елемент I) у кожну лунку. Одразу визначали оптичну щільність (O.D.) при 450 нм, використовуючи зчитувач мікропланшетів. Оптична щільність при цьому була пропорційна концентрації APRIL. На калібрувальній кривій по осі X відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію APRIL в тестованих зразках визначали за калібрувальною кривою.

Рівень сурвівіну в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів Survivin ELISA Kit («Elabscience», США). Перед початком аналізу всі реагенти досягали кімнатної температури (18-25°C). Визначали лунки для розведеного стандарту, контролю та зразка. Підготували 7 лунок для стандартних, 1 лунку для контролю. Додавали 100 мкл кожного з розведень стандарту, контролю та зразків у

відповідні лунки. Інкубуйте протягом 1 години при 37° С. Після промивання додавали 100 мкл реагенту А для виявлення робочого розчину в кожному лунку та інкубувати протягом 1 години при 37° С. Після трикратного промивання додавали до кожної лунки 100 мкл робочого розчину детектора В, закривали лунки герметиком для пластин і інкубувати протягом 30 хвилин при 37° С. Повторювали процедуру промивання 5 разів. Додавали 90 мкл розчину субстрату в кожному лунку. Накривали новим ущільнювачем для пластин та інкубували 10 - 20 хвилин при 37° С. Додавали 50 мкл стоп-розчину в кожному лунку та ретельне перемішували. Одразу визначали оптичну щільність (O.D.) при 450 нм, використовуючи зчитувач мікропланшетів. Оптична щільність при цьому була пропорційна концентрації APRIL. На калібрувальній кривій по осі X відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію APRIL в тестованих зразках визначали за калібрувальною кривою.

Рівень рPTEN в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів рPTEN ELISA Kit («Elabscience», США). Встановлювали стандартну, зразкову та контрольну (нульову) лунки на попередньо покриті покриття. Кожен стандарт та зразок у двох примірниках. Додавали 100 мкл буфера для розведення зразка / стандарту в контрольну лунку. Додавали 100 мкл правильно розведеного зразка у лунки для досліджуваних зразків та інкубувати протягом 90 хвилин при 37° С. Додавали до кожного стандарту 100 мкл приготованих біотинільованих антитіл та інкубувати протягом 60 хвилин при 37° С. Після трикратного промивання додавали 100 мкл робочого розчину SABC у кожному лунку, закривали пластину та інкубували при температурі 37° С протягом 30 хвилин. Повторювали процедуру промивання 5 разів. Додавали 90 мкл субстрату TMB у кожному лунку, закрийте пластину та інкубуйте при температурі 37° С у темряві та інкубували при температурі 37° С протягом 15-30 хвилин. Додавали 50 мкл стоп-розчину в кожному лунку та ретельне перемішували. Одразу визначали оптичну щільність (O.D.) при 450 нм, використовуючи зчитувач мікропланшетів. Оптична щільність при цьому була пропорційна концентрації рPTEN. На калібрувальній кривій по осі X

відкладали концентрацію стандартів, а по осі Y – відповідне значення оптичної щільності. Концентрацію рРТЕН в тестованих зразках визначали за калібрувальною кривою.

2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка проводилась із застосуванням пакету ліцензійної програми "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього арифметичного) або Me (25-75 %) (медіана, 25 і 75 перцентиль) залежно від виду розподілу (параметричного або непараметричного). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою парного t-критерія Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йєтса). Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при нерівномірності розподілу.

Прогностичну значимість показників щодо настання несприятливих кардіоваскулярних подій (кінцевих точок) оцінювали за відношенням шансів (ВШ) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Відносний ризик – відношення частоти настання результату в осіб, які піддавалися впливу фактора ризику до частоти настання результату в осіб, що не піддавалися впливу фактора ризику. При $ВШ > 1$ ймовірність розвитку несприятливого результату в групі впливу фактора ризику вище, а при $ВШ < 1$ нижче, ніж у осіб без впливу фактора ризику. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ЕНДОМЕТРІЯ В ПОЄДНАННІ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

3.1 Порівняльна характеристика клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в групах дослідження

В даному розділі представлені результати дослідження репродуктивного та генеалогічного анамнезу, аналіз клінічного перебігу та супутньої патології відповідно до сформованих груп. Всього було сформовано три клінічні групи. У I групу увійшли 54 хворих на просту гіперплазію ендометрія без атипії (ПГБА) (середній вік $41,6 \pm 1,31$ років). II групу склали 67 пацієток з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії (КГБА) (середній вік $40,9 \pm 1,34$ років). Групи були розподілені на підгрупи в залежності від наявності лейоміоми матки. Група IA – ПГБА без лейоміоми матки, група IB – ПГБА з міомою матки, група IIA – КГБА без лейоміоми матки, група IIB – КГБА з міомою матки. У III групу увійшли 26 пацієток з аденокарциномою (АК) ендометрія (середній вік $43,59 \pm 1,43$ років). IV групу контролю склали 20 осіб без гінекологічної патології.

Жінкам з ГПЕ, залуеним у дослідження, проводилось консервативне лікування. Комбіновані оральні контрацептиви отримували 41,2% жінок, чисті прогестагени – 38,6 % пацієток, внутрішньоматкову спіраль з левоноргестрелом встановлювали у 20,2 % жінок. За проводимим лікуванням достовірних відмінностей між групами гіперплазії ендометрія не було.

Аналіз вікових особливостей (*табл. 3.1*) показав, що у хворих з лейоміомою матки спостерігалась тенденція до збільшення середнього віку. Відмінності досягли статистичної значущості ($p > 0,05$) в I групі хворих. Зокрема, середній вік жінок IA групи склав $37,5 \pm 1,24$ років. У хворих IB групи середній вік був $42,6 \pm 1,36$ років. Таким чином, пацієтки IB групи були достовірно старшими за жінок IA групи на 12,5 % ($p < 0,05$). Пацієтки IIA групи мали середній вік $37,9 \pm 1,14$ років. В групі жінок IIB групи середній вік склав $40,9 \pm 1,75$ років. Отже,

в групах комплексної гіперплазії достовірних ($p < 0,05$) вікових відмінностей між хворими в залежності від наявності лейоміоми матки виявлено не було.

У жінок III групи середній вік склав $43,6 \pm 1,43$. Хворі з АК ендометрія були достовірно старшими за хворих IA групи та IIA групи ($p < 0,05$). Між пацієнтками III групи та IB та IIB групами достовірних відмінностей не спостерігалось ($p > 0,05$).

Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що менархе у жінок в усіх групах переважно встановилось у віці 11-13 років (у 81,2 % пацієток). Раннє менархе мало місце від 26,1 % у IA групі до 30,8 % в III групі. Достовірних відмінностей між групами за цим показником не виявлено. Більше 3 штучних абортів в анамнезі зареєстровано у 30,4 % жінок IA групи, 23,8 % - IB групи, 24 % - у жінок IIA групи, 31,3% - у пацієток IIB групи, 34,6 % у жінок III групи без достовірних розбіжностей між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 3.1 - Репродуктивний анамнез пацієток в групах обстеження

n (%)	IA група (n=23)	IB група (n=31)	IIA група (n=25)	IIB група (n=42)	III група (n=26)
Вік	$37,5 \pm 1,24$	$42,6 \pm 1,36^*$	$37,9 \pm 1,14$	$40,9 \pm 1,75$	$43,6 \pm 1,43^\#$
Раннє менархе	6 (26,1 %)	6 (28,6 %)	7 (28 %)	9 (28,2 %)	8 (30,8 %)
Більше 3 штучних абортів	7 (30,4 %)	5 (23,8 %)	6 (24 %)	10 (31,3 %)	9 (34,6 %)

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з групою IA ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні III групи з групами IA та IIA, $p < 0,05$.

Частота використання гормональної контрацепції, а саме комбінованих оральних контрацептивів, також суттєво не відрізнялась між пацієнтками різних груп дослідження (табл. 3.2) і складала 26,1 % жінок групи IA, у 22,5 % - пацієток групи IB, 24,0 % - у жінок IIA групи, 28,2 % - у пацієток IIB групи, 15,3 % - у жінок III групи. У жінок, залучених у дослідження, в анамнезі спостерігались запальні захворювання репродуктивної системи – у 21,7 % жінок

групи ІА, у 19,4 % - пацієток ІБ групи, 20,0 % - у жінок ІА групи, 18,8 % - у пацієток ІБ групи. У хворих ІІІ групи запальні захворювання геніталій виявлялись достовірно частіше (у 38,5 %; $p < 0,05$) порівняно з усіма групами пацієток з гіперплазією ендометрія. Це свідчить про певну роль запальних процесів репродуктивної системи в розвитку злоякісних пухлин ендометрія.

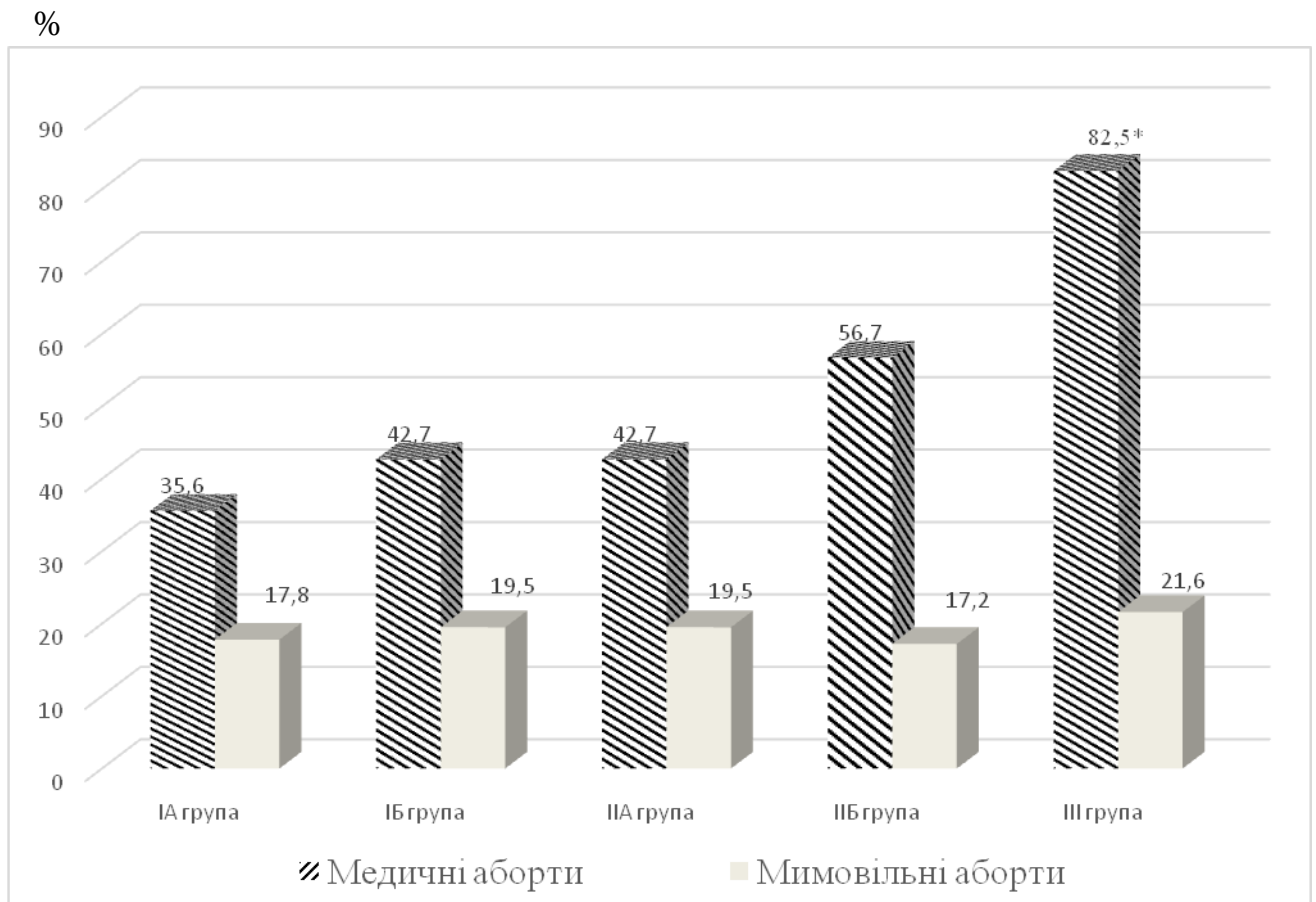
При аналізі репродуктивного анамнезу виявлена висока частота травматизації ендометрія шляхом тривалого використання внутрішньоматкової спіралі (ВМС), а саме внутрішньо маточних систем, що вивільняють левоноргестрел. Частота тривалого використання даного методу контрацепції була найвищою в групах ІБ (40,5 %) та ІІІ групи (38,5 %) і достовірно відрізнялась від групи ІА ($p < 0,05$). Таким чином, довготривале застосування ВМС можна вважати одним з чинників розвитку КГБА та АК ендометрія.

Таблиця 3.2 - Дані репродуктивного анамнезу пацієток

Дані репродуктивного анамнезу, n (%)	ІА група (n=23)	ІБ група (n=31)	ІА група (n=25)	ІБ група (n=42)	ІІІ група (n=26)
Використання гормональної контрацепції	6 (26,1 %)	7 (22,5 %)	6 (24 %)	9 (31,7 %)	4 (15,3 %)
Запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі	5 (21,7 %)	6 (19,4 %)	5 (20,0%)	8 (19,0 %)	10 (38,5 %) #
Довготривале використання ВМС	6 (26,1%)	9 (29,0%)	8 (32%)	17 (40,5%)*	10 (38,5%)*

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з групою ІА ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні з групами ІА та ІА, $p < 0,05$.

При аналізі частоти медичних абортів (рис. 3.1) виявлено, що вони достовірно частіше ($p < 0,05$) мали місце в групі жінок III групи порівняно з іншими групами (82,5 %). В групі IA частота виконання медичних абортів склала 35,6 %. У хворих IB частота медичних абортів становила 42,7 %. У пацієток IIA групи частота медичних абортів склала 43,4 %, у жінок IIB – 56,7 %. За частотою мимовільних абортів в репродуктивному анамнезі достовірних відмінностей між групами виявлено не було.



Примітка. * – вірогідна розбіжність показників у порівнянні з іншими групами, $p < 0,05$.

Рисунок 3.1 - Частота медичних та мимовільних абортів в залежності типу ГПЕ.

На рис. 3.2 представлена поширеність пологів та позаматкової вагітності в залежності від типу ГПЕ. Достовірних відмінностей між групами за цими даними репродуктивного анамнезу не виявлено.

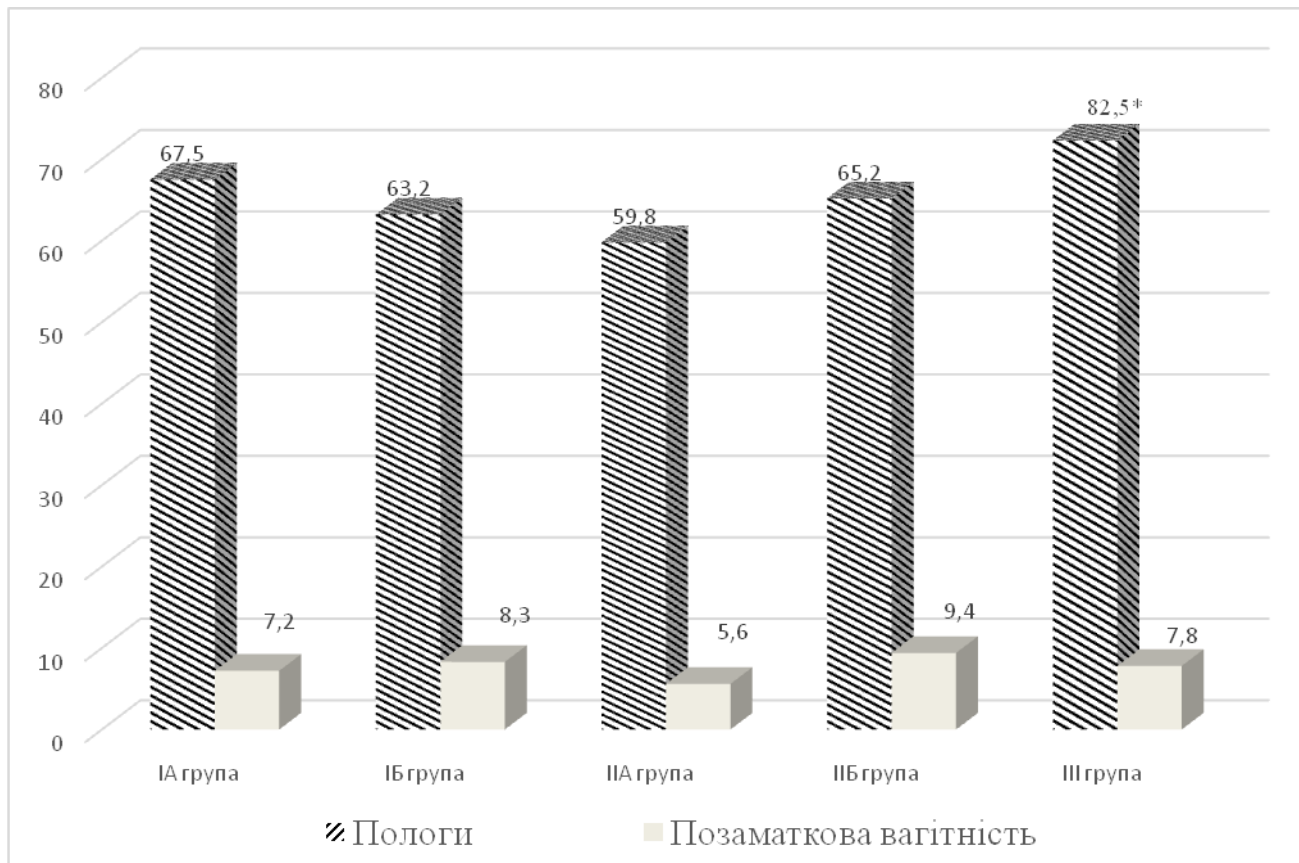


Рисунок 3.2 - Частота пологів та позаматкової вагітності в залежності типу ГПЕ.

При аналізі клінічних проявів ГПЕ в поєднанні з лейоміомою (табл. 3.2) виявлено, що основною причиною звернення до лікаря таких пацієнток були порушення репродуктивної функції у вигляді безпліддя. Безпліддя частіше спостерігалось у жінок ІІБ групи (40,7 %), проте відмінності з іншими групами не досягли критеріїв достовірності ($p < 0,05$). Високу поширеність порушень фертильності у цієї категорії пацієнток можна пояснити тим, що його основними причинами є ендокринопатії та хронічна запальна патологія органів малого тазу, які одночасно є головними факторами розвитку ГПЕ. В дослідженні аналізували частоту поширення гіперполіменореї, дисменореї, метрорагії та альгоменореї [4, 6]. Середня давність порушень менструального циклу становила $9,2 \pm 0,78$ місяців в групах ПГБА та $10,3 \pm 0,67$ місяців в групах КГБА.

За поширеністю гіперполіменореї, дисменореї та альгоменореї між групами ГПЕ не було достовірних відмінностей. Частота виявлення метрорагії була достовірно вищою в ІБ групі (40,6 %) в порівнянні з групами ІА (21,8 %; $p < 0,05$) та ІА (24 %; $p < 0,05$). В той же час значущих відмінностей за поширеністю метрорагії між групами ІІІА та ІІІБ при наявності лейоміоми матки не виявлено. У жінок ІІІ групи метрорагію виявляли у 53,8 % випадків, що достовірно вище порівняно з жінками ІА групи (21,8 %; $p < 0,05$) та ІА групи (24 %; $p < 0,05$). В ІІІ групі гіперполіменорея спостерігалась у 42,3% пацієток, що достовірно вище в порівнянні з ІА групою (21,8 %; $p < 0,05$) та ІА групою (24 %; $p < 0,05$).

Отже, за даними проведеного дослідження частота виявлення симптомів ГПЕ достовірно не відрізнялась в групах простої та комплексної гіперплазії ендометрія при наявності лейоміоми матки. Отримані дані можна пояснити тим, що початково проста гіперплазія, яка має високий проліферативний потенціал, може рецидивувати в формі як простої, так і комплексної гіперплазії. При АК ендометрія виявлені більш виражені клінічні прояви, ніж у хворих з ГПЕ без лейоміоми матки, що проявлялось у більшій поширеності гіперполіменорії та метрорагії. В той же час, значущих відмінностей між групами ІБ та ІІБ виявлено не було. Це свідчить про те, що при наявності супутньої лейоміоми матки прояви ГПЕ та АК ендометрія достовірно не відрізняються.

Таблиця 3.2 - Аналіз клінічних проявів при ГПЕ

Клінічний прояв, n (%)	ІА група (n=23)	ІБ група (n=31)	ІА група (n=25)	ІІБ група (n=42)	ІІІ група (n=26)
1	2	3	4	5	6
Безпліддя	6 (26,1%)	10 (31,0%)	8 (32%)	17 (40,4%)	10 (38,5%)
Гіперполіменорея	5 (21,8%)	7 (22,6%)	6 (24%)	13 (31,0%)	11 (42,3%)*#

Продовження таблиці 3.2					
1	2	3	4	5	6
Дисменорея	7 (30,4 %)	9 (29,1 %)	8 (32 %)	16 (38,1 %)	11 (42,3 %)
Метрорагія	5 (21,8 %)	10 (31,0 %)	5 (24 %)	17 (40,4 %)* [○]	14 (53,8 %)*# [○]

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні з ІБ групою ($p < 0,05$); [○] – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою, $p < 0,05$.

Серед коморбідної соматичної патології (табл. 3.3) у пацієток з ГПЕ частіше зустрічалась кардіальна патологія. В ІА групі кардіальна патологія спостерігалась у 4 жінок (17,4 %), в ІБ групі – у 6 пацієток (19,4 %), в ІА групі – у 8 жінок (32 %), в ІБ групі – у 14 жінок (33,3 %), в ІІІ групі – у 10 пацієток (38,5 %). У жінок, залучених у дослідження, серед патології серцево-судинної системи визначали нейроциркуляторну дистонію, артеріальну гіпертензію та дисметаболичну кардіоміопатію. Найбільш поширеною кардіальною патологією була артеріальна гіпертензія, яку загалом визначали у 24 пацієток у дослідженні (16,3 %). Артеріальна гіпертензія 1 ступеня зустрічалась загалом у 14 жінок (9,5 %), II ступеня – у 8 пацієток (5,4 %), III ступеня – у 2 жінок (1,4 %). Частота кардіальної патології була достовірно вище в ІБ групі ($p < 0,05$) та ІІІ групі ($p < 0,05$) в порівнянні з ІА та ІБ групами.

У пацієток, залучених у дослідження, виявляли цукровий діабет I та II типу. Цукровий діабет I типу зустрічався у 4 пацієток у дослідженні (2,7 %), цукровий діабет II типу спостерігали у 14 жінок (9,5 %). При оцінці частоти виявлення цукрового діабету в групах дослідження достовірних відмінностей не виявлено.

В ІА групі ожиріння спостерігалась у 4 жінок (17,4%), в ІБ групі – у 7 пацієток (22,6 %), в ІА групі – у 5 жінок (20,0 %), в ІБ групі – у 9 жінок (21,4 %), в ІІІ групі – у 8 пацієток (30,2 %). Серед усіх жінок з даною патологією

переважала I ступінь ожиріння (51,5 %), II ступінь зустрічалась у 30,3 % пацієнток, III ступінь – у 18,2 % пацієнток. За поширеністю ожиріння не спостерігалось значущих відмінностей між групами жінок з гіперплазією ендометрія.

Залізодефітну анемію виявляли у 4 жінок (17,4 %) в IA групі, в IB групі – у 12 пацієнток (38,7 %), в IIA групі – у 4 жінок (16,0 %), в IIB групі – у 12 жінок (28,6 %), в III групі – у 9 пацієнток (34,6 %). Серед пацієнток з анемією переважала I ступінь (76,4 %), II ступінь зустрічалась у 23,6 % жінок.

В групі IB матки виявлено достовірно більша поширеність залізодефіцитної анемії порівняно з пацієнтками групи IA ($p < 0,05$). У жінок з КГБА наявність лейоміоми матки також достовірно асоціювалась з поширеністю залізодефіцитної анемії ($p < 0,05$).

Патологію шлунково-кишкового тракту виявляли у 6 жінок (26,1 %) в IA групі, в IB групі – у 12 пацієнток (38,7 %), в IIA групі – у 7 жінок (28,0 %), в IIB групі – у 14 жінок (33,3 %), в III групі – у 10 пацієнток (38,5 %). Серед патологій шлунково-кишкового тракту переважав хронічний гастрит (53,0 %). Хронічний панкреатит спостерігали у 22,4 % пацієнток з гастроінтестинальною патологією, хронічний холецистит – у 20,4 %, хронічний коліт – у 14,3 %, захворювання печінки – 12,2 %.

Патологія щитоподібної залози спостерігалась у 3 жінок (13,1 %) в IA групі, в IB групі – у 4 пацієнток (12,9 %), в IIA групі – у 3 жінок (12,0 %), в IIB групі – у 7 жінок (16,7 %), в III групі – у 5 пацієнток (34 %). Серед патологій щитоподібної залози переважав аутоімунний тиреоїдит (63,6 %). Вузловий зоб виявляли у 22,7 % пацієнток, дифузний токсичний зоб – у 13,7% жінок з захворюваннями щитоподібної залози.

За поширеністю патологій шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози достовірних відмінностей між групами в залежності від наявності лейоміоми матки виявлено не було.

Кардіальна патологія достовірно асоціювалась з поширеністю лейоміоми матки (табл. 3.3) як у пацієнток з ПГБА ($p < 0,05$), так і у пацієнток з КГБА

($p < 0,05$). В групі ПГБА при наявності лейоміоми матки спостерігалась тенденція до збільшення поширеності патології нервової системи, але відмінності не досягли статистичної значущості. В групі КГБА наявність лейоміоми матки достовірно асоціювалась з поширеністю патології нервової системи ($p < 0,05$).

Пацієнтки III групи мали достовірно більшу поширеність ожиріння (30,2 %; $p < 0,05$) порівняно з хворими на ПГБА без лейоміоми. У хворих III групи анемія спостерігалась достовірно частіше (34,6 %; $p < 0,05$) порівняно з пацієнтками з ПГБА та КГБА без лейоміоми. За поширеністю патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози значущих відмінностей між групами досліджуваних не зустрічалось. За поширеністю цукрового діабету достовірних відмінностей між пацієнтками з аденокарциномою та жінками з ПГБА та КГБА не виявлено. Кардіальна патологія та захворювання нервової системи достовірно частіше спостерігались у жінок з аденокарциномою ендометрія порівняно з хворими на обидва види гіперплазії.

Таблиця 3.3 - Супутня соматична патологія в групах дослідження

Показники, n (%)	IA група (n=23)	IB група (n=31)	IIA група (n=25)	IIB група (n=42)	III група (n=26)
1	2	3	4	5	6
Кардіальна патологія	4 (17,4 %)	6 (19,4 %)	8 (32 %)	14 (33,3 %)*#	10 (38,5 %)*#
Цукровий діабет 2 типу	2 (8,6 %)	4 (12,9 %)	3 (12 %)	5 (11,9 %)	4 (15,3 %)
Залізодефіцитна анемія	4 (17,4 %)	12 (38,7 %)*	4 (16 %)	12 (28,6 %)○	9 (34,6 %)*○
Захворювання шлунково-кишкового тракту	6 (26,1 %)	12 (38,7 %)	7 (28 %)	14 (33,3 %)	10 (38,5 %)

Продовження таблиці 3.3					
1	2	3	4	5	6
Ожиріння	4 (17,4 %)	7 (22,6 %)	5 (20,0 %)	9 (21,4 %)	8 (30,2 %)*
Патологія щитоподібної залози	3 (13,1%)	4 (12,9%)	3 (12%)	7 (16,7%)	5 (19,2%)
Патологія нервової системи	4 (17,4%)	7 (22,6%)	4 (16%)	12 (28,6%) [○]	9 (34,6%)* [○]

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні з ІБ групою ($p < 0,05$); [○] – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою, $p < 0,05$.

Серед супутньої гінекологічної патології найбільш поширеним був аденоміоз (табл. 3.4). Аденоміоз частіше спостерігався у пацієток з комплексною гіперплазією ($p < 0,05$) порівняно з групою простої гіперплазії ендометрія незалежно від наявності лейоміоми матки. Висока поширеність цього патологічного стану у пацієток з ГПЕ може бути обумовлена спільними етіопатогенетичними ланками проліферативних процесів ендометрія, що створює підґрунтя розвитку лейоміоми матки та аденоміозу. В групі аденокарциноми ендометрія аденоміоз спостерігався у 42,3 % пацієток, що достовірно вище в поєднанні з групами хворих на ПГБА з лейоміомою та без лейоміоми ($p < 0,05$).

За даними проведеного дослідження слід зазначити високу поширеність доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози. Однак, достовірних відмінностей за цим показником між групами ГПЕ не виявлено. У пацієток ІІІ групи дисгормональне захворювання молочної залози зустрічалася достовірно частіше ($p < 0,05$) ІА групи. З іншими групами жінки з аденокарциномою не мали значущих відмінностей.

При аналізі поширеності синдрому полікістозу яєчників виявлено, що цей патологічний стан достовірно частіше ($p < 0,05$) виявлявся у жінок з ПГБА та КГБА, які мали лейоміому матки порівняно з пацієнтками без лейоміоми. У хворих III групи частота виявлення синдрому полікістозу яєчників була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у жінок IA групи та IIА групи. Достовірних відмінностей в виявленні цього патологічного стану між пацієнтками з аденокарциномою та ГПЕ з супутньою лейоміомою матки не спостерігалось.

Поліпи цервікального каналу також суттєво частіше ($p < 0,05$) виявляли у жінок з ПГБА та КГБА з лейоміомою матки порівняно з пацієнтками без лейоміоми. Частота виявлення поліпу цервікального каналу у жінок III групи була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у жінок IA та IIА групи.

Патологію шийки матки достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли в обох групах жінок з КГБА (без лейоміоми та з лейоміомою) та при аденокарциномі ендометрія порівняно з пацієнтками з ПГБА (без лейоміоми та з лейоміомою). За поширеністю хронічного ендометриту, хронічного двостороннього аднекситу, кісти яєчника та аномалій розвитку матки достовірних відмінностей між групами дослідження виявлено не було.

Таблиця 3.4 - Супутня патологія репродуктивної системи в групах дослідження

Показники, n (%)	IA група (n=23)	IB група (n=31)	IIA група (n=25)	IIБ група (n=42)	III група (n=26)
1	2	3	4	5	6
Аденоміоз	5 (21,7%)	7 (22,6%)	12 (48%)*#	17 (40,4%)*#	11 (42,3%)*#
Доброякісні дисгормональні захворювання молочної залози	9 (39,1%)	16 (51,6%)	12 (48%)	23 (54,8%)	16 (61,5%)*

Продовження таблиці 3.4					
1	2	3	4	5	6
Поліп цервікального каналу	2 (8,7%)	6 (19,4%)*	1 (4%)	7 (16,7%)○	7 (23,1%)*○
Дисплазія шийки матки	3 (13,1%)	4 (12,9%)	5 (20%)●	9 (21,4%)●	6 (23,1%)●
Синдром полікістозу яєчників	2 (8,7%)	6 (19,4%)*	2 (8%)	8 (19,0%)○	7 (23,1%)*○
Хронічний ендометрит	3 (13,1%)	4 (12,9%)	3 (12%)	6 (14,3%)	5 (19,2%)
Хронічний двосторонній аднексит	2 (8,7%)	4 (12,9%)	2 (8%)	4 (9,5%)	3 (11,6%)
Кіста яєчника	3 (13,1%)	4 (12,9%)	3 (12%)	7 (16,7%)	5 (19,2%)
Аномалія розвитку матки	3 (13,1%)	3 (9,7%)	3 (12%)	7 (16,7%)	4 (15,4%)

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні з ІБ групою ($p < 0,05$); ○ – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); ● – відмінності достовірні в порівнянні з ІА та ІБ групами, $p < 0,05$.

Таким чином, відносно висока поширеність екстрагенітальної патології у жінок з різними формами ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки свідчить про необхідність зміни парадигми лікування таких пацієнток. Це показує істотний вплив супутньої патології на розвиток лейоміоми матки у пацієнток з ГПЕ та її прогресування. Тому необхідно не тільки зосереджувати увагу на основному захворюванні, а й враховувати потенційні ризики супутньої соматичної патології.

Серед гінекологічної патології найбільш поширеними у жінок з ПГБА та КГБА з лейоміомою матки були аденоміоз, патологія молочних залоз, поліп цервікального каналу та синдром полікістозу яєчників. Достовірні відмінності між групами з лейоміомою та без лейоміоми матки спостерігались за поширеністю аденоміозу, поліпу цервікального каналу та синдрому полікістозу яєчників.

При аналізі даних генеалогічного анамнезу пацієток (табл. 3.5) в досліджуваних групах виявлено, що міома матки у родичів достовірно частіше зустрічалась в групах ІБ (38,1 %) та ІІБ (37,8 %) порівняно з пацієтками без лейоміоми. Це свідчить про роль генетичних чинників при розвитку лейоміоми у пацієток з ГПЕ. До того ж, враховуючи високу поширеність лейоміоми матки у родичів пацієток з аденокарциномою (42,3 %), її можна вважати предиктором розвитку пухлинних процесів ендометрія. Злоякісні пухлини репродуктивних органів (50%) та онкологічні захворювання різних локалізацій (80,8 %) достовірно частіше порівняно з іншими групами спостерігались у родичів жінок з аденокарциномою ендометрія. Онкологічні захворювання різних локалізацій достовірно частіше спостерігались у родичів жінок з ІІБ групою порівняно з групою ІА. Суттєвих відмінностей між іншими групами за поширеністю онкологічних захворювань у родичів виявлено не було.

Таблиця 3.5 - Генеалогічний анамнез пацієток у дослідженні

Захворювання, n (%)	ІА група (n=23)	ІБ група (n=31)	ІІА група (n=25)	ІІБ група (n=42)	ІІІ група (n=26)
1	2	3	4	5	6
Міома матки	4 (17,4 %)	12 (38,7 %)*	4 (16 %)	16 (38,1 %)○	11 (42,3 %)*○
Злоякісні пухлини репродуктивних органів	3 (13,1 %)	4 (12,9 %)	4 (16 %)	8 (19,0 %)	13 (50 %) #

Продовження таблиці 3.5					
1	2	3	4	5	6
Онкологічні захворювання різних локалізацій	5 (21,7%)	10 (31,0%)	8 (32%)	17 (40,4%)*	21 (80,8%)#

Примітка. * – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); ○ – відмінності достовірні в порівнянні з ІА групою ($p < 0,05$); # – відмінності достовірні в порівнянні з усіма групами ГПЕ без атипії, $p < 0,05$.

Таким чином, аналіз репродуктивного анамнезу, соматичної та гінекологічної патології показав характерні особливості для ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки. Серед репродуктивного анамнезу за даними проведеного дослідження найбільше значення мало тривале використання ВМС, що можна вважати одним з чинників розвитку КГБА та АК ендометрія. Аденоміоз був найбільш поширеною гінекологічною патологією та спостерігався частіше при комплексній гіперплазії. У жінок з обома типами гіперплазії в поєднанні з лейоміомою частіше спостерігався синдром полікістозних яєчників порівняно з групами без лейоміоми. Серед коморбідної соматичної патології частіше за все спостерігалась АГ, яка асоціювалась з КГБА з лейоміомою матки та АК ендометрія. У жінок з КГБА наявність лейоміоми матки також достовірно асоціювалась з поширеністю залізодефіцитною анемії, кардіальної та неврологічної патології.

3.2 Порівняльна оцінка клінічного перебігу, супутньої патології, репродуктивного та генеалогічного анамнезу в залежності від віку

Для аналізу вікових особливостей клініко-морфологічних змін у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки пацієнок цієї групи розділили на підгрупи репродуктивного, перименопаузального та постменопаузального віку. До групи репродуктивного віку увійшло 40 жінок віком молодше 45 років. Групу

перименопаузального та постменопаузального віку склали 33 жінки старше 45 років.

Аналіз клінічних проявів показав, що в групі пацієнок репродуктивного віку основною причиною звернення було безпліддя (37,2 %). Також у жінок з ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки поширеними клінічними проявами були гіперполіменорея (спостерігалась у 24,8 %), дисменорея (32,6 %), метрорагія (36,7 %) та альгоменорея (23,2 %).

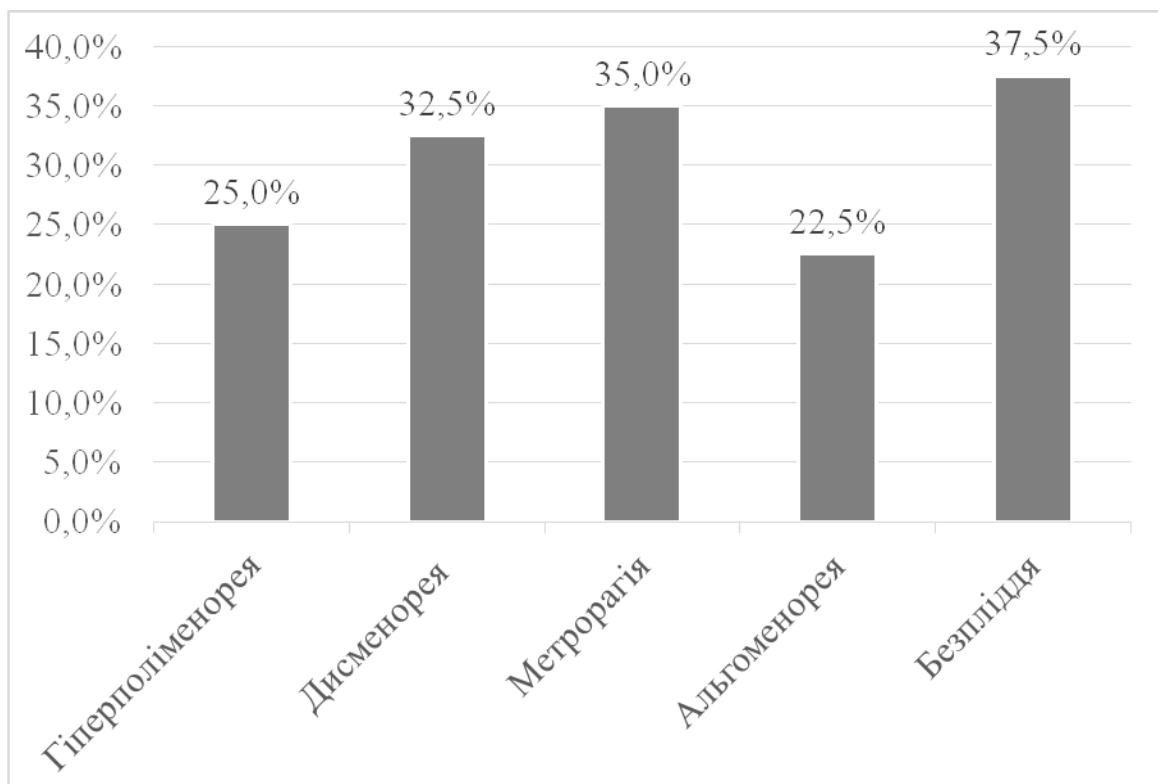


Рисунок 3.3 - Основні клінічні прояви у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки репродуктивного віку.

Переважаючими симптомами у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки перименопаузального віку були прояви клімактеричного синдрому (52,6 %) та метрорагія (42,4 %). У 36,4 % жінок спостерігалось вкорочення менструального циклу з гіпоолігоменореєю. Повне припинення менструації виявлялось у 21,2 % жінок з ГПЕ та лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку. Таким чином, у пацієнок з ГПЕ і супутньою лейоміомою матки переважає

менометрорагія, в той час як за даними інших досліджень жінок цієї вікової групи частота менометрорагії не перевищує 12-20 % [17]. Це можна пояснити впливом супутньої лейоміоми матки на перебіг ГПЕ у жінок перименопаузального та постменопаузального віку.

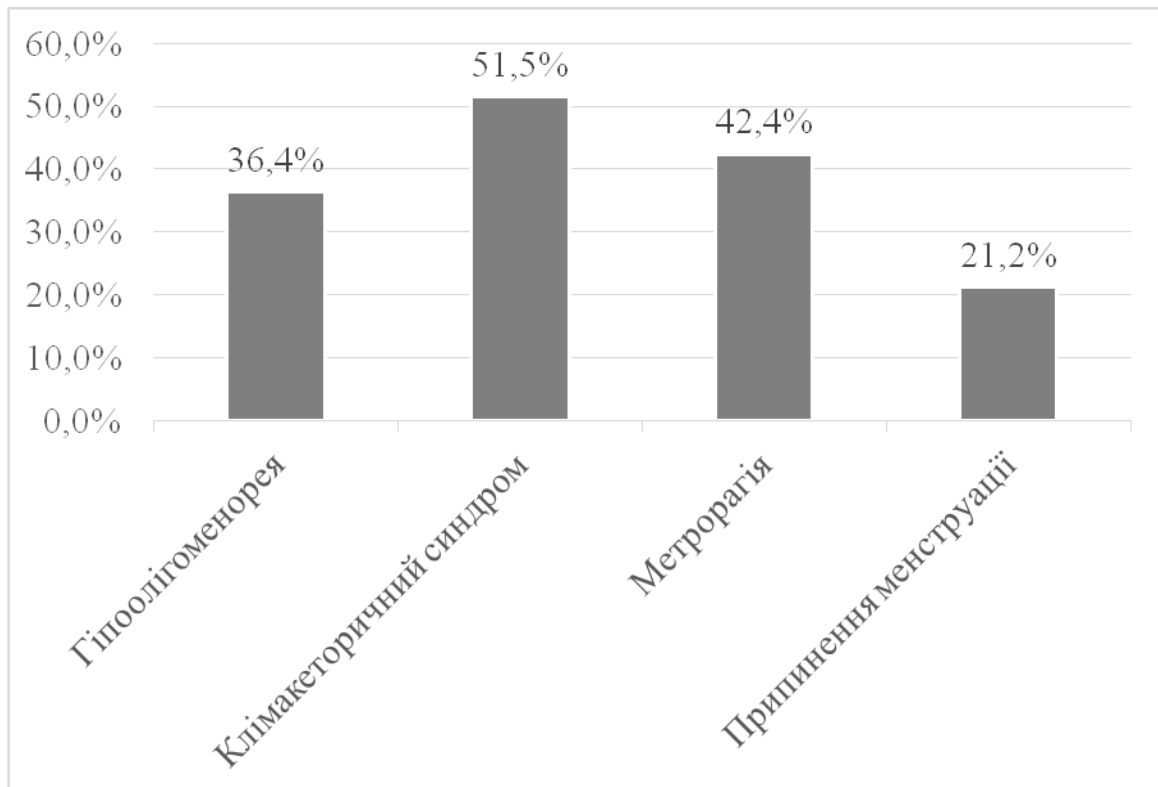


Рисунок 3.4 - Характер порушень менструації у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку.

Аналіз симптомокомплексу клімактеричного синдрому у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки показав, що у переважній більшості жінок спостерігались вазомоторні та психопатологічні симптоми (76 %). Підвищення артеріального тиску і тахікардія виявляли у 32 % жінок перименопаузального та постменопаузального віку. Також у 38 % пацієток виявляли сухість або сальність шкіри та її придатків (36,7 %) і гіпертрихоз (26 %).

Нейровегетативний синдром у пацієток з ГПЕ та лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку проявляється такими клінічними симптомами: пітливість (88,7 %), припливи (91,6 %), головний біль

(43,9 %), парестезії (54,2 %). Доволі поширеними були розлади психоемоційного характеру, серед яких емоційна лабільність (48,6 %), підвищена втомлюваність (58,6 %), зниження пам'яті (34,8 %), зниження працездатності (54,8 %).

При аналізі супутньої патології виявлено, що найбільш частою коморбідною патологією репродуктивної системи у хворих на ГПЕ та міому матки незалежно від віку (рис. 3.5) був аденоміоз. Цей патологічний стан однаково часто зустрічався як у групі репродуктивного віку, так і у групі перименопаузального та постменопаузального віку. Достовірних відмінностей за поширеністю цього патологічного процесу між цими віковими групами виявлено не було.

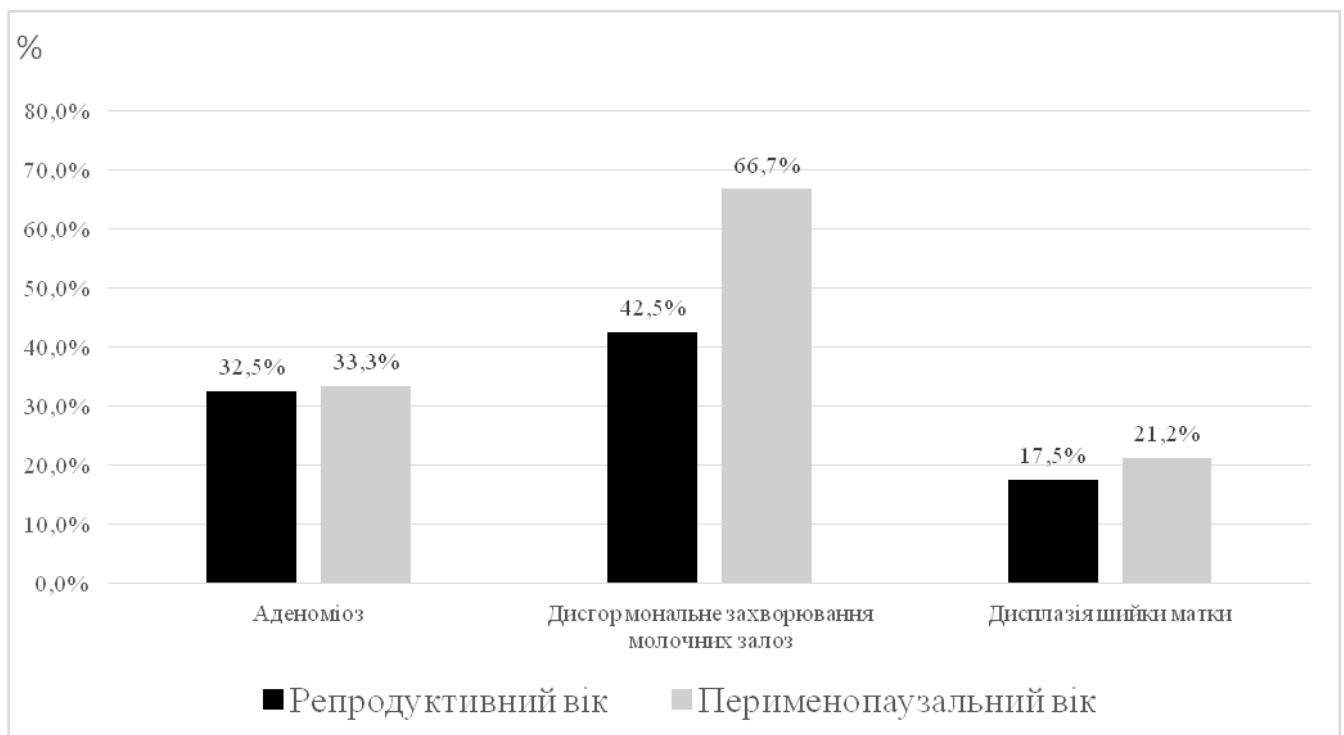


Рисунок 3.5 – Супутня патологія репродуктивної системи у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки різних вікових груп.

За даними проведеного дослідження поширеною супутньою патологією було дисгормональне захворювання молочних залоз у пацієток з ГПЕ та лейоміомою матки (рис. 3.6), яка достовірно частіше виявлялась в групі жінок перименопаузального та постменопаузального віку ($p < 0,05$). Синдром полікістозу яєчників також достовірно частіше спостерігався у жінок перименопаузального та постменопаузального віку порівняно з пацієтками у репродуктивному періоді ($p < 0,05$).

Поширеність хронічного аднекситу, навпаки, була значущо вищою у групі жінок репродуктивного віку порівняно з пацієнтками у перименопаузальному періоді ($p < 0,05$). За поширеністю хронічного ендометриту та патології шийки матки достовірних відмінностей між віковими групами виявлено не було ($p > 0,05$).

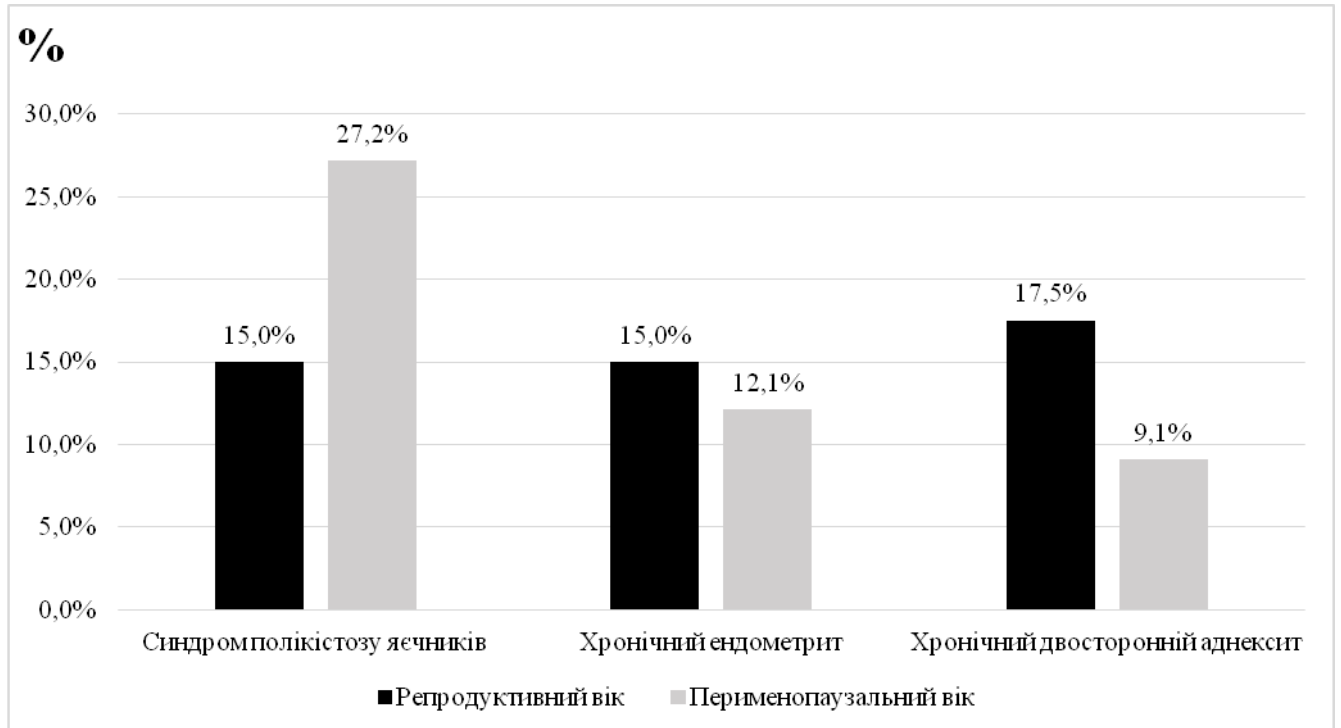


Рисунок 3.6 - Коморбідна репродуктивна патологія у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки різних вікових груп.

Аналіз супутньої соматичної патології (рис. 3.7) показав, що у найбільш поширеним коморбідним станом у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки є артеріальна гіпертензія. Поширеність цього патологічного стану була достовірно вищою у жінок перименопаузального та постменопаузального віку порівняно з пацієнтками репродуктивного віку ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігається і стосовно частоти цукрового діабету у вікових групах. За даними нашого дослідження, цукровий діабет достовірно вище зустрічався в групі перименопаузального та постменопаузального віку ($p < 0,05$). При аналізі поширеності ожиріння у вікових групах значущих відмінностей виявлено не було. У хворих на ГПЕ з супутньою лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку поширеність залізодефіцитної анемії була достовірно вищою порівняно з пацієнтками репродуктивного віку.

За поширеністю патології шлунково-кишкового тракту та щитоподібної залози значущих відмінностей між віковими групами виявлено не було. Кардіальна патологія та патологія нервової системи достовірно частіше зустрічається у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку порівняно з пацієнтками репродуктивного віку. Отже, в цілому жінки з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку мали суттєво більше коморбідних патологічних станів.

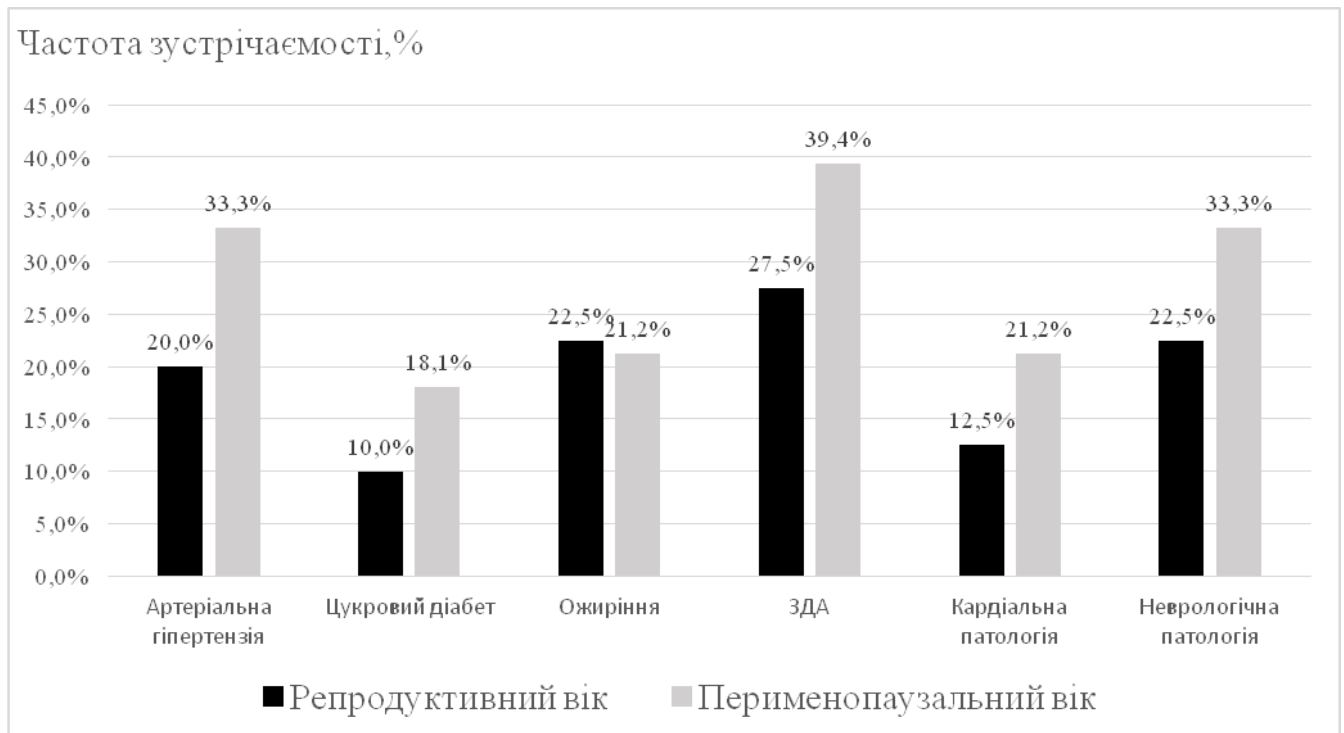


Рисунок 3.7 - Коморбідна соматична патологія у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки різних вікових груп.

3.3 Морфологічна та ультразвукова характеристика гіперпластичних процесів та аденокарциноми ендометрія

Для оцінки морфологічного стану ендометрія у пацієнток з ГПЕ та лейоміомою матки з діагностичною метою виконана гістероскопія з біопсією слизової оболонки цервікального каналу та порожнини матки. Проводився панорамний огляд порожнини матки, в ході якого оцінювали величину і форму порожнини матки, особливості рельєфу стінок, стан та товщину ендометрія, зміни судинного малюнку, стан маткових труб та ендочервіксу. В ході дослідження виконували біопсію слизової оболонки маточної порожнини та цервікального

каналу. Для оцінки стану ендометрія та виявлення типу ГПЕ матеріал, отриманий при біопсії, відправляли до лабораторії. В залежності від гістероскопічної картини ГПЕ виконували біопсію слизової оболонки з ділянок патологічних змін. При відсутності візуальних змін слизової оболонки матки для підтвердження нормального стану ендометрія виконували біопсію з передньої та задньої стінок матки.

Критерієм виключення пацієток із дослідження був здоровий ендометрій в середині фази секреції. Ознаками нормального стану порожнини матки при проведенні діагностичної гістероскопії вважали правильну форму маточної порожнини та ендометрій білого або жовтого коліру, що рівномірно розподіляється на стінках матки та має овальні або округлі вічки маткових труб. Також важливим критерієм нормального стану порожнини матки була відсутність анатомічних новоутворень.

Діагноз гіперплазії ендометрія встановлювався при гістологічному дослідженні біологічного матеріалу, отриманого під час проведення гістероскопії. При морфологічному дослідженні біоптатів ендіагностиці була використана стандартна класифікація ГПЕ. В дослідження були залучені пацієтки з простою гіперплазією ендометрія без атипії, комплексною гіперплазією ендометрія без атипії та аденокарциномою ендометрія. При розділенні на просту та комплексну гіперплазію ендометрія брали до уваги зміни співвідношення компонентів епітелія та стромі. Діагноз ПГБА ставився при збільшенні кількості залозистих та стромальних елементів з перевагою елементів залоз. КГБА визначали при наявності тісно розташованих залоз, що тісно прилягають одна до одної без наявності стромі між ними. При гістологічному дослідженні важливою ознакою даного виду гіперплазії є збільшення структурної складності залоз з чисельними латеральними та внутрішньозалозовими виступами епітелію в строму [22].

У 31 пацієток з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки, залучених у дослідження, виявили ПГБА. При даному патологічному стані ендометрій мав слабо виражені складки, розташовані в напрямку просвіту залоз. Для нього характерні численні залози різної форми та розміру, розподілені нерівномірно. За

структурою при ПГБА в нашому дослідженні залозистий епітелій практично не відрізнявся від епітелію нормального ендометрія в стадії проліферації. При цьому визначалась велика кількість цитогенної строми.

В проведеному дослідженні КГБА виявили у 42 жінок з ГПЕ та коморбідною лейоміомою матки. Основною відмінністю цього типу гіперплазії була більш виражена трансформація структури залозистого компоненту. Зокрема, спостерігалась наявність залоз різної форми та розміру зі складчастістю, направленою до просвіту залози. У пацієток цієї групи виявляли багаторядний залозистий епітелій з варіабельною мітотичною активністю. Строма при КГБА характеризувалась наявністю великої кількості фібробластних клітин з регіональною лімфоцитарною інфільтрацією. На деяких ділянках ендометрію при даній патології визначався набряк запального генезу. Характерним для морфологічної картини ендометрію жінок з КГБА, залучених до дослідження, було нерівномірне розподілення кровоносних судин, які на поверхневих ділянках мали розширення просвіту. Загалом морфологічна картина ПГБА та КГБА була схожою, а основні відмінності стосувались структури залоз.

При проведенні УЗД малого тазу відповідно до сучасного клінічного протоколу оцінювалась товщина ендометрія, однорідність тканини ендометрія та наявність гіперехогенних включень [5]. Критерієм гіперплазії ендометрія стало збільшення товщини ендометрія більше 15 мм для жінок репродуктивного віку. Після досягнення менопаузи критерієм гіперплазії було потовщення ендометрія більше 5 мм. Також для неінвазивної діагностики ГПЕ при УЗД органів малого тазу використовували ендометріально-маточне співвідношення (ЕМС). ЕМС – це відношення товщини ендометрія до передньозаднього розміру матки. Даний показник враховує більш швидкий темп інволюції ендометрія порівняно з міометрієм. ЕМС доцільно визначати у пацієток, які знаходяться в пери- та постменопаузі. При збільшенні цього показника у репродуктивному віці більше 0,33 діагностували гіперплазію едометрія. Критерієм ГПЕ після менопаузи було збільшення ЕМС більше 0,15 [5].

Аналіз цього показника у групах дослідження (Рис. 3.8) показав, що при КГБА з лейоміомою матки виявлена більша товщина ендометрія в порівнянні з групами ПГБА без лейоміоми та ПГБА з лейоміомою ($p < 0,05$). В групі КГБА без лейоміоми матки спостерігалась тенденція до збільшення товщини ендометрія порівняно з жінками з ПГБА без лейоміоми матки. Однак, відмінності не досягли статистичної значущості. Між групах ПГБА та КГБА з лейоміомою та без лейоміоми також не було виявлено достовірних відмінностей. В групі жінок репродуктивного віку товщина ендометрія була достовірно більшою порівняно з хворими у перименопаузальному періоді ($p < 0,05$). Це можна пояснити більшою проліферативною активністю на тлі гормональної стимуляції в групі жінок репродуктивного віку.

Товщина ендометрія, см

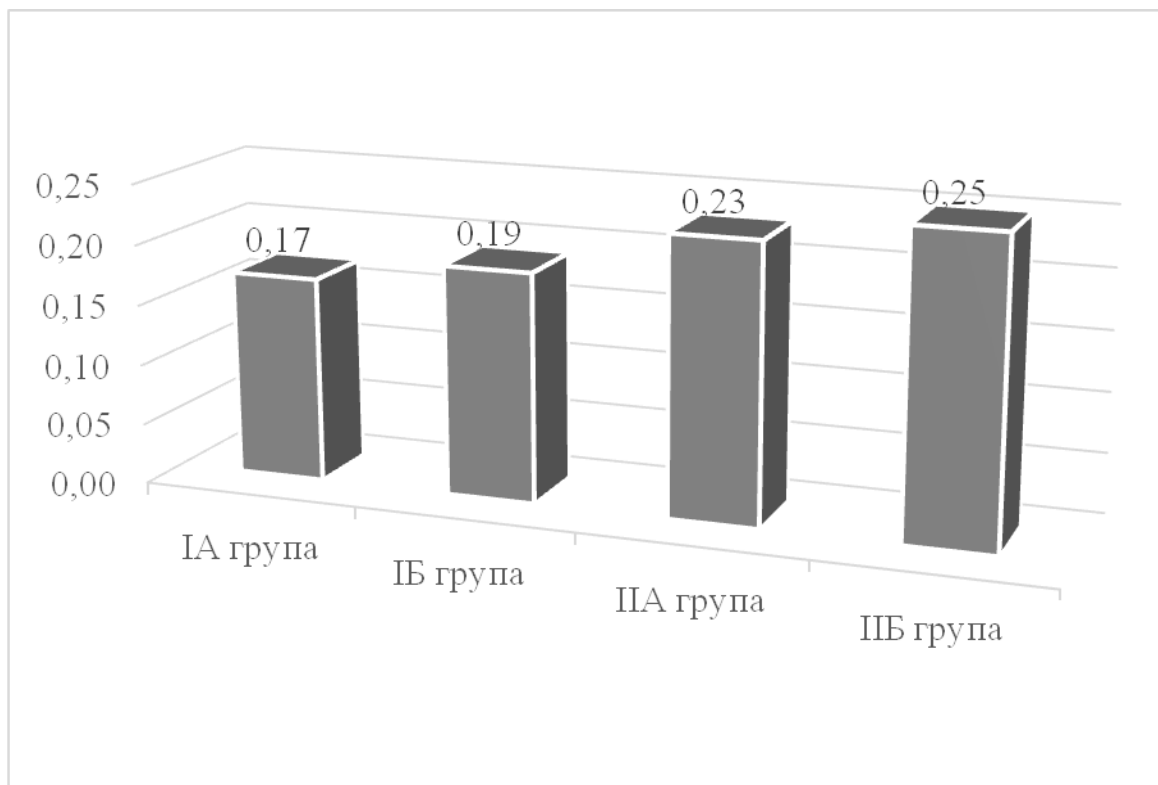


Рисунок 3.8 - Товщина ендометрія при різних формах ГПЕ у поєднанні з лейоміомою матки.

В дослідженні був проведений аналіз розподілу різних форм ГПЕ за віком. Аналіз проводився у групах жінок, які мали супутню міому матки (Рис. 3.9). Виявлено, що у репродуктивному віці ПГБА зустрічалась у 18 пацієнток (45 %). У

22 жінок репродуктивного віку виявляли КГБА (55 %). Пацієнтки перименопаузального та постменопаузального віку переважно мали КГБА, яку виявляли у 20 жінок з цією патологією (60,6 %). У 13 хворих у перименопаузальному періоді виявляли КГБА, що становило 29,4 % серед жінок цієї групи. Отже, в обох групах переважали пацієнтки з КГБА. Однак, в групі репродуктивного віку ці відмінності мали тенденцію до збільшення. В групі жінок перименопаузального та постменопаузального віку спостерігалось переважання КГБА, що мало статистичну значущість ($p < 0,05$). Отже, у хворих в перименопаузальному періоді переважно зустрічається КГБА, в той час як у жінок репродуктивного віку з однаковою частотою зустрічаються як ПГБА, так і КГБА.

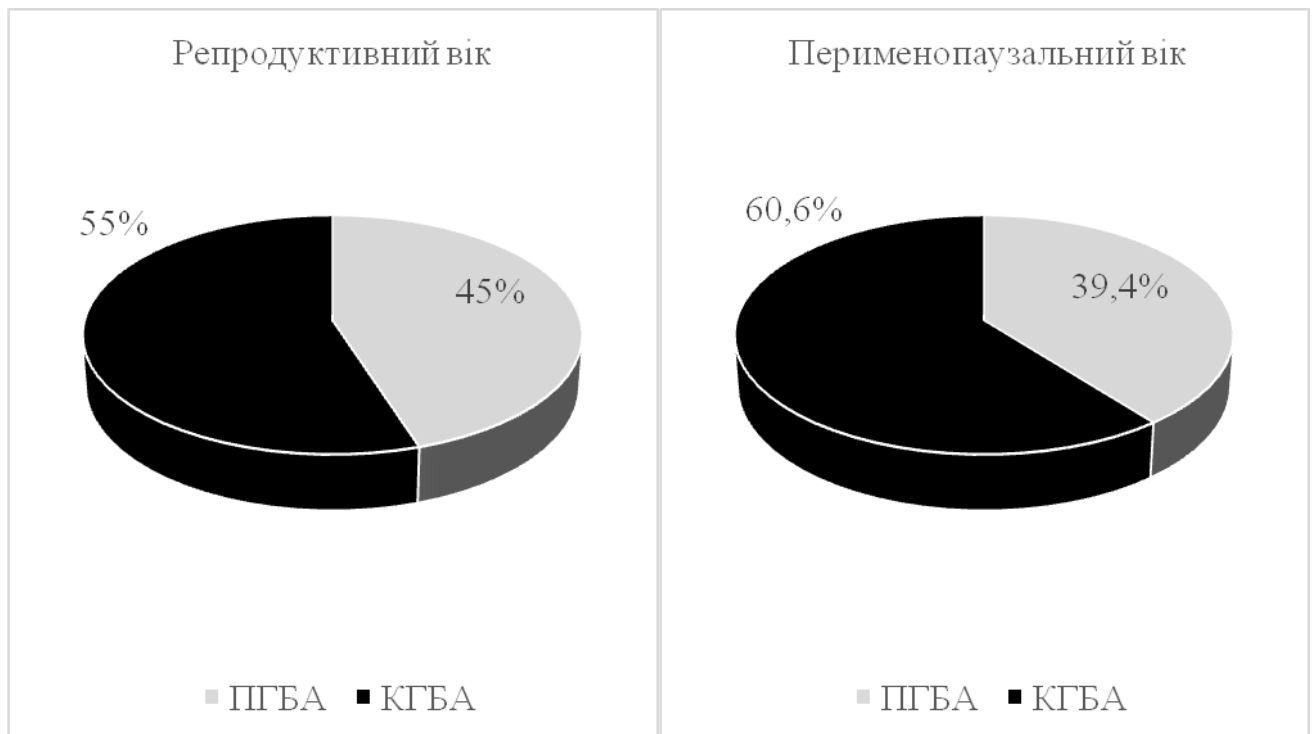


Рисунок 3.9 - Розподіл пацієток з різними типами ГПЕ за віковими групами.

При проведенні гістероскопії з біопсією та аналізі морфологічних змін ендометрія у 8,2 % жінок виявляли поліпи ендометрія. В цілому поліпи ендометрія суттєво не впливали на перебіг ГПЕ з лейоміомою матки. Частота виявлення поліпів ендометрія достовірно не відрізнялась між групами ПГБА та КГБА в поєднанні з лейоміомою матки. У 83,4 % жінок з ГПЕ та лейоміомою

матки поліпи були одиничними і лише у 16,6 % множинними. Поліпи ендометрія переважно локалізувались у ділянці дна матки (66,6 %). Рідше поліпи локалізувались по задній стінці матки (33,3 %). За морфологічною структурою поліпи ендометрія мали гладку поверхню блідо-рожевого коліру. Дослідження біоптату з поліпів показало наявність проліферуючих залоз базального типу та строми, яка складається з м'язових та фіброзних елементів. Характерною особливістю поліпів ендометрія в нашому дослідженні було нерівномірне розташування залоз, які мали різноманітну форму та розміри.

Відомо, що перебіг лейоміоми матки залежить від багатьох факторів, таких як морфологічна форма, розміри, активність зростання та локалізація вузлів [12]. В нашому дослідженні були хворі з різними формами лейоміоми матки. Морфологічно проста міома матки має вигляд коротких пучків клітин гладкої мускулатури з гіпертрофічними змінами та вираженою зрілою стромою. Характерною особливістю простої форми є бідна судинами строма [12]. Проліферуюча форма в дослідженні представлена клітинною та мітотично активною міомами матки. Клітинна лейоміома матки характеризується вираженою гіпертрофією лейоміоцитів і недостатньо зрілою стромою. Також для цієї форми типовою була виражена васкуляризація та рідкісні мітози. Відмінністю мітотично активної лейоміомою є збільшення кількості мітозів та ростових зон [12].

При проведенні УЗД кількість міоматозних вузлів коливалась від 1 до 5 вузлів у одної пацієнтки (табл. 3.6). Найбільше було зареєстровано пацієнток, які мали по одному міоматозному вузлу. В групі ПГБА один вузел мали 14 жінок (45,1 %), в групі КГБА – 19 (45,2 %). По два вузли в групі ПГБА мали 8 жінок (25,8 %), а в групі КГБА – 12 пацієнток (28,5 %). По три вузли нараховувалось у 5 жінок (16,1 %) в групі ПГБА та у 6 пацієнток (14,3 %) в групі КГБА. По чотири на п'ять вузлів мали відповідно 9,7 % та 3,2 % в групі ПГБА та відповідно 9,6 % та 2,4 % в групі КГБА. Достовірних відмінностей між групами за кількістю міоматозних вузлів виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.6 - Кількість міоматозних вузлів у жінок з ГПЕ

Кількість міоматозних вузлів, n (%)	ПГБА з лейоміомою матки (n=31)	КГБА з лейоміомою матки (n=42)
один	14 (45,1 %)	19 (45,2 %)
два	8 (25,8 %)	12 (28,5 %)
три	5 (16,1 %)	6 (14,3 %)
чотири	3 (9,7 %)	4 (9,6 %)
п'ять	1 (3,2 %)	1 (2,4 %)

В проведеному дослідженні міоматозні вузли мали розміри від 110 до 220 мм (рис. 3.10). В групі ПГБА середній діаметр міоматозного вузла склав $162,5 \pm 12,6$ мм. В групі КГБА середній діаметр міоматозного вузла склав $173,4 \pm 17,8$ мм. За розмірами вузлів між групами ПГБА та КГБА достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

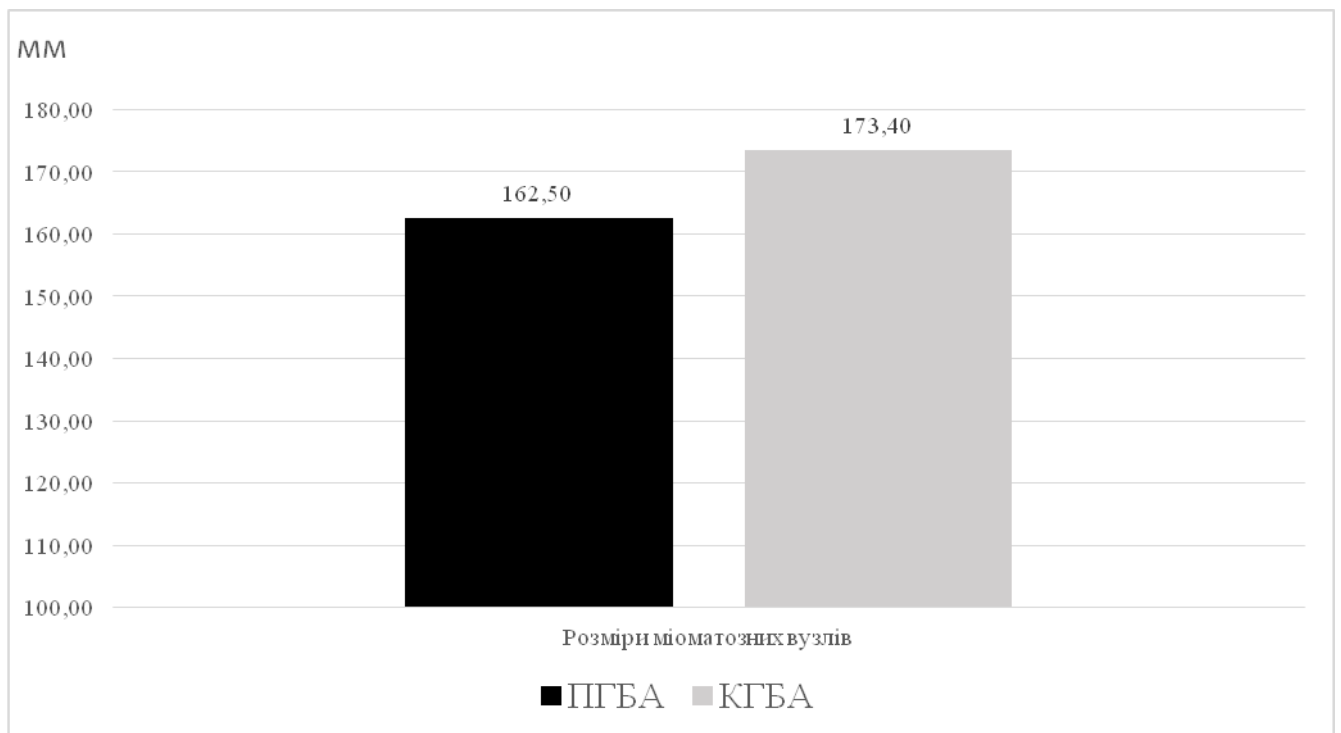


Рис 3.10 - Середні розміри міоматозного вузла.

При проведенні ультразвукового дослідження були виявлені наступні види міоматозних вузлів: інтрамуральні, субсерозні та інтрамурально-субсерозні (табл. 3.7). В групі ПГБА інтрамуральні міоматозні вузли спостерігались у 11 жінок

(35,5 %). Субсерозні вузли виявляли у 13 пацієток (41,9 %), а інтрамурально-субсерозні – у 7 жінок даної групи (22,6 %). При КГБА інтрамуральні міоматозні вузли виявились у 14 пацієток (33,3 %). Субсерозні міоматозні вузли спостерігались у 47,6 % жінок даної групи. В групі КГБА інтрамурально-субсерозні міоматозні вузли виявляли у 8 жінок (19,1 %). Достовірних відмінностей між групами ПГБА та КГБА за морфологічною характеристикою міоматозних вузлів не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 3.7 - Морфологічна характеристика міоматозних вузлів у жінок з ГПЕ

Тип міоматозного вузла, n (%)	ПГБА з лейоміомою матки (n=31)	КГБА з лейоміомою матки (n=42)
інтрамуральний	11 (35,5 %)	14 (33,3 %)
інтрамурально-субсерозний	7 (22,6 %)	8 (19,1 %)
субсерозний	13 (41,9 %)	20 (47,6 %)

Отже, між групами ПГБА та КГБА не було виявлено значущих відмінностей за розмірами, кількістю та морфологічною структурою міоматозних вузлів.

В дослідженні було залучено 26 жінок з аденокарциномою ендометрія в якості групи порівняння. Серед пацієток, залучених у дослідження, спостерігалась високодиференційована АК ендометрія. Всі пацієнти мали I стадію патологічного процесу. Всім пацієнткам з АК ендометрія проводилась променева терапія та було заплановане оперативне лікування.

У пацієток з АК ендометрія також виявляли лейоміому матки (рис. 3.11). Супутня лейоміома матки спостерігалась у 10 жінок з АК ендометрія (38,4 %). Наявність даного патологічного стану в групі АК не мала суттєвого значення для результатів дослідження.



Рис 3.11 - Поширеність лейоміоми матки при АК ендометрія.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [14, 25].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МАРКЕРІВ ОНКОГЕНЕЗУ ПРИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСАХ ЕНДОМЕТРІЯ

З метою визначення особливостей змін маркерів онкогенезу здійснювали дослідження рівнів маркеру проліферації (Кі 67), ендотеліального фактора росту судин (VEGF-A), індукуючого проліферацію ліганда (APRIL), антиапоптотичного протеїну (сурвівін), антїонкобілка (pPTEN) в сироватці крові у хворих на ПГБА з лейоміомою (IA група) та без лейоміоми матки (IB група), КГБА з лейоміомою (IIA група) та без лейоміоми матки (IIB група), аденокарциномою ендометрія (III група) та в контрольній групі (IV група). Імуноферментне обстеження проводили всім жінкам при надходженні до стаціонару.

Аналіз особливостей змін маркерів онкогенезу показав, що рівень Кі-67 (табл. 4.1) був вищим в II групі порівняно з IV групою (на 54 %; $p < 0,05$) та I групою (на 67 %; $p < 0,05$). Підвищення Кі-67 при гіперплазії ендометрія порівняно зі здоровими жінками можна пояснити більшою проліферативною активністю при ГПЕ, ніж у незміненому ендометрії. Збільшення рівня Кі-67 в сироватці крові при комплексній гіперплазії порівняно з простою в нашому дослідженні свідчить про важливу роль проліферації при формуванні КГБА. Отже, згідно даних нашого дослідження рівень Кі-67 є інформативним діагностичним маркером КГБА.

Жінки III групи також мали достовірно вищий рівень Кі-67 в порівнянні з IV групою (на 46,1 %; $p < 0,05$) та IA групою (на 56,2 %; $p < 0,05$). При цьому значущих відмінностей між групами комплексної гіперплазії та аденокарциноми ендометрія виявлено не було. З іншого боку, відсутність відмінностей за рівнем Кі-67 в групі хворих з КГБА та аденокарциномою показує неоднозначну роль проліферації в процесі подальшої малігнізації. Тому, використовувати оцінку рівня Кі-67 в сироватці крові для диференціювання КГБА та АК ендометрія не є доцільним.

Рівень VEGF-A в сироватці крові найбільш вагомо збільшувався у жінок з аденокарциномою. Він був достовірно вищим порівняно з групами гіперплазії

ендометрія (на $p < 0,05$). У пацієнок II групи рівні VEGF-A в сироватці крові були достовірно вищими, ніж в IV групі та I групі (на 35 %; $p < 0,05$). Збільшення експресії VEGF-A від простої гіперплазії до комплексної гіперплазії свідчить про роль ангиогенезу в формуванні та розвитку ГПЕ. Достовірних відмінностей між групами IA, IB та IV групою за рівнем даного біомаркера виявлено не було. Підвищення рівня VEGF-A у жінок з АК ендометрія порівняно з іншими групами дозволяє використовувати його в якості раннього неінвазивного предиктора малігнізації у жінок з ГПЕ. Отже, визначення рівня VEGF-A в сироватці крові може використовуватись для виявлення жінок з КГБА та високим ризиком злроякісної трансформації у АК ендометрія. Більш високий рівень VEGF-A у пацієнок з АК ендометрія порівняно з КГБА дозволяє вважати даний біомаркер інформативним для диференційної діагностики цих патологічних станів.

Рівень визначенні рівня експресії APRIL (табл. 4.1) відмічено підвищення цього маркера в сироватці крові в II групі порівняно з IV групою контролю (на 39,1 %; $p < 0,05$) та I групою (на 46,4 %; $p < 0,05$). При цьому достовірних відмінностей між I групою та IV групою виявлено не було. Дослідження показало, що найбільший рівень APRIL в сироватці крові мали хворі на АК ендометрія. Жінки з даною патологією мали достовірно більш високий рівень APRIL в порівнянні як з IV групою (на 59,3 %; $p < 0,05$), так і з пацієнками з обома видами гіперплазії ендометрія (з ПГБА на 64,5 % та з КГБА на 34,0 %; $p < 0,05$).

Так, рівень APRIL в сироватці крові достовірно зростав у ряду ПГБА, КГБА та аденокарцинома ендометрія. Однак, порівняно з групою контролю значущі відмінності були виявлені лише у жінок з КГБА та АК ендометрія. В той же час, пацієнки з ПГБА не мали достовірних відмінностей порівняно за здоровими жінками. Тому, використання APRIL в якості діагностичного маркера при ПГБА є малоінформативним. Визначення маркера APRIL в сироватці крові дає можливість діагностувати комплексну гіперплазію ендометрія та аденокарциному. Також доцільно використовувати його для диференційної діагностики цих патологічних станів між собою.

За даними дослідження рівень сурвівіну в сироватці крові (табл. 4.1) у жінок I групи був достовірно більш високим порівняно з IV групою (на 42,3 %; $p < 0,05$). У жінок II групи рівні сурвівіну в сироватці крові достовірно збільшувались порівняно з IV групою (на 56,6 %; $p < 0,05$) та I групою (на 26,2 %; $p < 0,05$). В той же час, рівень сурвівіну в сироватці крові в III групі порівняно з IV групою. Значущих відмінностей між I групою та IV групою за цим показником в нашому дослідженні не виявлено.

Також достовірних відмінностей за рівнем сурвівіну в сироватці крові між жінками II групи та III групи не спостерігалось. Отже, експресія сурвівіну збільшується при КГБА порівняно з пацієнтками груп контролю та ПГБА. Сурвівін можна використовувати для діагностики цієї форми гіперплазії ендометрія, в той же час, диференціювати між собою КГБА та АК ендометрія він не дозволяє.

В проведеному дослідженні рівень PhosphoPTEN в сироватці крові у пацієток з різними видами гіперплазії ендометрія та АК ендометрія був достовірно вищим порівняно з контрольною групою. Однак, достовірних відмінностей за рівнем даного біомаркера в цих групах не виявлено ($p > 0,05$). Тому, визначення PhosphoPTEN в сироватці крові не є інформативним в якості неінвазивного маркера диференціювання різних форм гіперплазії ендометрія та предиктора малігнізації. Отже, інформативними неінвазивними маркерами для визначення КГБА за даними нашого дослідження можна вважати рівні Ki-67, VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові. Для діагностики ПГБА інформативним є тільки рівень сурвівіну в сироватці крові. АК ендометрія за допомогою неінвазивних маркерів дозволяє діагностувати оцінка рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові.

Таблиця 4.1 - Рівні маркерів онкогенезу у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія

Показник, вим.	IV група (n=20)	I група (n=54)	II група (n=67)	III група (n=26)
Ki-67, нг/мл	0,48 (0,35; 0,66)	0,36 (0,14; 0,54)	1,07* (0,35; 1,57)	0,89* (0,52; 1,19)
VEGF-A, пг/мл	94,14 (71,39; 106,7)	78,11# (7,05; 130,9)	120,22* (65,04;171,2)	151,17Δ (74,95; 216,36)
APRIL, пг/мл	37,17 (4,60; 50,56)	32,40# (18,34; 50,55)	60,76* (26,72; 72,39)	91,19○ (25,76; 94,13)
Сурвівін, пг/мл	35,60 (20,09; 48,71)	60,76#○ (26,72; 72,39)	82,03*Δ (42,93; 126,53)	66,05○ (21,05; 75,56)
Phospho PTEN, нг/мл	0,092 (0,01; 0,17)	0,238○ (0,02; 0,42)	0,171○ (0,01; 0,26)	0,347○ (0,02; 0,35)

Примітка. * – з IV групою контролю та I групою відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з групою II відмінності достовірні ($p < 0,05$); Δ – з усіма групами відмінності достовірні ($p < 0,05$); ○ – з IV групою відмінності достовірні, $p < 0,05$.

В дослідженні проводився аналіз рівня біомаркерів в залежності від наявності лейоміоми матки (табл. 4.2). Оцінка рівнів Ki-67 у жінок з гіперплазією ендометрія не виявила достовірних відмінностей за цим показником в залежності від наявності лейоміоми матки як в групі ПГБА, та і КГБА. При цьому рівень VEGF-A достовірно збільшувався в ІБ групі порівняно з пацієнтками ІА групи (на 30,9 %; $p < 0,05$). Рівень VEGF-A в II групі також залежав від наявності лейоміоми матки. У жінок ІІБ групи спостерігалось збільшення рівня VEGF-A порівняно з хворими ІІА групи (на 32,2 %; $p < 0,05$). Отримані дані свідчить про роль маркера ангиогенезу VEGF-A при формуванні лейоміоми матки у жінок з гіперплазією ендометрія незалежно від її форми.

Рівень APRIL в сироватці крові достовірно збільшувався у жінок з КГБА та лейоміомою порівняно з пацієнтками без лейоміоми (на 69,9%; $p < 0,05$). При ПГБА рівень APRIL в сироватці крові достовірно не залежав від наявності лейоміоми матки. Отже, проведене дослідження показало, що при комплексній гіперплазії ендометрія експресія APRIL вище при наявності лейоміоми матки. Це свідчить про роль APRIL, як індуктора проліферації, в розвитку лейоміоми матки у пацієнток з КГБА.

Оцінка рівня сурвівіну у жінок з різними формами гіперплазії ендометрія не виявила суттєвих відмінностей цього показника в залежності від наявності лейоміоми. Тому, можна вважати, що сурвівін має низьку інформативність для діагностики ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки порівняно з APRIL. Рівень phosphoPTEN у жінок з гіперплазією ендометрія також достовірно не залежав від поєднання з лейоміомою матки (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Рівні маркерів онкогенезу у жінок з гіперплазією ендометрія в залежності від наявності лейоміоми матки

Показник, од. вим.	ІА група (n=23)	ІБ група (n=31)	ІА група (n=25)	ІБ група (n=42)
Кі-67, нг/мл	0,31 (0,13; 0,37)	0,42 (0,19; 0,61)	1,05 (0,62; 1,34)	1,09 (0,33; 1,73)
VEGF-A, пг/мл	65,19 (2,45; 129,91)	94,26 (48,86; 137,65)*	100,48 (44,6; 137,52)	147,54 (79,78; 171,17)#
APRIL, пг/мл	39,93 (18,38; 68,94)	25,54 (18,30; 32,17)	31,32 (4,60; 45,96)	78,01# (18,38; 79,07)
Сурвівін, пг/мл	56,78 (7,14; 63,62)	63,85 (49,97; 81,16)	85,19 (54,86; 123,79)	78,06 (25,45; 127,73)
pPTEN, нг/мл	0,262 (0,13; 0,42)	0,210 (0,02; 0,14)	0,182 (0,05; 0,11)	0,148 (0,01; 0,04)

Примітка: * – з ІА підгрупою відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з ІА підгрупою відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Отже, при ПГБА достовірно асоціювався з наявністю лейоміоми лише рівень VEGF-A вище 94,26 пг/мл в сироватці крові. Неінвазивними маркерами розвитку лейоміоми при КГБА за даними проведеного дослідження можна вважати рівні VEGF-A вище 147,54 пг/мл та APRIL вище 78,01 пг/мл в сироватці крові.

Проведення кореляційного аналізу у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки виявило достовірний позитивний зв'язок рівня Ki-67 з товщиною М-ехо ($r=0,52$; $p<0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ ($r=0,38$; $p<0,05$) (табл. 4.3). Це можна пояснити тим, що проліферація, маркером якої є Ki-67, відіграє важливу роль в розвитку та прогресуванні ГПЕ, що показано в дослідженні інших авторів [9]. Також, Ki-67 достовірно асоціювався з віком пацієнток з ГПЕ та лейоміомою матки ($r=0,46$; $p<0,05$). Отже, враховуючи отримані дані, маркер Ki-67 асоціюється з важкістю та тривалістю перебігу ГПЕ. Тому його перспективно використовувати в якості предиктора прогресування патологічного процесу у пацієнток з різними формами гіперплазії ендометрія.

Рівень VEGF-A, який є маркером неоангіогенезу, у пацієнток з ГПЕ та лейоміомою матки достовірно позитивно корелював з діаметром міоматозного вузла ($r=0,41$; $p<0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ ($r=0,42$; $p<0,05$). За даними нашого дослідження, рівень VEGF-A асоціювався з тривалістю перебігу ГПЕ та розмірами міоматозного вузла, що робить його універсальним маркером прогресування гіперплазії ендометрія та лейоміоми матки. Це, в свою чергу, підтверджує роль неоангіогенезу в формуванні цих патологічних станів.

Рівень сурвівіну в сироватці крові, який є інгібітором апоптозу, достовірно позитивно корелював з товщиною М-ехо при проведенні ультразвукового дослідження матки ($r=0,48$; $p<0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ ($r=0,42$; $p<0,05$). Це свідчить про роль порушення апоптозу при розвитку та прогресуванні ГПЕ.

Кореляційний аналіз не виявив значущих асоціацій рівня APRIL у сироватці крові з клініко-анамнестичними та морфо-функціональними параметрами у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки.

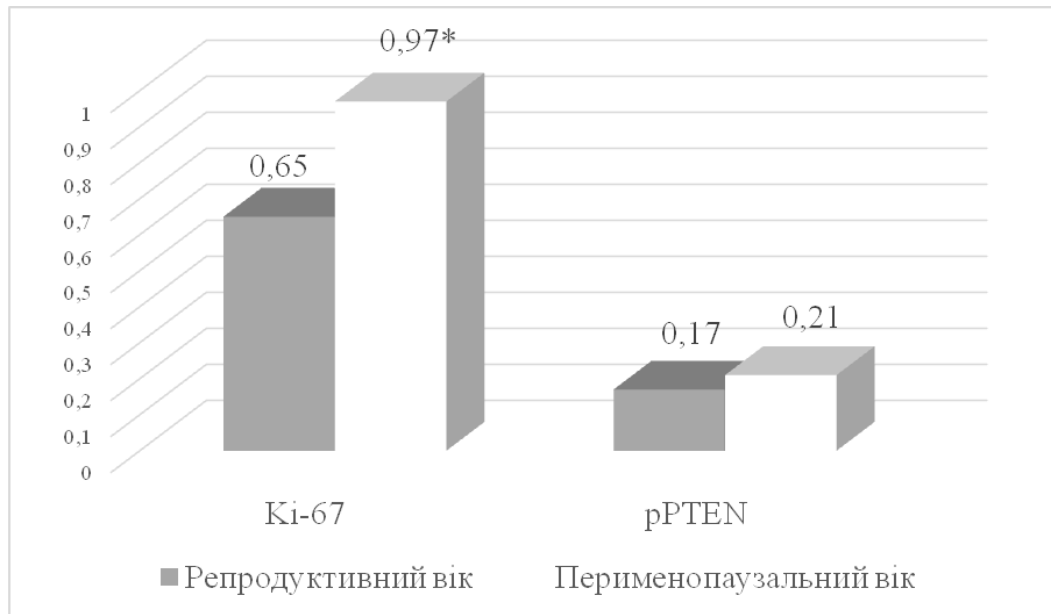
Таблиця 4.3 - Кореляційний взаємозв'язок маркерів онкогенезу з клініко-анамнестичними та морфо-функціональними параметрами у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки

Показник	Кі-67, нг/мл	VEGF-A, пг/мл	APRIL, пг/мл	Сурвівін, пг/мл
	г	г	г	г
Товщина ендометрія (М-ехо), мм	0,52*	0,09	0,24	0,48*
Діаметр міоматозного вузла, мм	0,11	0,41*	0,16	0,21
Вік, років	0,46*	-0,12	0,22	0,26
Анамнез ГПЕ, років	0,38*	0,42*	0,18	0,42*

Примітка. кореляція достовірна - *.

Таким чином, у жінок з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки рівні Кі-67 та сурвівіну асоціювались зі збільшенням товщини ендометрія, тобто, з вираженістю гіперплазії ендометрія. Ці біомаркери також достовірно корелювали з тривалістю анамнезу ГПЕ. З діаметром міоматозного вузла достовірно асоціювався лише маркер ангиогенезу VEGF-A.

Аналіз вікових особливостей змін біомаркерів у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки проводився шляхом порівняння даних пацієток репродуктивного віку (40 жінок до 45 років) та перименопаузального та постменопаузального віку (33 жінки старше 45 років). Рівні біомаркерів аналізувались з урахуванням даних підгруп. Виявлено, що рівень Кі-67 в сироватці крові, як маркер проліферації, був достовірно вищим у групі пацієток перименопаузального та постменопаузального віку порівняно з хворими репродуктивного віку (на 38,6 %; $p < 0,05$) (рис. 4.1). Рівень рРТЕН в сироватці крові достовірно не відрізнявся між віковими групами.

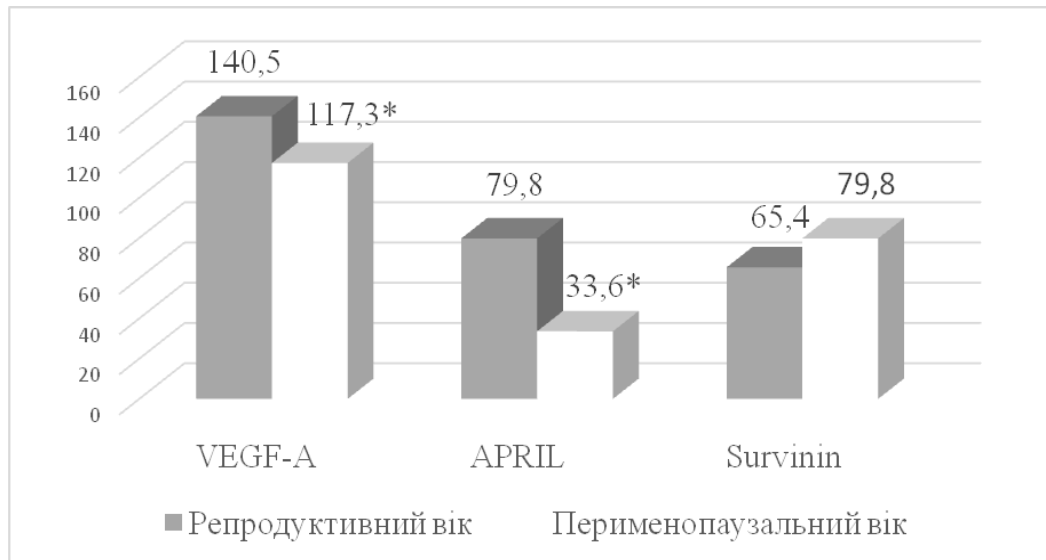


нг/мл

Примітки: відмінності достовірні порівняно з групою репродуктивного віку - *.

Рисунок 4.1 - Рівні Ki-67 та pPTEN у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки в залежності від віку.

Рівень VEGF-A в сироватці крові, як маркеру ангиогенезу, навпаки достовірно переважав в групі пацієток у репродуктивному періоді (на 21,8 %; $p < 0,05$) (рис. 4.2). Така ж тенденція спостерігалась і стосовно рівня APRIL в сироватці крові, який був суттєво вищим у жінок репродуктивного віку порівняно з пацієтками у перименопаузальному та постменопаузальному періоді (на 64,2 %; $p < 0,05$). Рівень сурвівіну в сироватці крові достовірно не відрізнявся між віковими групами.



пг/мл

Примітка. відмінності достовірні порівняно з групою репродуктивного віку - *.

Рисунок 4.2 - Рівні Ki-67 та pPTEN у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки в залежності від віку.

Отже, при ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки рівні неінвазивних біомаркерів залежать від віку. Зокрема, в репродуктивному віці спостерігалось більш вагоме підвищення рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Навпаки, у жінок з ГПЕ на лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку виявлялось суттєве збільшення рівня Ki-67 в сироватці крові в сироватці крові порівняно з хворими репродуктивного віку. Це дозволяє припустити, що в репродуктивний період більш активними є процеси неоангіогенезу, а в перименопаузального віці – процеси патологічної проліферації.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [14, 26].

РОЗДІЛ 5

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ІМУНОФЕРМЕНТНІ ПРЕДИКТОРИ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВІВ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

5.1 Клінічні, анамнестичні показники у хворих на гіперпластичні процеси ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Для оцінки предикторної значущості клініко-анамнестичних та молекулярно-біологічних показників за пацієнтками з простою гіперплазією ендометрія (ПГБА) (48 пацієнток) та комплексною гіперплазією ендометрія (КГБА) (73 пацієнтки), залученими у дослідження, проводилось спостереження протягом року. Через 3, 6 місяців та 12 місяців після залучення у дослідження всім пацієнткам проводилось повторне УЗД органів малого тазу з метою виявлення рецидиву ГПЕ. При проведенні повторного УЗД органів малого тазу оцінювали товщину ендометрія. Критерієм рецидиву ГПЕ було збільшення товщини ендометрія більше 15 мм та ЕМС більше 0,33 для жінок репродуктивного віку та збільшення товщини ендометрія більше 5 мм та ЕМС більше 0,15, виявлені через рік після лікування. Також в якості критерія настання рецидивів використовували неоднорідність тканини ендометрія з переважанням гіперехогенних включень діаметром 0,1–0,3 см для оцінки настання рецидивів [5].

За період дослідження протягом року рецидиви ГПЕ зареєстровано у 33 пацієнток (27,2 %). Окремо оцінювали прогностичне значення клініко-анамнестичних та імуноферментних показників в групах ГПЕ без лейоміоми матки (48 жінок) та ГПЕ з лейоміомою матки (73 жінки).

В групі ГПЕ без лейоміоми матки протягом року рецидиви виявляли у 11 пацієнток (22,9 %). В групі жінок з ГПЕ та лейоміомою матки протягом року рецидиви спостерігались у 22 пацієнток (30,1 %). Структура груп хворих залежно від виникнення рецидивів наведена на рисунку 5.1.

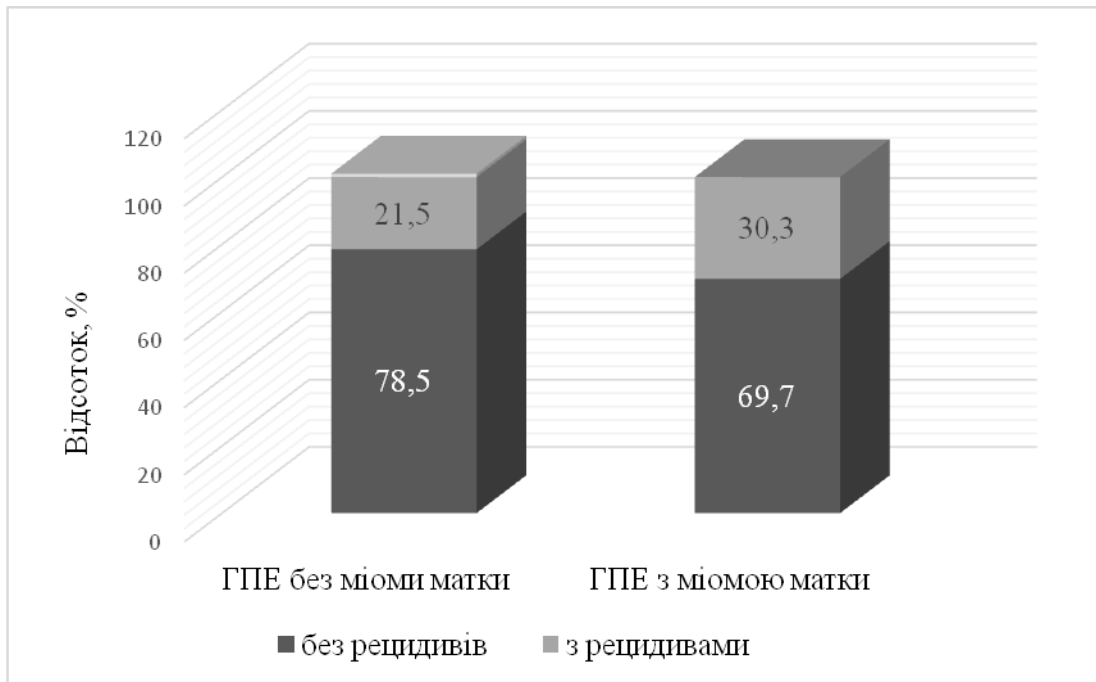


Рисунок 5.1 - Структура груп хворих з ГПЕ в залежності від виникнення рецидивів.

При аналізі анамнестичних даних виявлено, що серед хворих на ГПЕ без лейоміоми матки, у яких зареєстровано рецидиви протягом року, раннє менархе зустрічалось у 27,2% пацієток (табл. 5.1), більше 3 штучних абортів – 36,3 %, пологи в анамнезі – 63,6 %, мимовільні аборти – 18,1 %, позаматкова вагітність – 9,1 %. За отриманими даними жоден з вищезазначених показників достовірно не відрізнявся від групи ГПЕ без рецидивів. Отже, за даними проведеного дослідження анамнестичні дані не показали прогностичної значущості щодо виникнення рецидивів у хворих на ГПЕ без лейоміоми матки.

У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки при наявності рецидивів (табл. 5.1) раннє менархе виявляли у 23,8 % пацієток, більше 3 штучних абортів – 28,5 %, пологи в анамнезі – 61,9 %, мимовільні аборти – 19,0 %, позаматкова вагітність – 14,3 %. За вищезазначеними показниками достовірних відмінностей між групою з лейоміомою матки та без лейоміоми виявлено не було. Таким чином, вищезазначені дані анамнезу не мають достовірною прогностичної значущості у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки.

Таблиця 5.1 - Анамнестичні дані пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показник, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
Раннє менархе	10 (27,0 %)	3 (27,2 %)	13 (25 %)	5 (23,8 %)
Більше 3 штучних абортів	9 (24,3 %)	4 (36,3 %)	13 (25 %)	6 (28,5 %)
Пологи	21 (56,8 %)	7 (63,6 %)	33 (63,4 %)	13 (61,9 %)
Мимовільні аборти	6 (16,2 %)	2 (18,1 %)	10 (19,3 %)	4 (19,0 %)
Позаматкова вагітність	3 (8,1 %)	1 (9,1 %)	6 (9,6 %)	3 (14,3 %)

При аналізі даних репродуктивного анамнезу виявлено, що у серед хворих на ГПЕ без лейоміоми матки, у яких зареєстровано рецидиви протягом року, використання гормональної контрацепції зустрічалось у 27,2 % жінок, запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі – 18,1 %, довготривале використання ВМС – 36,3 % (табл. 5.2). За отриманими даними жоден з вищезазначених показників достовірно не відрізнявся від групи ГПЕ без рецидивів. Отже, за даними проведеного дослідження анамнестичні дані не показали прогностичної значущості щодо виникнення рецидивів у хворих на ГПЕ без лейоміоми матки.

У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки (табл. 5.2) використання гормональної контрацепції реєстрували у 23,8 % пацієнток, запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі – 28,5 %, довготривале використання ВМС – 28,5 %. При цьому, достовірні відмінності між групами ГПЕ з лейоміомою матки без рецидивів та з рецидивами виявлені за наявністю запальних захворювань репродуктивної системи ($p < 0,05$) та довготривалим використанням ВМС ($p < 0,05$).

Отже, ці анамнестичні дані можна використовувати для прогнозування перебігу ГПЕ при наявності лейоміоми.

Таблиця 5.2 - Анамнестичні дані пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показник, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
Використання гормональної контрацепції	9 (24,3 %)	3 (27,2 %)	15 (28,9 %)	5 (23,8 %)
Запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі	8 (21,6 %)	2 (18,1 %)	6 (9,6 %)	6 (28,5 %)*
Довготривале використання ВМС	10 (27,0 %)	4 (36,3 %)	8 (15,4 %)	6 (28,5 %)*

Примітка. * – з групою ГПЕ з лейоміомою без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$).

Таким чином, серед анамнестичних даних у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки в якості предикторів розвитку рецидивів за даними нашого дослідження перспективним є оцінка наявності запальних захворювань репродуктивної системи в анамнезі та довготривале використання ВМС.

При аналізі поширеності клінічних проявів ГПЕ без лейоміоми матки в залежності від наявності рецидивів (табл. 5.3) виявлено, що у жінок з рецидивами безпліддя супроводжує перебіг ГПЕ в 36,3 % випадків, гіперполіменорея – 27,2 %, дисменорея – 36,3 %, метрограгія – 27,2 %. Достовірних відмінностей за наявністю жодного з перелічених клінічних проявів у жінок з ГПЕ без лейоміоми виявлено не було. Отже, за даними нашого дослідження у хворих з ГПЕ без

лейоміоми матки клінічні прояви не є перспективними предикторами рецидивуючого перебігу.

Аналіз клінічних проявів ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки (табл. 5.2) в залежності наявності рецидивів показав, що найбільш поширеними симптомами у жінок з рецидивуючим перебігом була дисменорея (33,3 %) та метрорагія (38,1 %). Ці клінічні прояви спостерігались достовірно частіше в порівнянні з жінками без рецидивів ($p < 0,05$). За поширеністю безпліддя та гіперполіменореї не було виявлено достовірних відмінностей між групами ГПЕ та лейоміомою матки без рецидивів та з рецидивами. Отже, зважаючи на отримані дані в якості клінічних предикторів рецидивуючого перебігу у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки може розглядатись наявність дисменореї та метрорагії.

Таблиця 5.3 - Клінічні прояви гіперпластичних процесів ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Клінічний прояв, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
Безпліддя	9 (24,3 %)	4 (36,3 %)	15 (28,9 %)	5 (23,8 %)
Гіперполіменорея	8 (21,7 %)	3 (27,2 %)	9 (17,3 %)	6 (28,5 %)
Дисменорея	11 (29,7 %)	4 (36,3 %)	11 (21,2 %)	7 (33,3 %)*
Метрорагія	9 (24,3 %)	3 (27,2 %)	12 (23,1 %)	8 (38,1 %)*

Примітка. * – з групою ГПЕ з лейоміомою без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$).

При аналізі супутньої соматичної патології у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки в залежності від виникнення рецидивів (табл. 5.4) виявлено, що артеріальна гіпертензія спостерігалась у 36,3 % жінок, цукровий діабет спостерігається у 18,1 % пацієток, ожиріння – у 18,1 %, патологія молочних залоз – 63,6 %, залізодефіцитна анемія – 27,2 %. У жінок з ГПЕ без лейоміоми матки в групі

рецидивів достовірно частіше спостерігається артеріальна гіпертензія ($p < 0,05$) та патологія молочних залоз ($p < 0,05$).

Аналіз поширеності супутньої соматичної патології в залежності від виникнення рецидивів у жінок ГПЕ з лейоміомою матки показав, що при рецидивуючому перебігу кардіальна патологія виявлена у 42,9 % пацієнок, цукровий діабет 2 типу – у 19,1 %, ожиріння – у 38,1 %, патологія молочних залоз – 57,1 %, залізодефіцитна анемія – 38,1 %. Достовірні відмінності між групами з рецидивами та без рецидивів у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки виявлені за поширеністю кардіальної патології патології, ожиріння та патології молочних залоз. У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки групі рецидивів достовірно частіше спостерігалась кардіальна патологія ($p < 0,05$), ожиріння ($p < 0,05$) та патологія молочних залоз ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4 - Супутня соматична патологія у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показники, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
Кардіальна патологія	8 (21,7 %)	4 (36,3 %) #	11 (21,2 %)	9 (42,9 %) *
Цукровий діабет 2 типу	3 (8,1 %)	2 (18,1 %)	6 (11,5 %)	4 (19,1 %)
Ожиріння	7 (16,2 %)	2 (18,1 %)	8 (15,4 %)	8 (38,1 %) *
Патологія молочних залоз	14 (37,8 %)	7 (63,6 %) #	17 (32,7 %)	12 (57,1 %) *
Залізодефіцитна анемія	5 (13,5%)	3 (27,2%)	16 (30,7 %)	8 (38,1 %)

Примітка. * – з групою ГПЕ з лейоміомою матки без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з групою ГПЕ без лейоміоми матки без рецидивів відмінності достовірні, $p < 0,05$.

При аналізі коморбідної соматичної патології у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки в залежності від виникнення рецидивів виявлено, що патологія шлунково-кишкового тракту спостерігається у 36,3 % пацієток, дисфункція щитоподібної залози – у 18,1 %, кардіальна патологія – у 9,1 %, патологія нервової системи – у 27,2 % жінок (табл. 5.5). За цими показниками не було виявлено достовірних відмінностей в залежності від наявності лейоміоми матки.

Аналіз поширеності супутньої соматичної патології в залежності від виникнення рецидивів у жінок ГПЕ з лейоміомою матки показав, що при рецидивуючому перебігу патологія шлунково-кишкового тракту виявлена у 42,9 % пацієток, дисфункція щитоподібної залози – 23,8 %, кардіальна патологія – 23,8 %, патологія нервової системи – у 33,3 % пацієток. Достовірні відмінності між групами з рецидивами та без рецидивів у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки виявлені за поширеністю дисфункції щитоподібної залози. У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки групі рецидивів достовірно частіше спостерігалась дисфункція щитоподібної залози ($p < 0,05$).

Отже, у хворих на ГПЕ без лейоміоми матки наявність супутньої артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз в анамнезі можна використовувати в якості предикторів виникнення рецидивів. Для прогнозування перебігу ГПЕ з супутньою лейоміомою матки можуть бути використані наявність кардіальної патології, ожиріння, дисфункції щитоподібних залози та доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози.

Таблиця 5.5 - Коморбідна соматична патологія у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показники, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
1	2	3	4	5

Продовження таблиці 5.5				
1	2	3	4	5
Захворювання шлунково-кишкового тракту	9 (24,3%)	4 (36,3%)	17 (32,6%)	9 (42,9%)
Дисфункція щитоподібної залози	4 (10,8%)	2 (18,1%)	7 (13,5%)	5 (23,8%)*
Кардіальна патологія	3 (8,1%)	1 (9,1%)	8 (15,4%)	5 (23,8%)
Патологія нервової системи	5 (13,5%)	3 (27,2%)	14 (26,9%)	7 (33,3%)

Примітка. * – з групою ГПЕ з лейоміомою матки без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з групою ГПЕ без лейоміоми матки без рецидивів відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Аналіз поширеності коморбідної патології репродуктивної системи у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки (табл. 5.6) показав, що в групі рецидивів аденоміоз виявлений у 45,4 % жінок, поліп цервікального каналу – у 18,1 % пацієнок, дисплазія шийки матки – у 18,1 %, синдром полікістозу яєчників – 9,1 %, хронічний ендометрит – 36,3 %, хронічний двосторонній аднексит – 18,1 %, кіста яєчника – 27,2 %, аномалія розвитку матки – 18,1 %. Значущі відмінності між групами з рецидивами та без рецидивів спостерігались лише за поширеністю хронічного ендометриту ($p < 0,05$), який достовірно частіше виявляли у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки, у яких зареєстровано рецидиви протягом однорічного спостереження. Отже, у пацієнок з ГПЕ без лейоміоми матки перспективним в якості предиктора рецидивуючого перебігу є визначення наявності хронічного ендометриту в анамнезі.

При аналізі поширеності супутньої патології репродуктивної системи в групі ГПЕ з лейоміомою матки виявлено, що аденоміоз спостерігається у 47,6 % жінок, поліп цервікального каналу – у 23,8 % пацієнток, дисплазія шийки матки – у 14,2 %, синдром полікістозу яєчників – 23,8 %, хронічний ендометрит – 28,5 %, хронічний двосторонній аднексит – 19,1 %, кіста яєчника – 23,8 %, аномалія розвитку матки – 19,1 %. Значущі відмінності між групами без рецидивів та з рецидивами виявлені за поширеністю аденоміозу та хронічного ендометриту. В групі ГПЕ з лейоміомою матки, які мали рецидиви протягом року, дані супутні патологічні стани спостерігались достовірно частіше ($p < 0,05$).

Таблиця 5.6 - Супутня генітальна патологія у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показники, n (%)	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
1	2	3	4	5
Аденоміоз	12 (32,4 %)	5 (45,4 %)	14 (26,9 %)	10 (47,6 %)*
Поліп цервікального каналу	3 (8,1 %)	2 (18,1 %)	8 (15,4 %)	5 (23,8 %)
Дисплазія шийки матки	6 (16,2 %)	2 (18,1 %)	10 (19,3 %)	3 (4,2 %)
Синдром полікістозу яєчників	3 (8,1 %)	1 (9,1 %)	9 (17,3 %)	5 (23,8 %)
Хронічний ендометрит	6 (16,2 %)	4 (36,3 %) #	8 (15,4 %)	6 (28,5 %)*
Хронічний аднексит	4 (10,8 %)	2 (18,1 %)	8 (15,4 %)	4 (19,1 %)

Продовження таблиці 5.6				
1	2	3	4	5
Кіста яєчника	6 (16,2 %)	3 (27,2 %)	8 (15,4 %)	5 (23,8 %)
Аномалія розвитку матки	4 (10,8 %)	2 (18,1 %)	6 (11,5 %)	4 (19,1 %)

Примітка. * – з групою ГПЕ з лейоміомою матки без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з групою ГПЕ без лейоміоми матки без рецидивів відмінності достовірні, $p < 0,05$.

5.2 Особливості маркерів онкогенезу при рецидивах гіперпластичних процесів ендометрія

В групі жінок з ГПЕ без лейоміоми матки, у яких виникали рецидиви протягом однорічного спостереження, виявлено достовірне підвищення рівнів VEGF-A ($p < 0,05$), APRIL ($p < 0,05$) та сурвівіну ($p < 0,05$) в сироватці крові порівняно з пацієнтками без рецидивів (табл. 5.7). Рівні Ki-67 та phosphoPTEN достовірно не змінювались у пацієток з рецидивуючим перебігом ГПЕ порівняно з хворими без рецидивів. При дослідженні біомаркерів у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки в сироватці крові виявлено, що рецидивуючий перебіг асоціювався з достовірним підвищенням рівнів VEGF-A та APRIL. Зміни інших маркерів не досягли статистичної значущості при порівнянні груп в залежності від наявності рецидивів.

У жінок з ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки, у яких зареєстровано рецидиви протягом року, спостерігається достовірне збільшення рівня VEGF-A (на 53,6 %; $p < 0,05$) та APRIL (на 77,8 %; $p < 0,05$) в сироватці крові в порівнянні з групою без рецидивів. За рівнями Ki-67, сурвівіну та phosphoPTEN достовірних відмінностей між групами без рецидивів та з рецидивами виявлено не було. Отже, у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки перспективним для прогнозування рецидивуючого перебігу є визначення рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові.

Таблиця 5.7 - Рівні експресії маркерів Ki-67, VEGF-A, APRIL, phosphoPTEN та сурвівіну у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія в залежності від виникнення рецидивів

Показник, од. вим.	ГПЕ без рецидивів (n=37)	ГПЕ з рецидивами (n=11)	ГПЕ + міома без рецидивів (n=52)	ГПЕ + міома з рецидивами (n=21)
Ki-67, нг/мл	0,73 (0,14; 1,19)	0,84 (0,30; 1,19)	1,03 (0,23; 1,38)	0,86 (0,42; 0,98)
VEGF-A, пг/мл	56,08 (7,05; 95,78)	180,60* (126,74; 236,45)	78,24 (65,04; 86,38)	168,34# (126,96; 174,12)
APRIL, пг/мл	23,35 (4,60; 32,17)	60,37* (36,77; 92,72)	24,69 (4,60; 32,17)	116,49# (41,36; 132,72)
Сурвівін, пг/мл	53,21 (23,98; 63,99)	118,18* (102,99; 134,60)	66,98 (29,46; 81,16)	88,29 (59,58; 104,66)
Phospho PTEN, нг/мл	0,25 (0,06; 0,42)	0,03 (0,01; 0,06)	0,19 (0,02; 0,26)	0,12 (0,07; 0,16)

Примітка: * – з групою ГПЕ без рецидивів відмінності достовірні ($p < 0,05$); # – з групою ГПЕ з лейоміомою без рецидивів відмінності достовірні, $p < 0,05$.

5.3 Прогностична значущість клініко-анамнестичних та імуноферментних показників щодо виникнення рецидивів гіперпластичних процесів ендометрія

Достовірні предиктори рецидивування ГПЕ виявляли за допомогою розрахунку відношення шансів (ВШ). Окремо оцінювали прогностичну значущість показників в групах пацієнок з лейоміомою та без лейоміоми матки. В якості предикторів враховували наявність коморбідної генітальної та соматичної патології, а також дані репродуктивного анамнезу. Також визначали

прогностичне значення підвищення рівнів біомаркерів Ki-67, VEGF-A, APRIL, phosphoPTEN та сурвівіну в сироватці крові в якості предикторів виникнення рецидивів протягом однорічного спостереження.

При оцінці даних репродуктивного анамнезу визначали прогностичне значення наступних показників: раннє менархе, наявність більше 3 штучних абортів, використання гормональної контрацепції, довготривале використання ВМС, наявність захворювань репродуктивної системи в анамнезі, оперативні втручання на геніталіях, пологи, мимовільні аборти та позаматкова вагітність.

У хворих на ГПЕ без лейоміоми матки (табл. 5.8) не досягло достовірного рівня значущості прогностичне значення наявності раннього менархе (ВШ=1,01; ДІ=0,22–4,59; $p>0,05$), більше 3 штучних абортів (ВШ=1,65; ДІ=0,39–6,59; $p>0,05$), хірургічних втручань на геніталіях (ВШ=2,40; ДІ=0,47–12,22; $p>0,05$), використання гормональної контрацепції (ВШ=1,08; ДІ=0,24–4,99; $p>0,05$), запальних захворювань репродуктивної системи в анамнезі (ВШ=0,81; ДІ=0,14–4,51; $p>0,05$), довготривалого використання ВМС (ВШ=1,54; ДІ=0,37–6,42; $p>0,05$), полог (ВШ=1,33; ДІ=0,33–5,36; $p>0,05$), мимовільних абортів (ВШ=1,14; ДІ=0,19–6,71; $p>0,05$), позаматкова вагітність (ВШ=1,13; ДІ=0,11–12,13; $p>0,05$). Отже, у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки за даними нашого дослідження не виявлено достовірних предикторів рецидивування серед даних репродуктивного анамнезу.

У хворих на ГПЕ з лейоміомою матки достовірними предикторами виникнення рецидивів стали наявність хірургічних втручань на геніталіях в анамнезі (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84; $p<0,05$) та запальні репродуктивні репродуктивної системи в анамнезі (ВШ=3,06; ДІ=1,06–10,95; $p<0,05$). В той же час не досягло достовірної значущості прогностичне значення раннього менархе (ВШ=0,92; ДІ=0,28–2,98; $p>0,05$), більше 3 штучних абортів в анамнезі (ВШ=1,18; ДІ=0,38–3,72; $p>0,05$), використання гормональної контрацепції (ВШ=1,18; ДІ=0,38–3,72; $p>0,05$), довготривалого використання ВМС (ВШ=2,20; ДІ=0,67–7,37; $p>0,05$), пологів (ВШ=0,94; ДІ=0,32–2,66; $p>0,05$), мимовільних абортів (ВШ=0,98; ДІ=0,27–2,66; $p>0,05$), позаматкової вагітності (ВШ=1,27; ДІ=0,28–

5,66; $p > 0,05$). Таким чином, серед даних репродуктивного анамнезу достовірними предикторами рецидивуючого перебігу стали наявність оперативних втручань на геніталіях та запальні репродуктивні репродуктивної системи в анамнезі.

Таблиця 5.8 - Прогностичне значення даних репродуктивного анамнезу щодо виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Фактор ризику	ГПЕ без лейоміоми (n=48)	ГПЕ + міома (n=73)
Раннє менархе	1,01 (0,22-4,59)	0,92 (0,28-2,98)
Більше 3 штучних абортів	1,65 (0,39-6,99)	1,18 (0,38-3,72)
Хірургічні втручання на геніталіях	2,4 (0,47-12,22)	4,40 (1,11-17,84) *
Використання гормональної контрацепції	1,08 (0,24-4,99)	0,77 (0,24-2,48)
Запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі	0,81 (0,14-4,51)	3,06 (1,06-10,95)*
Довготривале використання ВМС	1,54 (0,37-6,42)	2,20 (0,67-7,37)
Пологи	1,33 (0,33-5,36)	0,94 (0,33-2,66)
Мимовільні аборти	1,14 (0,19-6,71)	0,98 (0,27-3,59)
Позаматкова вагітність	1,13 (0,11-12,13)	1,27 (0,28-5,66)

Примітка. * – прогностична значущість достовірна ($p < 0,05$).

Серед коморбідної патології репродуктивної системи оцінювали прогностичне значення наявності аденоміозу, поліпу цервікального каналу, дисплазії шийки матки, синдрому полікістозу яєчників, хронічного ендометриту, хронічного двостороннього аднекситу, кісти яєчника та аномалії розвитку матки.

Достовірним предиктором розвитку рецидивів серед коморбідної генітальної патології у хворих на ГПЕ без лейоміоми матки (табл. 5.9) була лише

наявність аденоміозу (ВШ=4,58; ДІ=0,89–23,72; $p<0,05$). Прогностична значущість щодо виникнення рецидивів для поліпу цервікального каналу (ВШ=2,51; ДІ=0,36–17,59; $p>0,05$), дисплазії шийки матки (ВШ=1,14; ДІ=0,19–6,71; $p>0,05$), синдрому полікістозу яєчників (ВШ=2,51; ДІ=0,36–17,59; $p>0,05$), хронічного ендометриту (ВШ=2,75; ДІ=0,55–13,69; $p>0,05$), хронічного двостороннього аднекситу (ВШ=1,83; ДІ=0,28–11,66; $p>0,05$), кісти яєчника (ВШ=1,94; ДІ=0,39–9,49; $p>0,05$) та аномалії розвитку матки (ВШ=1,83; ДІ=0,28–11,66; $p>0,05$) не досягла достовірних значень.

За даними нашого дослідження серед патології геніталій достовірним предиктором рецидивування ГПЕ у пацієток з супутньою лейоміомою матки була наявність аденоміозу (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27; $p<0,05$) та хронічного ендометриту (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84; $p<0,05$). Інші захворювання репродуктивної системи, а саме поліп цервікального каналу (ВШ=1,71; ДІ=0,49–6,03; $p>0,05$), дисплазія шийки матки (ВШ=0,7; ДІ=0,17–2,84; $p>0,05$), синдром полікістозу яєчників (ВШ=1,49; ДІ=0,43–5,13; $p>0,05$), хронічний двосторонній аднексит (ВШ=1,29; ДІ=0,34–4,86; $p>0,05$), кіста яєчника (ВШ=1,72; ДІ=0,49–6,03; $p>0,05$), аномалія розвитку матки (ВШ=1,8; ДІ=0,45–7,19; $p>0,05$) у хворих на ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки достовірно не асоціювались з підвищенням ризику виникнення рецидивів.

Отже, серед генітальної патології значущими предикторами рецидивування ГПЕ у пацієток з супутньою лейоміомою матки були наявність аденоміозу та хронічного ендометриту. У пацієток без лейоміоми матки прогностичну значущість щодо виникнення рецидивів серед патології репродуктивної системи мала лише наявність супутнього аденоміозу.

Таблиця 5.9 - Прогностичне значення генітальної патології щодо виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Фактор ризику	ГПЕ без лейоміоми (n=48)	ГПЕ + міома (n=73)
Аденоміоз	4,58 (0,89-23,72) *	4,50 (1,11-18,28) *
Поліп цервікального каналу	2,51 (0,36-17,59)	1,71 (0,49-6,03)
Дисплазія шийки матки	1,14 (0,19-6,71)	0,7 (0,17-2,84)
Синдром полікістозу яєчників	2,51 (0,36-17,59)	1,49 (0,43; 5,13)
Хронічний ендометрит	2,75 (0,55-13,69)	4,40 (1,11-17,84) *
Хронічний двосторонній аднексит	1,83 (0,28-11,66)	1,29 (0,34-4,86)
Кіста яєчника	1,94 (0,39-9,49)	1,72 (0,49-6,03)
Аномалія розвитку матки	1,83 (0,28-11,66)	1,80 (0,45-7,19)

Примітка. * – прогностична значущість достовірна ($p < 0,05$).

Серед коморбідних соматичних патологічних станів оцінювали прогностичне значення наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, залізодефіцитної анемії, патології молочних залоз, патології щитоподібної залози, патології шлунково-кишкового тракту, кардіальної патології, патології нервової системи.

Соматична патологія більш суттєво впливала на перебіг ГПЕ, ніж патологія репродуктивної системи, підвищуючи ризик повторного виникнення захворювання після проведеного лікування (табл. 5.10). Найбільш вагомо на ризик рецидивування ГПЕ без лейоміоми матки впливала наявність ожиріння (ВШ=7,0; ДІ=1,18–41,53; $p < 0,05$). У пацієток з ГПЕ без лейоміоми, залучених у дослідження, значущими предикторами рецидивування також стали кардіальна патологія (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$), патологія щитоподібної залози (ВШ=5,47; ДІ=1,04–28,89; $p < 0,05$) та доброякісні дисгормональні захворювання молочної залози (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$). Інша соматична патологія, а саме цукровий діабет (ВШ=2,33; ДІ=0,48–11,45; $p > 0,05$), залізодефіцитна анемія

(ВШ=2,4; ДІ=0,47–12,22; $p>0,05$), патологія шлунково-кишкового тракту (ВШ=2,5; ДІ=0,5–12,49; $p>0,05$) та патологія нервової системи (ВШ=2,4; ДІ=0,47–12,22; $p>0,05$) не мала суттєвого впливу на розвиток нових випадків гіперплазії.

У пацієнок, які мали ГПЕ з супутньою лейоміомою матки, спостерігалась більш суттєва асоціація ожиріння та виникнення рецидивів (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52; $p<0,05$). В когорті жінок з ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки окрім ожиріння значущими факторами ризику рецидивування була наявність кардіальної патології (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48; $p<0,05$) та патологія молочних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57; $p<0,05$). Прогностичне значення наявності цукрового діабету (ВШ=2,88; ДІ=0,58–11,86; $p>0,05$), залізодефіцитної анемії (ВШ=1,38; ДІ=0,48–3,99; $p>0,05$), патології щитоподібної залози (ВШ=1,38; ДІ=0,48–3,99; $p>0,05$), патології шлунково-кишкового тракту (ВШ=1,72; ДІ=0,45–6,47; $p>0,05$), патології нервової системи (ВШ=1,36; ДІ=0,45–4,06; $p>0,05$) щодо виникнення рецидивів не досягло статистичної достовірності.

Отже, соматична патологія більш суттєво впливала на виникнення рецидивів ГПЕ протягом року, ніж патологія репродуктивної системи. Значущими предикторами рецидивування у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки стали наявність в анамнеза ожиріння, артеріальної гіпертензії, патології щитоподібної залози та патології молочних залоз. Достовірними предикторами рецидивування ГПЕ у хворих з лейоміомою супутньою лейоміомою матки за даними нашого дослідження стали наявність ожиріння, АГ та патології молочних залоз.

Таблиця 5.10 - Прогностичне значення соматичної патології щодо виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Фактор ризику	ГПЕ без лейоміоми (n=48)	ГПЕ + міома (n=73)
1	2	3
Кардіальна патологія	6,0 (1,02-35,27) *	4,40 (1,29-21,35) *
Цукровий діабет	2,33 (0,48-11,45)	2,88 (0,58-11,86)

Продовження таблиці 5.10		
1	2	3
Ожиріння	7,0 (1,18-41,53) *	3,38 (1,06-10,78) *
Залізодефіцитна анемія	2,4 (0,47-12,22)	1,38 (0,48-3,99)
Патологія молочних залоз	6,0 (1,02-35,27) *	5,25 (1,28-21,57) *
Патологія щитоподібної залози	5,47 (1,04-28,89) *	3,13 (0,72-13,64)
Патологія шлунково-кишкового тракту	2,50 (0,50-12,47)	1,72 (0,45-6,47)
Патологія нервової системи	2,4 (0,47-12,22)	1,36 (0,45-4,06)

Примітка. * – прогностична значущість достовірна ($p < 0,05$).

Аналіз прогностичної значущості біомаркерів онкогенезу щодо виникнення рецидивів у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки (табл. 5.11) показав, що достовірними предикторами рецидивування стали підвищення рівня VEGF-A вище 126 пг/мл (ВШ=12,0; ДІ=1,91–75,06; $p < 0,05$), рівня APRIL більше 36 пг/мл (ВШ=9,85 ДІ=1,61-60,24; $p < 0,05$) та сурвівіну більше 103 пг/мл (ВШ=15,0; ДІ=2,32–96,96; $p < 0,05$). Підвищення рівнів Ki-67 (ВШ=2,29; ДІ=0,39–13,28; $p > 0,05$) та phosphoPTEN достовірно не асоціювались із рецидивуючим перебігом ГПЕ у хворих без супутньої лейоміоми матки.

У пацієток з ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки достовірну асоціацію з виникненням рецидивів мали підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–45,60; $p < 0,05$) та рівня APRIL в сироватці крові більше 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04; $p < 0,05$). Інші біомаркери, а саме Ki-67 (ВШ=3,67; ДІ=0,69–19,56; $p > 0,05$), сурвівін (ВШ=4,36; ДІ=0,99–19,12; $p > 0,05$) та phosphoPTEN, статистично значимо не асоціювались із рецидивуванням ГПЕ у пацієток з супутньою лейоміомою.

Отже, у жінок з ГПЕ без супутньої лейоміоми матки достовірними предикторами рецидивуючого перебігу серед біомаркерів є підвищення рівні VEGF-A, APRIL та сурвівіну. У пацієток з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки

значущими біомаркерами щодо виникнення рецидивів протягом року стали рівні VEGF-A та APRIL. Також рівні біомаркерів VEGF-A та APRIL в сироватці крові при ГПЕ з лейоміомою матки були вище, ніж у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки.

Таблиця 5.11 - Молекулярно-біологічні предиктори виникнення рецидивів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ВШ)

Біомаркер, Од. вим.	ГПЕ без лейоміоми (n=48)	ГПЕ + міома (n=73)
Ki-67, нг/мл	2,29 (0,39-13,28)	3,67 (0,69-19,56)
VEGF-A, пг/мл	12,0 (1,91-75,56) *	10,95 (2,34-5,60) *
APRIL, пг/мл	9,85 (1,61-60,24) *	9,17 (1,99-42,04) *
Сурвівін, пг/мл	15,0 (2,32-96,96) *	4,36 (0,99-19,12)
Phospho PTEN, нг/мл	-	-

Примітка. * – прогностична значущість достовірна ($p < 0,05$).

В нашому дослідженні був проведений аналіз оцінки прогностичної значущості біомаркерів в різних вікових групах. Виявлено, що достовірними предикторами виникнення рецидивів у хворих з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку було підвищення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл (ВШ=6,75; ДІ=1,48-20,91; $p < 0,05$) та APRIL вище 79,8 пг/мл (ВШ=5,47; ДІ=1,18–43,4; $p < 0,05$) (Рис. 5.2).

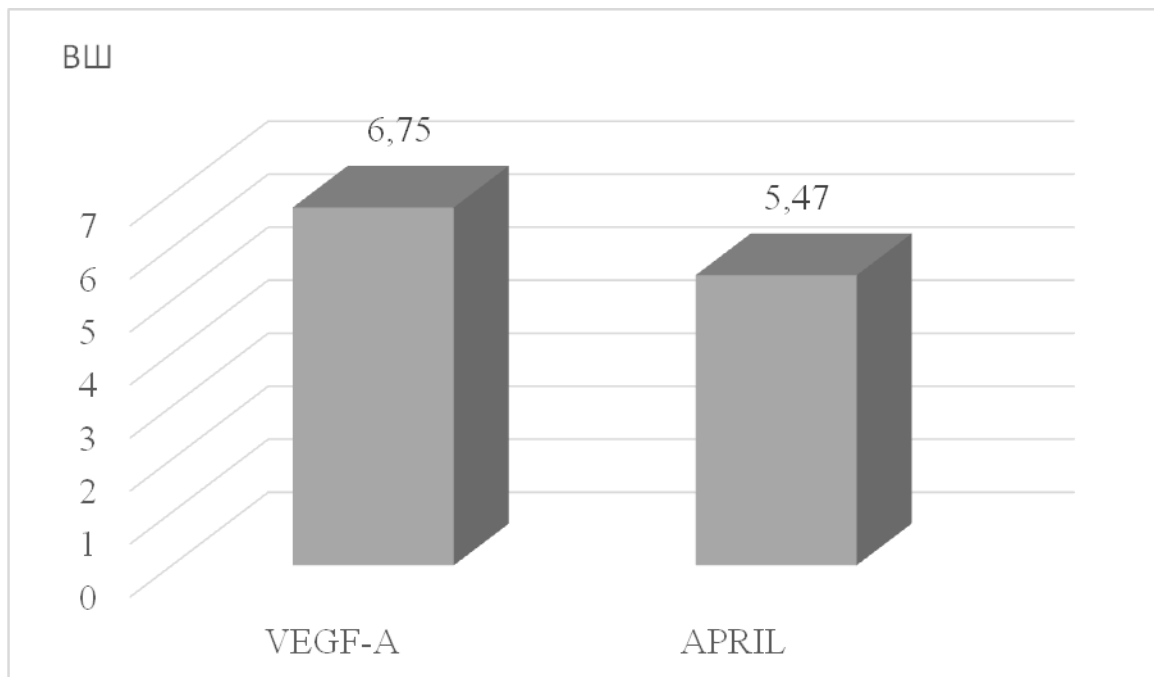


Рисунок 5.2. - Достовірні предиктори рецидивування у хворих на ГПЕ з лейоміомою матки репродуктивного віку.

У пацієнок перименопаузального та постменопаузального віку з ГПЕ та лейоміомою матки значущим предиктором рецидивування було збільшення рівня Кі-67 вище 0,97 нг/мл (BШ=4,56; ДІ=1,29–16,02; $p < 0,05$). Інші маркери не досягли статистичної значущості в якості предикторів рецидивування ГПЕ у пацієнок перименопаузального та постменопаузального віку.

Таким чином, у пацієнок з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку інформативними неінвазивними предикторами виникнення рецидивів протягом року стали рівні VEGF-A та APRIL в сироватці крові. У хворих на ГПЕ з лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку достовірним неінвазивним фактором рецидивування став рівень Кі-67 в сироватці крові.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [15, 26, 28, 89].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГПЕ є важливою медико-соціальною проблемою у багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні [3, 5, 39]. Актуальність дослідження ГПЕ пов'язана з рецидивуючим перебігом та високим ризиком малігнізації даної патології.

Паралельно зі зростанням захворюваності на гіперплазію ендометрія за останні десятиріччя збільшується поширеність лейоміоми матки [3, 39, 42]. ГПЕ та міома матки спричинені спільними факторами, серед яких генетична схильність, використання різних видів контрацепції, хронічні захворювання геніталій, коморбідна соматична патологія, гіперпролактинемія, патологія ендокринної системи та гормон продукуючі пухлини яєчників [2, 39, 42].

Для діагностики та прогнозування перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки перспективним є використання молекулярно-біологічних маркерів, таких як Ki-67, VEGF-A, APRIL, pPTEN та сурвівін [6, 7, 12, 78, 79].

Ми поставили за мету удосконалити діагностику та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія шляхом дослідження клініко-анамнестичних, морфологічних особливостей захворювання та рівня маркерів онкогенезу в сироватці крові та визначити неінвазивні предиктори рецидивування протягом однорічного спостереження.

Для реалізації поставленої мети було обстежено 147 жінок з різними формами гіперпластичних процесів ендометрія та аденокарциномою з лейоміомою матки або без неї у віці від 24 до 65 років (в середньому – $42,3 \pm 1,23$ років), яких розподілили на 3 групи. Перша група - 54 хворих з простою гіперплазією ендометрія без атипії, друга група - 67 жінок з комплексною гіперплазією ендометрія без атипії, третя група - 26 пацієнток з аденокарциномою ендометрія. Групу контролю склали 20 соматично здорових пацієнток.

Всім жінкам проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, УЗД органів малого тазу, гістероскопію з морфологічним дослідженням зразків ендометрія та імуноферментний аналіз рівнів Ki-67, VEGF-A, APRIL, сурвівіну та

PTEN в сироватці крові з оцінкою діагностичної та прогностичної значущості даних маркерів.

За період дослідження протягом року рецидиви ГПЕ зареєстровано у 33 пацієнток (27,2 %). Окремо оцінювалось прогностичне значення клініко-анамнестичних та імуноферментних факторів в групах ГПЕ без лейоміоми матки (48 жінок) та ГПЕ з лейоміомою матки (73 жінки).

При аналізі віку пацієнток, залучених у дослідження, була виявлена тенденція до збільшення середнього віку при наявності супутньої лейоміоми матки. Доведено, що в групі простої гіперплазії пацієнтки з лейоміомою були старші на 19,5 % ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтками без лейоміоми. У жінок, які мали КГБА в поєднанні з лейоміомою спостерігалась лише тенденція до збільшення середнього віку порівняно з особами без лейоміоми. За даними інших дослідників, міома розвивається переважно в пізньому репродуктивно у віці, коли у більшості жінок починають розвиватися коморбідні соматичні та генітальні патологічні стани [13]. Вважається, що в даному випадку лейоміома матки розвивається за рахунок комбінації патологічних чинників, що викликають соматичну мутацію в репродуктивній системі та призводять до порушення регуляції проліферативного компонента при регенерації пошкоджених міометріальних клітин [70]. Ці патогенетичні аспекти формування патології міометрія пояснюють більш старший вік пацієнток з супутньою лейоміомою матки.

Аналіз репродуктивного анамнезу в нашому дослідженні виявив суттєве підвищення частоти запальних захворювань геніталій у жінок з АК ендометрія порівняно з групами гіперплазії ендометрія ($p < 0,05$). Це свідчить про роль запальної патології репродуктивної системи при формуванні пухлин ендометрія. Доведено, що хронічні запальні процеси в органах репродуктивної системи спричиняють порушення процесів проліферації та апоптозу, патологічні порушення імунної системи, процесів мікроциркуляції та гіперпластичні зміни тканин ендометрія [35, 94].

Частота медичних абортів також була достовірно вищою у жінок з АК ендометрія порівняно з усіма групами жінок з гіперплазією ендометрія ($p < 0,05$). Це обумовлено впливом травматизації стінок матки на формування злоякісної трансформації у даної категорії пацієнток [28].

Ще одним значущим фактором, що асоціюється з розвитком АК ендометрія за даними проведеного дослідження стало використання ВМС. Частота застосування цього методу контрацепції була значущо вищою при АК ендометрія та КГБА в поєднанні з лейоміомою матки порівняно з групами ПГБА без лейоміоми матки. Це свідчить про те, що використання ВМС за даними проведеного дослідження можна вважати фактором розвитку не тільки АК ендометрія, а і КГБА з лейоміомою матки. Застосування ВМС сприяє підвищеній травматизації ендометрія та розвитку хронічних запальних процесів [22,69]. Таким чином, травматизація ендометрія різного генезу асоціюється з розвитком комплексної КГБА з супутньою міомою матки та злоякісних пухлин ендометрія.

При аналізі коморбідної патології окремо визначалася поширеність генітальної патології у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки найбільш поширеним був аденоміоз матки. Виявлено, що аденоміоз частіше виявляли у пацієнток з комплексною ($p < 0,05$) в порівнянні з жінками з простої гіперплазії ендометрія. Інші автори також вказують на часте поєднання ГПЕ з лейоміомою матки і аденоміозом [15, 87.]. Висока поширеність цих патологічних станів у пацієнток з ГПЕ, можливо, обумовлена негативним взаємним впливом проліферативних процесів ендометрія та міометрія, на що вказують дані інших досліджень [15, 87]. У 42,3% пацієнток з АК ендометрія виявляли аденоміоз, що було достовірно вище порівняно з групами хворих на ПГБА з лейоміомою та без лейоміоми.

За поширеністю патології молочних залоз достовірних відмінностей між групами ПГБА та КГБА виявлено не було. Хоча, загалом за даними проведеного дослідження відзначається висока поширеність патології молочних залоз серед жінок з ГПЕ та лейоміомою матки. Висока поширеність мастопатії різного генезу у хворих на ГПЕ показана в дослідженнях інших авторів [33].

У пацієнок з аденокарциномою ендометрія патологія молочних залоз значуще асоціювалась з жінками, хворими на ПГБА без лейоміоми ($p < 0,05$). Висока поширеність мастопатії при передракових станах, зокрема, при простій гіперплазії з атипією показана в інших дослідженнях [44]. Це дозволяє припустити наявність спільних патогенетичних механізмів ГПЕ, лейоміоми матки та патології молочних залоз.

Синдром полікістозних яєчників достовірно частіше ($p < 0,05$) спостерігався у жінок з ПГБА та КГБА, які мали міому матки порівняно з пацієнтками без лейоміоми. У хворих з аденокарциномою ендометрія частота виявлення синдрому полікістозних яєчників також була достовірно вищою ($p < 0,05$), ніж у жінок з ПГБА без лейоміоми та КГБА без лейоміоми. Отже, синдром полікістозу яєчників у пацієнок з ГПЕ асоціювався з наявністю лейоміоми матки та злоякісною трансформацією у аденокарциному ендометрія. Спільні патогенетичні механізми розвитку лейоміоми матки та полікістозу яєчників [51]. Зокрема, при поєднанні лейоміоми матки з кістами яєчників спостерігається зниження мієлопроліферативної активності гранулоцитів [7, 39, 70, 128].

Поширеність поліпів цервікального каналу асоціювалась з наявністю лейоміоми матки у жінок з ПГБА та КГБА ($p < 0,05$). Поліпи цервікального каналу також достовірно частіше виявлялись при АК ендометрія порівняно з ПГБА та КГБА без лейоміоми матки ($p < 0,05$). Патологія шийки матки спостерігалась достовірно частіше при КГБА без лейоміоми та з лейоміомою матки та АК ендометрія порівняно з хворими на ПГБА ($p < 0,05$). В дослідженнях інших авторів у хворих на ГПЕ поширеність патологія шийки матки виявлялась рідко та при цьому не було суттєвих відмінностей між різними видами гіперплазії ендометрія [7, 39, 94]. За даними проведеного дослідження ця патологія, навпаки, асоціювалась з КГБА та аденокарциномою ендометрія.

При аналізі поширеності коморбідної патології найбільш поширеною була АГ, яка зустрічалась достовірно частіше при КГБА з лейоміомою ($p < 0,05$) та аденокарциномі ендометрія ($p < 0,05$) порівняно з групами ПГБА. Ожиріння було поширеним коморбідним патологічним станом, однак, його частота достовірно не

відрізнялась між різними формами гіперплазії ендометрія. Отже, ожиріння асоціюється з ГПЕ незалежно від форми гіперплазії ендометрія та наявності лейоміоми матки. Доведено, що метаболічні порушення, а саме ожиріння, є одним з факторів розвитку ГПЕ та лейоміоми матки [3, 42]. Ожиріння призводить до накопичення естрогенів у жировій тканині та збільшення пулу естрогенів в організмі, що створює умови до стимуляції гіперпластичних процесів ендометрія та міометрія [112, 128]. Однак, роль ожиріння в процесах порушення порушеннях проліферації та розвитку онкологічних захворювань потребує подальшого дослідження.

Залізодефіцитна анемія була достовірно більш поширеною в групах ПГБА та КГБА з лейоміомою матки порівняно з групами без лейоміоми ($p < 0,05$). Висока поширеність цієї патології у пацієток з лейоміомою матки показана у дослідженнях інших авторів [43.]. У хворих на АК ендометрія анемія також виявлялась достовірно частіше порівняно з жінками з ПГБА та КГБА без лейоміоми ($p < 0,05$). Кардіальна патологія достовірно асоціювалась з поширеністю лейоміоми матки як у жінок з ПГБА ($p < 0,05$), так і у жінок з КГБА ($p < 0,05$). За поширеністю патології нервової системи достовірна асоціація з поширеністю лейоміоми матки була лише в групі КГБА ($p < 0,05$). У жінок з АК ендометрія достовірні відмінності порівняно з обома видами гіперплазії ендометрія спостерігались за поширеністю кардіальної патології ($p < 0,05$).

Таким чином, висока поширеність екстрагенітальної патології у жінок з різними формами ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки показує суттєвий вплив супутньої патології на розвиток і прогресування цих патологічних станів. Це свідчить про необхідність акцентувати уваги не тільки на основному захворюванні, а й на розробці методів виявлення та профілактики супутньої соматичної патології [43]

Аналіз клінічних проявів ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки показав, що основною причиною звернення до лікаря цих жінок були порушення репродуктивної функції у вигляді безпліддя, що співвідноситься з даними досліджень інших авторів [33]. За поширеністю безпліддя виявлялась тенденція

до збільшення його частоти у пацієнок з КГБА та лейоміомою матки (40,7 %). Однак, ці відмінності не досягли рівня достовірності.

Поширеність порушень репродуктивної функції у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки можна пояснити тим, що основними причинами безпліддя є ендокринопатії та хронічні запальні захворювання органів малого тазу [49], які одночасно є етіологічними чинниками гіперпластичних змін ендометрія та міометрія [29].

За поширеністю гіперполіменореї, дисменореї та альгоменореї між групами ГПЕ не було достовірних відмінностей, що можна пояснити відносно невеликою кількістю пацієнок у групах. Частота виявлення метрорагії була достовірно вищою в групі КГБА з лейоміомою матки (40,6 %) в порівнянні з групами ПГБА без лейоміоми (21,8 %) та КГБА без лейоміоми (24 %) ($p < 0,05$).

Відмінності за поширеністю більшості симптомів не мали статистичної значущості. Отже, за даними проведеного дослідження частота виявлення різних основних клінічних проявів ГПЕ достовірно не відрізнялась між групами простої та комплексної гіперплазії ендометрія при наявності супутньої лейоміоми матки. Єдиною достовірною відмінністю було достовірне більш високе поширення метрорагії при КГБА з лейоміомою матки. Таким чином, при наявності супутньої лейоміоми матки клінічні прояви суттєво не відрізняються незалежно від форми гіперплазії ендометрія. Це, очевидно, пояснюється не менш високим проліферативним потенціалом при простій гіперплазії порівняно з комплексною гіперплазією [38].

Аналіз генеалогічного анамнезу виявив, що міома матки достовірно частіше виявлялась у родичів жінок з ПГБА та КГБА з супутньою лейоміомою матки ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про наявність генетичної схильності до розвитку цього патологічного стану. Міома матки була поширеною у родичів пацієнок з АК ендометрія, тому її можна вважати фактором розвитку злоякісних захворювань геніталій. Також при аналізі генеалогічного анамнезу з АК ендометрія достовірно асоціювались злоякісні пухлини репродуктивної системи ($p < 0,05$) та інших локалізацій ($p < 0,05$).

При аналізі клінічних особливостей перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки в залежності від віку встановлено, що у жінок репродуктивного віку основними причинами звернення були безпліддя (37,2 %), гіперполіменорея (спостерігалась у 24,8 %), дисменорея (32,6 %), метрорагія (36,7 %) та альгоменорея (23,2 %). У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки перименопаузального віку основними клінічними проявами були клімактеричний синдром (52,6 %), метрорагія (42,4 %), вкорочення менструального циклу з гіпоолігоменореєю (36,4 %) та повне припинення менструації виявлялось (21,2 %). Отже, у пацієток з ГПЕ і супутньою лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку переважає менометрорагія. Однак, за даними досліджень інших авторів серед жінок у цьому віковому періоді поширеність менометрорагії сягає 12-20 % [11]. Поясненням цього можна вважати вплив супутньої лейоміоми матки на перебіг ГПЕ у жінок перименопаузального та постменопаузального віку. Серед супутньої генітальної патології у жінок репродуктивного віку достовірно частіше переважав хронічний двосторонній аднексит, порівняно з хворими у перименопаузальному та постменопаузальному періоді ($p < 0,05$). У пацієток перименопаузального віку достовірно частіше виявляли мастопатію та синдром полікістозу яєчників ($p < 0,05$). Отримані дані щодо поширеності патології молочних залоз та синдрому полікістозу яєчників у жінок з ГПЕ репродуктивного віку зіставляються з даними інших дослідників [49]. За іншою патологією репродуктивної системи достовірних відмінностей між віковими групами не виявлено.

Серед соматичної патології відмічено переважання АГ та ЦД у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку, порівняно з пацієтками репродуктивного віку ($p < 0,05$). Також кардіальна та неврологічна патологія достовірно частіше зустрічалась у хворих на ГПЕ та лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку. За поширеністю іншої соматичної патології достовірних відмінностей між іншими віковими групами виявлено не було. Отже, в цілому у пацієток з ГПЕ та

лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку коморбідні стани спостерігались частіше, що зіставляється з даними інших дослідників.

Товщина ендометрія була більшою в групі КГБА з лейоміомою матки порівняно з групами пацієток з ПГБА ($p < 0,05$). Також потовщення ендометрія спостерігалась у жінок перименопаузального та постменопаузального віку порівняно з хворими репродуктивного віку ($p < 0,05$).

При аналізі змін маркерів онкогенезу виявлено підвищення рівнів Ki-67 в групі КГБА в порівнянні з контрольною групою та ($p < 0,05$) та жінками з ПГБА з та без лейоміоми матки ($p < 0,05$).

Збільшення рівня Ki-67 в сироватці крові при гіперплазії ендометрія порівняно зі здоровими жінками можна пояснити більшою проліферативною активністю при ГПЕ, що підтверджується даними інших досліджень [78]. Більший рівень Ki-67 в сироватці крові при комплексній формі гіперплазії ендометрія, порівняно з простою гіперплазією, в нашому дослідженні свідчить про важливу роль проліферації при формуванні КГБА. Таким чином, за даними проведеного дослідження рівень Ki-67 в сироватці крові можна вважати інформативним діагностичним маркером КГБА.

Рівень Ki-67 також достовірно підвищувався при АК ендометрія порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). В той же час, суттєвих відмінностей між групами жінок з КГБА та АК ендометрію виявлено не було, що свідчить про неоднозначну роль проліферації в процесі злоякісної трансформації ГПЕ [51]. Отже, використання оцінки рівня Ki-67 в сироватці крові для диференціювання КГБА та АК ендометрія потребує подальшого дослідження.

Достовірних відмінностей за рівнем Ki-67 в залежності від наявності супутньої лейоміоми матки в групах ПГБА та КГБА виявлено не було. Тому, за даними нашого дослідження можна вважати, що активність проліферативних процесів не впливає на розвиток та прогресування лейоміоми матки у жінок з ГПЕ.

В дослідженнях інших авторів показана роль проліферації, в тому числі маркера Ki-67, в розвитку та прогресуванні ГПЕ [50, 78]. При проведенні

кореляційного аналізу виявлений достовірний позитивний зв'язок рівня Ki-67 з товщиною М-ехо (+0,52; $p < 0,05$), віком пацієток (+0,46; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ (+0,38; $p < 0,05$). Отже, за нашими даними, рівень Ki-67 в сироватці крові має значущу асоціацію з важкістю та тривалістю ГПЕ і його можна вважати перспективним предиктором прогресування патологічного процесу у хворих з ПГБА та КГБА в поєднанні з лейоміомою матки. В дослідженнях інших авторів [78, 113] вказується на збільшення експресії Ki-67 при гіперплазії ендометрія порівняно з проліферуючим ендометрієм.

Рівень VEGF-A в сироватці крові достовірно підвищувався у хворих з АК ендометрія в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$), ПГБА ($p < 0,05$) та КГБА ($p < 0,05$). У жінок з КГБА спостерігалось достовірне підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). Отже, за нашими даними рівень VEGF-A в сироватці крові зростає від простої гіперплазії до комплексної гіперплазії ендометрія, що вказує на важливість ангиогенезу в формуванні та прогресуванні ГПЕ. Роль факторів ангиогенезу, а саме експресії VEGF-A, в формуванні ГПЕ показана в дослідженнях інших авторів [75, 79].

Оскільки за даними проведеного дослідження рівень VEGF-A підвищується при АК ендометрія, то його можна вважати перспективним неінвазивним предиктором злоякісної трансформації ГПЕ у жінок з супутньою лейоміомою матки. Використання VEGF-A в якості маркера онкогенезу при ГПЕ потребує подальшого дослідження. Також за даними проведеного дослідження визначення рівня VEGF-A в сироватці крові можна вважати перспективним для неінвазивного виявлення жінок з КГБА та підвищеним ризиком злоякісної трансформації у АК ендометрія. За даними нашого дослідження рівень VEGF-A в сироватці крові є більшим при АК ендометрія порівняно з КГБА, тому цей маркер може бути використаним для діагностики цих патологічних станів.

Рівень VEGF-A в сироватці крові був достовірно вищим у жінок з обома видами гіперплазії (ПГБА та КГБА) при наявності лейоміоми матки порівняно з жінками без лейоміоми матки ($p < 0,05$), що вказує на важливість процесів неоангиогенезу в розвитку та прогресуванні лейоміоми матки незалежно від

форми гіперплазії ендометрія. За даними кореляційного аналізу рівень VEGF-A в сироватці крові достовірно асоціювався як з тривалістю перебігу ГПЕ (+0,41; $p < 0,05$), так і з розмірами міоматозного вузла (+0,42; $p < 0,05$). Загалом, отримані дані свідчать про роль ангиогенезу у формування та прогресуванні ГПЕ та лейоміоми матки. Тому, VEGF-A, як маркер ангиогенезу, може бути перспективним універсальним біомаркером прогресування різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки.

За даними проведеного дослідження, спостерігалось достовірне збільшення рівня APRIL в сироватці крові у хворих на АК ендометрія порівняно з групами обох форм гіперплазії ендометрія та групою контролю ($p < 0,05$). В групі КГБА також рівень даного біомаркера був суттєво вищим порівняно з жінками з ПГБА та контрольною групою. Отже, за даними проведеного дослідження виявлено підвищення рівня APRIL у ряду ПГБА, КГБА та АК ендометрія ($p < 0,05$). Таким чином, біомаркер APRIL можна вважати перспективним для діагностики КГБА та АК ендометрія. Також, його можна використовувати для неінвазивної диференційної діагностики цих патологічних станів між собою. Рівень APRIL в сироватці крові достовірно збільшувався при КГБА при наявності супутньої лейоміоми матки порівняно з хворими без лейоміоми матки ($p < 0,05$). Це підтверджує роль патологічної проліферації, індуктором якої є APRIL, в розвитку лейоміоми матки у хворих на КГБА.

Оцінка рівня APRIL в сироватці крові в якості діагностичного маркера розвитку та прогресування ПГБА за даними проведеного дослідження є сумнівною, оскільки у пацієток цієї групи не відмічено достовірних змін порівняно з контрольною групою.

Рівень сурвівіну в сироватці крові, як маркера апоптозу, був достовірно вищим у жінок з ПГБА та КГБА в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Відмінності за рівнем сурвівіну в сироватці крові між групами ПГБА та КГБА досягли статистичної значущості ($p < 0,05$). За нашими даними, рівень сурвівіну в групі КГБА був достовірно вищим за групу ПГБА ($p < 0,05$). При АК ендометрія рівень сурвівіну достовірно збільшувався порівняно з контрольною групою

($p < 0,05$) та ПГБА ($p < 0,05$). При цьому, достовірних відмінностей за цим показником між групою АК ендометрія та КГБА не виявлено.

Кореляційний аналіз показав достовірну позитивну кореляцію рівня сурвівіну в сироватці крові з товщиною М-ехо при проведенні ультразвукового дослідження матки (+0,48; $p < 0,05$) та тривалістю перебігу ГПЕ (+0,42; $p < 0,05$). Це підтверджує роль порушення апоптозу при формуванні та прогресуванні ГПЕ. При оцінці рівня сурвівіну в сироватці крові у хворих з ПГБА та КГБА в залежності від наявності лейоміоми матки значущих відмінностей не виявлено. Це певною мірою обмежує використання даного біомаркера для оцінки розвитку та прогресування лейоміоми матки у хворих на ГПЕ.

Отже, за даними проведеного дослідження визначення рівня сурвівіну в сироватці можна використовувати в якості маркера неінвазивної діагностики КГБА та АК ендометрія. Однак, диференціювати між собою ці патологічні стани цей біомаркер не дозволяє. Враховуючи асоціацію рівня цього біомаркера з товщиною М-ехо та тривалістю перебігу ГПЕ, перспективним є його використання для оцінки перебігу ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки та без лейоміоми. Певним обмеженням використання рівня сурвівіну є відсутність змін рівня цього біомаркера між групами з лейоміомою матки та без неї.

Рівень рРТЕН в сироватці крові у групах ПГБА, КГБА та АК ендометрія був достовірно вищим в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$). В той же час, достовірних відмінностей за рівнем цього біомаркера між групами дослідження виявлено не було. Отже, за даними нашого визначення рівня рРТЕН в сироватці крові не дає змогу диференціювати між собою різні форми ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки. Також використання даного біомаркера в якості предиктора розвитку АК ендометрія також є сумнівним.

Аналіз особливостей змін біомаркерів від віку показав достовірне збільшення рівня Ki-67 в сироватці крові в групі пацієток з ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки перименопаузального та постменопаузального віку в порівнянні з хворими репродуктивного віку ($p < 0,05$). Це свідчить про роль

патологічної проліферації в розвитку та прогресуванні ГПЕ в поєднанні з лейоміомою матки у жінок, які знаходяться у перименопаузальному періоді.

У пацієток з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки репродуктивного віку виявлено достовірне збільшення рівня VEGF-A та APRIL в сироватці крові ($p < 0,05$). Така тенденція дозволяє вважати патологічний неоангіогенез одним з ключових факторів формування ГПЕ з супутньою лейоміомою матки у жінок цієї вікової групи.

Отже, проведено дослідження показало, що в репродуктивному періоді процеси неоангіогенезу були більш активними, а в перименопаузальному та постменопаузальному періоді збільшується активність патологічної проліферації.

За період спостереження за хворими протягом року рецидиви ГПЕ зареєстровано у 21 пацієтки (25,9 %).

Окремо проводили оцінку прогностичного значення клініко-анамнестичних та імуноферментних показників в групах ГПЕ без супутньої лейоміоми матки (48 жінок) та ГПЕ з супутньою лейоміомою матки (73 жінки).

У жінок з ГПЕ без лейоміоми матки протягом року рецидиви виявляли у 8 пацієток (21,5 %), в групі ГПЕ без лейоміоми матки – у 22 пацієток (30,1 %). Отримані дані свідчать про вплив супутньої лейоміоми матки на розвиток рецидивів ГПЕ та певною мірою співвідносяться з даними інших досліджень [4, 64]. Зокрема, за даними сучасних досліджень наявність лейоміоми матки є доведеним фактором ризику розвитку рецидивів ГПЕ [64].

При аналізі анамнестичних даних, в групі ГПЕ без лейоміоми матки з рецидивами протягом року раннє менархе виявляли у 27,2 % пацієток, більше 3 штучних абортів – 36,3 %, використання гормональної контрацепції – 27,2 %, запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі – 18,1%, довготривале використання ВМС – 27,0 %, пологи в анамнезі – 63,6 %, мимовільні аборти – 18,1 %, позаматкова вагітність – 9,1 %. За отриманими даними поширеність жодного з вищезазначених показників достовірно не відрізнялась від групи ГПЕ без лейоміоми матки без рецидивів. В дослідженнях інших авторів зазначені

анамнестичні дані також достовірно не впливали на виникнення рецидивів гіперплазії ендометрія [34].

У жінок з ГПЕ та лейоміомою матки раннє менархе спостерігалось у 23,8 % пацієнок, більше 3 штучних абортів – 28,5 %, використання гормональної контрацепції – 23,8 %, запальні захворювання репродуктивної системи в анамнезі – 28,5 %, довготривале використання ВМС – 28,5 %, пологи в анамнезі – 61,9 %, мимовільні аборти – 19,0 %, позаматкова вагітність – 14,3 %. Значущі відмінності між групами ГПЕ з лейоміомою матки без рецидивів та з рецидивами спостерігались за наявністю запальних захворювань репродуктивної системи ($p<0,05$) та довготривалим використанням ВМС ($p<0,05$). Отже, у пацієнок з ГПЕ та лейоміомою матки в якості предикторів рецидивування може бути використана оцінка наявності запальних захворювань репродуктивної системи та довготривале використання ВМС в анамнезі. Це певною мірою узгоджується з даними інших авторів [34] на вплив запальної патології репродуктивної системи на перебіг ГПЕ.

Аналіз поширеності клінічних проявів ГПЕ у пацієнок без лейоміоми матки в залежності від виникнення рецидивів показав, що у жінок з рецидивами супутнє безпліддя спостерігалось в 36,3 % випадків, гіперполіменорея – в 27,2 %, дисменорея – в 36,3 %, метрорагія – в 27,2 %. Достовірно жоден з перелічених клінічних проявів достовірно не відрізнявся в групах ГПЕ без лейоміоми матки з рецидивами та без рецидивів. Таким чином, оцінка клінічних проявів у жінок з ГПЕ без лейоміоми не може вважатися перспективною для оцінки ризику настання рецидивів.

У хворих на ГПЕ з супутньою лейоміомою матки, у яких настали рецидиви протягом року, найбільш поширеними симптомами були дисменорея (33,3 %) та метрорагія (38,1 %). Частота виявлення даних клінічних проявів була вищою у жінок з рецидивами порівняно з пацієнтками без рецидивів ($p<0,05$). За поширеністю інших клінічних проявів достовірних відмінностей в залежності від виникнення рецидивів виявлено не було. Отримані дані свідчать про те, що наявність таких симптомів ГПЕ, як дисменорея та метрорагія може розглядатися в якості предикторів настання рецидивів протягом року у хворих з супутньою

лейоміомою матки. В дослідженнях інших авторів, проведених в когорті пацієнок з гіперплазією ендометрія, вищезазначені клінічні прояви не показали достовірної прогностичної значущості щодо виникнення рецидивів [35]. Отримані в проведеному дослідженні дані можна пояснити наявністю супутньої лейоміоми матки у хворих, залучених у дослідження.

При аналізі коморбідної соматичної патології у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки в залежності від виникнення рецидивів встановлено, що артеріальна гіпертензія спостерігалась у 36,3 % жінок, цукровий діабет – у 18,1 % пацієнок, ожиріння – у 18,1 %, патологія молочних залоз – 63,6 %, залізодефіцитна анемія – 27,2 %, патологія шлунково-кишкового тракту – 36,3 %, дисфункція щитоподібної залози – 18,1 %, кардіальна патологія – 9,1 %, патологія нервової системи – у 27,2 % жінок. У хворих на ГПЕ без лейоміоми матки в групі рецидивів порівняно з групою без рецидивів достовірно частіше виявляли артеріальну гіпертензію ($p < 0,05$) та патологію молочних залоз ($p < 0,05$). Таким чином, наявність коморбідної артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз може розглядатися в якості предикторів рецидивуючого перебігу у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки. Це можна пояснити спільними патогенетичними механізмами даних патологічних станів. В дослідженнях інших авторів [7, 44] також вказується на асоціацію артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз з рецидивним перебігом ГПЕ.

Аналіз поширеності коморбідної соматичної патології в залежності від виникнення рецидивів в групі ГПЕ з лейоміомою матки виявив, що у жінок з рецидивами артеріальна гіпертензія виявлена у 42,9 % пацієнок, цукровий діабет 2 типу – у 19,1 %, ожиріння – у 38,1 %, патологія молочних залоз – 57,1 %, залізодефіцитна анемія – 38,1 %, патологія шлунково-кишкового тракту – 42,9 %, дисфункція щитоподібної залози – 23,8 %, кардіальна патологія – 23,8 %, патологія нервової системи – у 33,3 % пацієнок. В групі ГПЕ з лейоміомою матки з рецидивами порівняно з групою без рецидивів достовірно більш поширеними були артеріальна гіпертензія ($p < 0,05$), ожиріння ($p < 0,05$), патологія молочних залоз ($p < 0,05$) та дисфункція щитоподібної залози ($p < 0,05$). Таким

чином, наявність супутніх артеріальної гіпертензії, ожиріння, дисфункції щитоподібних залоз та патології молочних має прогностичне значення щодо виникнення рецидивів у пацієток з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки. Вплив коморбідної соматичної патології на перебіг ГПЕ при поєднанні з лейоміомою матки обумовлений сумацією цих патологічних факторів, які впливають на соматичну мутацію на клітинному рівні з формуванням патологічної проліферації при регенерації пошкоджених клітин в ендометрії та міометрії [28, 40].

У жінок з ГПЕ без лейоміоми матки, у яких виникли рецидиви протягом року, виявлено достовірно більша поширеність хронічного ендометриту ($p < 0,05$). Отже, рецидивуючий перебіг у цих пацієток асоціюється з наявністю хронічного ендометриту в анамнезі. У хворих на ГПЕ з лейоміомою матки, які мали рецидиви протягом року, достовірно частіше виявляли аденоміоз та хронічний ендометрит ($p < 0,05$). Таким чином, у пацієток з ГПЕ та лейоміомою матки наявність хронічного ендометриту та аденоміозу в анамнезі асоціюється з рецидивуючим перебігом.

У пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки достовірним клініко-анамнестичним предиктором серед репродуктивної патології стала наявність аденоміозу (ВШ=4,58; ДІ=0,89–23,72; $p < 0,05$). У пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки достовірними факторами серед соматичної патології, що підвищують ризик рецидивування, стала наявність ожиріння (ВШ=7,0; ДІ=1,18–41,53; $p < 0,05$), артеріальної гіпертензії (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$), патологія щитоподібної залози (ВШ=5,47; ДІ=1,04–28,89; $p < 0,05$) та патологія молочних залоз (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$). Отже, у жінок з ГПЕ без лейоміоми матки рецидивуючий перебіг асоціюється з наявністю супутнього аденоміозу, ожиріння, патології щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз.

У хворих на ГПЕ з лейоміомою матки значущими предикторами рецидивування, за даними нашого дослідження, стала наявність аденоміозу (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27; $p < 0,05$) та хронічного ендометриту (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84; $p < 0,05$). У пацієток з ГПЕ з супутньої лейоміомою матки серед соматичної патології на ризик рецидивування протягом року достовірно впливала наявність

супутнього ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52; $p<0,05$), АГ (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48; $p<0,05$) та патології молочних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57; $p<0,05$). Отже, за даними проведеного дослідження розвиток рецидивів ГПЕ у жінок із супутньою лейоміомою матки асоціюється з наявністю супутнього аденоміозу, хронічного патології молочних залоз, артеріальної гіпертензії та патології молочних залоз. Таким чином, у хворих на ГПЕ з супутньою лейоміомою матки значущими клініко-анамнестичними предикторами розвитку рецидивів, за даними 12 місячного спостереження, були аденоміоз, патологія молочних залоз, хронічний ендометрит та артеріальна гіпертензія.

Отже, за даними проведеного дослідження у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки негативний вплив на перебіг має як генітальні, так і соматичні коморбідні стани. Враховуючи отримані дані та результати інших досліджень, можна стверджувати про системність впливу гінекологічної та соматичної патології на ризик рецидивування ГПЕ у пацієток з супутньою лейоміомою матки [115, 128].

У жінок з ГПЕ без лейоміоми матки в групі з рецидивами виявлено достовірне підвищення рівнів VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові в порівнянні з особами без рецидивів ($p<0,05$). В групі ГПЕ з лейоміомою матки у жінок з рецидивами протягом 12-місячного спостереження достовірно більшими були рівні VEGF-A та APRIL ($p<0,05$).

При аналізі значущості окремих біомаркерів в якості предикторів рецидивування протягом року виявлено, що у хворих на ГПЕ без супутньої лейоміоми матки достовірними факторами ризику стали підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126 пг/мл (ВШ=12,0; ДІ=1,91–75,06; $p<0,05$), рівня APRIL в сироватці крові вище 36 пг/мл (ВШ=9,85 ДІ=1,61-60,24; $p<0,05$) та рівня сурвівіну в крові вище 103 пг/мл (ВШ=15,0; ДІ=2,32–96,96; $p<0,05$).

У жінок з ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки з виникненням рецидивів протягом року достовірно асоціювалось підвищення рівня VEGF-A в сироватці крові вище 126,96 пг/мл (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60; $p<0,05$) та рівня APRIL в сироватці крові вище 41,36 пг/мл (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04; $p<0,05$). Отже, достовірними молекулярно-біологічними предикторами розвитку

рецидивів при ГПЕ без лейоміоми матки є підвищення рівні VEGF-A, APRIL та сурвівіну в сироватці крові, а у жінок з ГПЕ та лейоміомою матки з рецидивуючим перебігом асоціюється підвищення рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Таким чином, за даними проведеного дослідження на процес рецидивування ГПЕ у хворих з супутньою лейоміомою матки чинять вплив процеси неоангіогенезу та патологічної проліферації, маркерами яких є VEGF-A та APRIL.

За даними проведеного дослідження значущими предикторами розвитку рецидивів при ГПЕ з супутньою лейоміомою матки репродуктивного віку стало збільшення рівня VEGF-A вище 140,5 пг/мл (ВШ=6,75; ДІ=1,48-20,91; $p<0,05$) та APRIL вище 79,8 пг/мл (ВШ=5,47; ДІ=1,18-43,4; $p<0,05$). У жінок перименопаузального та постменопаузального віку, які мали ГПЕ та супутню міому матки достовірним предиктором рецидивування стало підвищення Ki-67 вище 0,97 нг/мл (ВШ=4,56; ДІ=1,29-16,02; $p<0,05$). В дослідженні Лисенко О.В. рівень VEGF-A також став важливим предиктором несприятливого перебігу при різних формах ГПЕ як в репродуктивному, так і в перименопаузальному та постменопаузальному періоді [69].

ВИСНОВКИ

Гіперпластичні процеси ендометрія є суттєвою медико-соціальною проблемою, що обумовлено складністю діагностики, лікування та високим ризиком малігнізації. Незважаючи на числені дослідження останніх років, багато питань діагностики, прогнозування перебігу та лікування залишаються відкритими. У дисертаційному дослідженні представлено вирішення актуальної проблеми сучасної гінекології щодо удосконалення критеріїв діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія шляхом оцінки клінічно-анамнестичних даних, імуноферментних маркерів, інструментальних та морфологічних досліджень.

1. У жінок з простою та комплексною гіперплазією ендометрія без атипії, а також аденокарциномою встановлено високий відсоток як соматичної коморбідної патології (31,5 %, 41,7 % та 42,3 %, відповідно), так і супутньої патології репродуктивної системи (46,2 %, 58,2 % та 61,5 %, відповідно). В структурі коморбідної патології у жінок з простою та комплексною гіперплазією ендометрія без атипії та аденокарциномою переважали кардіальна патологія (32,6%), захворювання шлунково-кишкового тракту (36,4 %) та нервової системи (28,4 %), а також доброякісні дисгормональні захворювання молочної залози (56,4%), аденоміоз (48 %) та патологія шийки матки (23,1 %).

2. При наявності лейоміоми матки у жінок з простою та комплексною гіперплазією ендометрія без атипії спостерігається збільшення поширеності коморбідної патології відносно жінок без лейоміоми матки, а саме поліпу цервікального каналу (19,4 % і 16,7 % проти 8,7 % і 4 %), синдрому полікістозу яєчників (19,4% і 19,0% проти 8,7 % і 8 %), залізодефіцитної анемії (38,7% і 28,6% проти 17,4 % і 16 %) та кардіальної патології (19,4% і 16,7% проти 8,7 % і 8 %).

3. У пацієнток з КГБА встановлено статистично достовірне збільшення рівня Ki-67 (на 67%; $p < 0,05$), VEGF-A (на 35%; $p < 0,05$), сурвівіну (на 26,2%; $p < 0,05$) та APRIL (на 46,4% $p < 0,05$) в сироватці крові порівняно з пацієнтами з ПГБА. Жінки з АК мали достовірно більш високі рівні VEGF-A (на 48,8% та на 21,4%

відповідно; $p < 0,05$) та APRIL (на 64,4% та 34,2% відповідно; $p < 0,05$) в сироватці крові порівняно з групами ПГБА та КГБА. За рівнями Ki-67 та PTEN достовірних відмінностей між групою АК ендометрія та групами ПГБА та КГБА виявлено не було.

4. Жінки з ПГБА та лейоміомою матки порівняно з жінками без лейоміоми матки мали достовірно вищий рівень VEGF-A в сироватці крові (на 30,9%; $p < 0,05$). За рівнями інших маркерів в сироватці крові значущих відмінностей між групами ПГБА в залежності від наявності лейоміоми матки не виявлено. У жінок з КГБА та лейоміомою матки порівняно з пацієнтками без лейоміоми матки встановлено достовірне збільшення рівня VEGF-A (на 32,2%; $p < 0,05$) та APRIL (на 69,9%; $p < 0,05$) в сироватці крові. Достовірних відмінностей між рівнями PTEN та Ki-67 в сироватці крові у хворих на КГБА в залежності від наявності лейоміоми матки виявлено не було.

5. Рівень Ki-67 в сироватці крові позитивно корелює з товщиною ендометрія (+0,52; $p < 0,05$), віком (+0,46; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ (+0,38; $p < 0,05$). Рівень VEGF-A позитивно корелює з тривалістю анамнезу ГПЕ (+0,42; $p < 0,05$) та діаметром міоматозного вузла (+0,41; $p < 0,05$). Рівень сурвівіну в сироватці крові позитивно корелює з товщиною ендометрія (+0,48; $p < 0,05$) та тривалістю анамнезу ГПЕ (+0,42; $p < 0,05$).

6. Клініко-анамнестичними предикторами рецидивування патологічного процесу протягом року у пацієток з ГПЕ та супутньою лейоміомою матки є наявність аденоміозу (ВШ=4,50; ДІ=1,11–18,27; $p < 0,05$) та хронічного ендометриту (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,84; $p < 0,05$), ожиріння (ВШ=7,39; ДІ=1,73–31,52; $p < 0,05$), артеріальної гіпертензії (ВШ=4,40; ДІ=1,11–17,48; $p < 0,05$) та патології молочних залоз (ВШ=5,25; ДІ=1,28–21,57; $p < 0,05$). Достовірним предиктором розвитку рецидиву у пацієток з ГПЕ без лейоміоми матки є наявність аденоміозу (ВШ=4,58; ДІ=0,89–23,72; $p < 0,05$), ожиріння (ВШ=7,0; ДІ=1,18–41,53; $p < 0,05$), артеріальної гіпертензії (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$), патології щитоподібної залози (ВШ=5,47; ДІ=1,04–28,89; $p < 0,05$) та патології молочних залоз (ВШ=6,0; ДІ=1,02–35,27; $p < 0,05$).

7. Прогностичними імуноферментними та лабораторними маркерами виникнення рецидиву протягом року у жінок з ГПЕ при наявності супутньої лейоміоми матки є рівень VEGF-A в сироватці крові 126,96 пг/мл і вище (ВШ=10,95; ДІ=2,34–5,60; $p<0,05$) та рівень APRIL в сироватці крові 41,36 пг/мл і вище (ВШ=9,17; ДІ=1,99–42,04; $p<0,05$). Предикторами виникнення рецидивів у пацієток з ГПЕ та лейоміомою матки репродуктивного віку є підвищення рівня VEGF-A 140,5 пг/мл і вище (ВШ=6,75; ДІ=1,48-20,91; $p<0,05$) та APRIL 79,8 пг/мл і вище (ВШ=5,47; ДІ=1,18–43,4; $p<0,05$), а у жінок перименопаузального та постменопаузального віку – рівень Ki-67 0,97 нг/мл і вище (ВШ=4,56; ДІ=1,29–16,02; $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам з гіперпластичними процесами ендометрія рекомендовано до комплексу обстеження включати визначення рівнів Ki-67, VEGF-A, сурвівіну та APRIL в сироватці крові з метою підвищення ефективності діагностики, що надасть можливість своєчасно виявити групу потенційного ризику аденокарциноми ендометрія ризику та своєчасно провести подальшу персоналізовану терапію.
2. Для прогнозування виникнення рецидиву жінкам з гіперпластичними процесами ендометрія рекомендовано визначення рівнів VEGF-A та APRIL в сироватці крові. Зростання рівня VEGF-A 126,96 пг/мл і вище та APRIL 41,36 пг/мл і вище в сироватці крові асоціюється зі збільшенням ризику рецидиву патології ендометрія.
3. Ведення жінок з гіперпластичними процесами ендометрія передбачає мультидисциплінарний підхід, враховуючи високу частоту коморбідних станів (кардіальна патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту та нервової системи тощо), що потребує їх своєчасної діагностики та корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойчук А. В., Шадріна В. С., Верещагіна Т. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 1. С. 67-72.
2. Веропотвелян П. Н., Бондаренко А. А., Веропотвелян Н. П. Миома матки у женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2015. № 10. С. 153-156.
3. Вовк И. Б., Горбань Н. Е., Борисюк О. Ю. Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). *Здоровье женщины*. 2016. № 5. С. 10-17.
4. Гиперплазия эндометрия – современный взгляд на проблему / П. Н. Веропотвелян, И. В. Гужевская, Н. П. Веропотвелян, Л. А. Жабицкая. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2013. № 5. С. 13-20.
5. Гіперплазія ендометрія. Клінічна настанова, заснована на доказах / розроб. І. Д. Садов'як, Т. Ф. Татарчук, Є. Ж. Ідоєтова та ін. ; МОЗ України. [б. в.], 2021. 74 с.
6. Горбань Н. Є. Сучасний погляд на проблему гіперпроліферативних процесів в ендометрії (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 1. С. 39-44. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.1.8741>
7. Григоренко А. Н., Гордийчук А. Б. Гиперплазия эндометрия: Вопросов больше, чем ответов. *Репродуктивная эндокринология*. 2017. № 3. С. 31-43.
8. Гуляева Л. Ф., Красильников С. Э. Молекулярные механизмы канцерогенеза эндометрия. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2012. № 3, ч. 1. С. 110-115.
9. Данкович Н. А., Воробей-Виховская В. Н. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения. *Здоровье женщины*. 2013. № 3. С. 192-197.

10. Дзасохов А. С. Микроциркуляторно тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-3. С. 512-518.
11. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия / И. В. Станоевич, А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, Е. А. Коган. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008. № 7. С. 52-56.
12. Ендометрій та HIF й VEGF як молекулярно-тканинні фактори регуляції при гіпоксії / З. В. Чумак, О. О. Зелінський, М. В. Шаповал та ін. *Здоровье женщины*. 2015. № 9. С. 78-80.
13. Жураківський В. М. Клініко-морфологічна характеристика гіперпластичних процесів матки у жінок з ожирінням та екстрагенітальною патологією в динаміці комплексного лікування. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, вип. 4(1). С. 112-116.
14. Земляна Н. А. Взаємозв'язок рівнів KI - 67 та VEGF - А з клінічно-морфологічними параметрами при гіперпластичних процесах ендометрія поєднанні з лейоміомою матки. *Актуальні питання клінічної медицини*: зб. тез доп. міжнар. наук.- практич. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.). Запоріжжя, 2019. С. 43-44.
15. Земляна Н. А. Прогностичне значення імуноферментних маркерів при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021* : зб. тез доп. наук.-практич. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.). Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 78-79.
16. Земляна Н. А., Круть Ю. Я. Перебіг гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практич. конф. (м. Запоріжжя, 18-25, 30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 74.
17. Капитанова О. В., Чечнева М. А. Гиперплазия эндометрия в пери- и постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20, № 3. С. 35-40. <https://doi.org/10.17116/rosakush20202003135>

18. Карташов С. М., Олешко Е. М., Мусаев Р. И. Результаты лечения и микросателлитная нестабильность у больных раком эндометрия разных возрастных групп. *Клиническая онкология*. 2013. № 1. С. 50-52.
19. Ковалев А. А. Микробиота человека и бактериальный канцерогенез. *Медицинские аспекты здоровья мужчины*. 2016. № 1. С. 55-60.
20. Коваленко Е. П. Клинические особенности течения пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин фертильного и раннего менопаузального возрастов. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16, № 2. С. 41-46.
21. Корниенко С. М. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде: что влияет на рецидивы. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 2. С. 39-47.
22. Корниенко С. М. Соматический статус пациенток с разными формами патологии эндометрия в поздний репродуктивный период и период пременопаузы. *Здоровье женщины*. 2017. № 3. С. 98-102.
23. Корнієнко С. М. Оптимізація лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пізньому репродуктивному періоді за допомогою гістероскопічної техніки "холодної петлі". *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 3. С. 44-49.
24. Корнієнко С. М. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. *ScienceRise. Medical science*. 2017. № 6. С. 37-42.
25. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з лейоміомою матки. *Здоровье женщины*. 2018. № 10. С. 84-87. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>
26. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2020. № 5. С. 48-52.
27. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Маркеры пролиферации та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2. С. 181-185.
<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>

28. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Неінвазивні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України* : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (м. Запоріжжя, 23 жовт. 2020 р.). Запоріжжя, 2020. С. 38-39.

29. Кудрина Е. А., Жолобова М. Н., Масякина А. В. Современные аспекты патогенеза и лечения гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоз. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* 2016. Т. 3, № 3. С. 130-135. <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-130-135>

30. Кузнецова И. В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. *Трудный пациент.* 2010. № 1-2, Т. 8. С. 18-22.

31. Лечение пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки / Л. А. Озолия, И. А. Лапина, Е. Б. Болдина, Н. Н. Луценко. *Лечебное дело.* 2011. № 2. С. 34-39.

32. Лысенко О. В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции.* 2014. № 4. С. 15-20.

33. Молекулярні механізми регуляції експресії генів за гіпоксії / Д. О. Мінченко, О. В. Губеня, К. І. Кубайчук та ін. *Біологічні студії.* 2013. Т. 7, № 1. С. 159-176.

34. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия / Е. Н. Сивова, А. И. Пашов, А. В. Букреев, А. П. Фокина. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015. № 1. С. 16-22.

35. Потапов В. О., Донська Ю. В., Медведєв М. В. Сучасні підходи до лікування гіперплазії ендометрія у жінок з лейоміомою матки. *Медичні перспективи.* 2014. Т. 19, № 3. С. 23-29.

36. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода / А. А. Левина, А. Б. Макешова, Ю. И. Мамукова и др. *Педиатрия*. 2009. Т. 87, № 4. С. 92-98.
37. Сидорова И., Унанян А., Власов Р. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии. *Врач*. 2011. № 3. С. 58-60.
38. Слюсарева О. А. Молекулярные методы диагностики гиперплазии эндометрия. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016. № 2. С. 176-180.
39. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Косей. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2012.3.5-12>
40. Спринджук М. В. Ангиогенез. *Журнал ONCOLOGY.ru*. URL : http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0410/001/
41. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит : рук-во. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
42. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки / Н. В. Авраменко, Д. Є. Барковський, О. В. Кабаченко, Д. В. Лецин. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 3. С. 381-336.
43. Татарчук Т. Ф. Комплексна терапія гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку. *Ліки України*. 2010. № 3. С. 32-35.
44. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. А. К вопросу о лечении гиперплазии эндометрия. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. № 2. С. 88-92.
45. Татарчук Т. Ф., Калугина Л. И., Тутченко Т. Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? *Репродуктивная эндокринология*. 2015. № 5. С. 7-13.
46. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 2. Рак яичников и эндометрия / Е. С. Герштейн, Д. Н. Кушлинский, И. В. Терешкина и др. *Онкогинекология*. 2015. № 2. С. 4-11.

47. Чумак З. В., Зелінський О. О., Шаповал М. В. Взаємозв'язок розвитку гіперпластичних процесів ендометрія з віком жінки. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 1. С. 166-170.
48. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Овсянникова Т. В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. Т. 5, № 3. С. 10-15.
49. Экспрессия генов, регулирующих апоптоз, при разных типах гиперплазии эндометрия и эндометриоидной карциноме / Г. Е. Чернуха, М. Р. Думановская, О. В. Бурменская и др. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 1. С. 63-69.
50. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20year followup among women with endometrial hyperplasia / J. V. Lacey, M. E. Sherman, B. B. Rush et al. *Journal of clinical oncology*. 2010. Vol. 28, N 5. P. 788-792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1315>
51. Abu Hashim H., Ghayaty E., El Rakhawy, M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, N 4. P. 469-478. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.037>
52. Antonsen S. L., Ulrich L., Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecologic oncology*. 2012. Vol. 125, N 1. P. 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.436>
53. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / O. Bozdogan, P. Atasoy, S. Erekul, et al. *International journal of gynecological pathology*. 2002. Vol. 21, N 4. P. 375-382. <https://doi.org/10.1097/00004347-200210000-00007>
54. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review / S. R. de Rijk, M. E. Steenbergen, T. E. Nieboer, S. F. Coppus.

Obstetrics and gynecology. 2016. Vol. 128, N 3. P. 519-525.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001566>

55. Behnamfar F., Ghahiri A., Tavakoli M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in compare to medroxyprogesterone acetate as a therapy for endometrial hyperplasia. *Journal of research in medical sciences*. 2014. Vol. 19, N 8. P. 686-690.

56. Bissell M. J., Kenny P. A., Radisky D. C. Microenvironmental regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: the role of extracellular matrix and its degrading enzymes. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 2005. Vol. 70. P. 343-356.
<https://doi.org/10.1101/sqb.2005.70.013>

57. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women / M. R. Wise, P. Gill, S. Lensen et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016. Vol. 215, N 5. P. 598.e1-598.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.006>

58. Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility-sparing treatment / C. Gonthier, B. Piel, C. Touboul et al. *Anticancer research*. 2015. Vol. 35, N 12. P. 6799-6804.

59. Cancer statistics 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014. Vol. 64, N 1. P. 9-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21208>

60. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia / V. Parkash, O. Fadare, C. Tornos, W. G. McCluggage. *Obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 126, N 4. P. 897. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001071>

61. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia / B. G. Skov, H. Broholm, U. Engel et al. *International journal of gynecological pathology*. 1997. Vol. 16, N 1. P. 33-37.
<https://doi.org/10.1097/00004347-199701000-00006>

62. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A longterm retrospective study from northern

Norway / A. Orbo, J. P. Baak, I. Kleivan et al. *Journal of Clinical Pathology*. 2000. Vol. 53, N 9. P. 697-703. <https://doi.org/10.1136/jcp.53.9.697>

63. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study / G. Laurelli, G. Di Vagno, C. Scaffa et al. *Gynecologic oncology*. 2011. Vol. 120, N 1. P. 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.004>

64. Controversies of the Hormonal Conservative Treatment of Endometrial Cancer / L. Minig, D. Franchi, J. Valero de Bernabé, M. Sideri. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013. Vol. 75. P. 145-151. <https://doi.org/10.1159/000349891>

65. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in human endometrial carcinoma and precursor lesions and its possible use in cancer chemoprevention and therapy / A. Nasir, D. Boulware, H. E. Kaiser et al. *In vivo*. 2007. Vol. 21, N 2. P. 35-43.

66. Daya D. Endometrial hyperplasia and carcinoma with superimposed secretory changes: a double whammy. *International journal of gynecological pathology*. 2014. Vol. 33, N 2. P. 105-106. <https://doi.org/10.1097/PGP.000000000000115>

67. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia / A. M. Nooh, H. M. Abdeldayem, E. F. Girbash et al. *Reproductive sciences*. 2016. Vol. 23, N 4. P. 448-454. <https://doi.org/10.1177/1933719115623643>

68. Does preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia necessitate intraoperative frozen section consultation? / G. Boyraz, D. Başaran, M. C. Salman et al. *Balkan medical journal*. 2016. Vol. 33, N 6. P. 657-661. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.151232>

69. Dolapcioglu K., Boz A., Baloglu A. The efficacy of intrauterine versus oral progestin for the treatment of endometrial hyperplasia. A prospective randomized comparative study. *Clinical and experimental obstetrics and gynecology*. 2013. Vol. 40, N 1. P. 122-126.

70. Efficacy of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on IVF-ET Outcomes in PCOS With Simple Endometrial Hyperplasia / J. Bian, H. Shao, H. Liu et al. *Reproductive sciences*. 2015. Vol. 22, N 6. P. 758-766. <https://doi.org/10.1177/1933719114561553>

71. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, E. Preti, F. Landoni et al. *Annals of oncology*. 2013. Vol. 24, Suppl. 6. P. vi33-vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>
72. Endometrial histology in severely obese bariatric surgery candidates: an exploratory analysis / A. Kaiyrykyzy, K. E. Freese, E. Elishaev et al. *Surgery for obesity and related diseases*. 2015. Vol. 11, N 3. P. 653-658. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.12.010>
73. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors / F. Linkov, R. Edwards, J. Balk et al. *European journal of cancer*. 2008. Vol. 44, N 12. P. 1632-1644. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.05.001>
74. Endometrial Intraepithelial Neoplasia / N. Abushahin, S. Pang, J. Li et al. // *Intraepithelial Neoplasia* / ed. by Dr. Supriya Srivastava. InTech. 2012. P. 206-240.
75. Endometrial intraepithelial neoplasia / The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. *Obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 125, N 5. P. 1272-1278. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20>
76. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound / P. Gambadauro, M. A. Martinez-Maestre, J. Schneider, R. Torrejon. *Climacteric*. 2015. Vol. 18, N 3. P. 399-404. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.967673>
77. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women a high risk group? / G. Acmaz, H. Aksoy, E. Albayrak et al. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2014. Vol. 15, N 1. P. 195-198. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.195>
78. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in Cyclical Endometrium and in Endometrial Hyperplasia – An Analysis / A. Arjunan, J. Nilavu, G. S. ThiriveniBalajji, V. Praba. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 43-49.
79. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and assessment of microvascular density with CD34 as prognostic markers for endometrial carcinoma /

G. Guşet, S. Costi, E. Lazăr et al. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2010. Vol. 51, N 4. P. 677-682.

80. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization / M. Li, J. L. Song, Y. Zhao et al. *Journal of Zhejiang University. Science B*. 2017. Vol. 18, N 3. P. 1022-1025. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1600523>

81. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin / A. N. Simpson, T. Feigenberg, B. A. Clarke et al. *Gynecologic oncology*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 229-233. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.020>

82. Fertility-sparing treatment of early endometrial cancer and complex atypical hyperplasia in young women of childbearing potential / S. M. Pronin, O. V. Novikova, J. Y. Andreeva et al. *International journal of gynecological cancer*. 2015. Vol. 25, N 6. P. 1010-1014. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000467>

83. Gallos I. D., Ganesan R., Gupta J. K. Prediction of regression and relapse of endometrial hyperplasia with conservative therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2013. Vol. 121, N 6. P. 1165-1171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828cb563>

84. Gressel G. M., Parkash V., Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2015. Vol. 131, N 3. P. 234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.031>

85. Horowitz N., Matulonis U. A. New biologic agents for the treatment of gynecologic cancers. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 133-156. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2011.11.002>

86. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index / N. Kapucuoglu, A. Fatma, H. Kaya et al. *Pathology, research and practice*. 2007. Vol. 203, N 3. P. 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2007.01.003>

87. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma / C. Kandoth, N. Schultz, A. D. Cherniack et al. *Nature*. 2013. Vol. 497, N 7447. P. 67-73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>

88. Kornienko S. M., Kvashenko V. P., Akimova I. K. The influence of extragenital diseases on quality of woman life in the period of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology. *Здоровье женщины*. 2015. № 1. С. 127-129.

89. Krut Y. Ya., Zemlyana N. A., Savchenko S. E. Diagnosis and prognostic value of markers of oncogenesis in patients with hyperplastic endometrial processes with uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 136-141. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.01.015>

90. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial / A. Ørbo, A. B. Vereide, M. Arnes et al. *BJOG*. 2014. Vol. 121, N 4. P. 477-486. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12499>

91. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus dydrogesterone for management of endometrial hyperplasia without atypia / M. M. El Behery, H. S. Saleh, M. A. Ibrahim, et al. *Reproductive sciences*. 2015. Vol. 22, N 3. P. 329-334. <https://doi.org/10.1177/1933719114542014>

92. Li Z., Li L. Risk of malignancies among asymptomatic postmenopausal women with thickened endometrium: A cohort study. *Medicine*. 2019. Vol. 98, N 6. P. e14464. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014464>

93. LNG-IUS treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial / H. Abu Hashim, A. Zayed, E. Ghayaty, M. El Rakhawy. *Journal of gynecologic oncology*. 2013. Vol. 24, N 2. P. 128-134. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.2.128>

94. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study / I. D. Gallos, P. Krishan, M. Shehmar et al. *Human reproduction*. 2013. Vol. 28, N 11. P. 2966-2971. <https://doi.org/10.1093/humrep/det320>

95. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding / G. A. Vilos, A. Oraif, A. G. Vilos et al. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015. Vol. 22, N 4. P. 66-77. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.02.016>
96. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study / W. H. Parker, D. Feskanich, M. S. Broder et al. *Obstetrics and gynecology*. 2013. Vol. 121, N 4. P. 709-716. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182864350>
97. Louie M., Canavan T. P., Mansuria S. Threshold for endometrial sampling among postmenopausal patients without vaginal bleeding. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2016. Vol. 132, N 3. P. 314-317. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.023>
98. Lymph node dissection in atypical endometrial hyperplasia / S. Taşkın, O. Kan, O. Dai et al. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2017. Vol. 18, N 3. P. 127-132. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2017.0043>
99. Management of endometrial hyperplasia / I. D. Gallos, M. Alazzam, T. J. Clark et al. Green-top guideline No. 67. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016.
100. Management of endometrial precancers / C. L. Trimble, M. Method, M. Leitao et al. *Obstetrics and gynecology*. 2012. Vol. 120, N 5. P. 1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>
101. Maybin J. A., Critchley H. O., Jabbour H. N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011. Vol. 335, N 15. P. 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.08.006>
102. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression / A. Steinbakk, E. Gudlaugsson, O. G. Aasprong et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011. Vol. 204, N 4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.12.007>
103. Moradan S., Nikkhah N., Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple

endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Advances in therapy*. 2017. Vol. 34, N 5. P. 1211-1220. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0509-8>

104. Mutter G. L. Histopathology of Genetically Defined Endometrial Precancers. *International journal of gynecological pathology*. 2000. Vol. 4, N 19. P. 301-309. <https://doi.org/10.1097/00004347-200010000-00002>

105. NF- κ B and COX-2 Expression in Nonmalignant Endometrial Lesions and Cancer / C. C. Faloppa, G. Baiocchi, I. V. Cunha et al. *American journal of clinical pathology*. 2014. Vol. 141, N 2. P. 196-203. <https://doi.org/10.1309/AJCPV7U7PGHOWEQG>

106. No. 344-Opportunistic salpingectomy and other methods of risk reduction for ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer in the general population / S. Salvador, S. Scott, J. A. Francis et al. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC*. 2017. Vol. 39, N 6. P. 480-493. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2016.12.005>

107. Nonassessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore / K. Ragupathy, N. Cawley, A. Ridout et al. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013. Vol. 288, N 2. P. 375-378. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2746-7>

108. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer / M. Chen, Y. Jin, Y. Li, et al. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2016. Vol. 132, N 1. P. 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.046>

109. Owings R. A., Quick C. M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2014. Vol. 138, N 4. P. 484-491. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0709-RA>

110. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment / Y. F. Yang, Y. Y. Liao, X. L. Liu et al. *Gynecologic oncology*. 2015. Vol. 139, N 3. P. 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.015>

111. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma / J. V. Lacey, G. L. Jr, Mutter, B. M. Ronnett et al. *Cancer*

research. 2008. Vol. 68, N 14. P. 6014-6020. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1154>

112. Purohita A., Woob L. W. L., Potterb B. V. L. Steroid sulfatase: A pivotal player in estrogen synthesis and metabolism. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011. Vol. 340, N 2. P. 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.012>

113. Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study / A. M. Jernigan, K. A. Maurer, K. Cooper et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, N 3. P. 350.e1-350.e3510. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.015>

114. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex 65 endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I. D. Gallos, J. Yap, M. Rajkhowa et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012. Vol. 207, N 4. P. 266.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.011>

115. Relapse of endometrial hyperplasia after conservative treatment: a cohort study with long-term follow-up / I. D. Gallos, P. Krishan, M. Shehmar et al. *Human reproduction*. 2013. Vol. 28, N 5. P. 1231-1236. <https://doi.org/10.1093/humrep/det049>

116. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens / A. Ørbo, M. Arnes, A.B. Vereide et al. *BJOG*. 2016. Vol. 123, N 9. P. 1512-1519. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13763>

117. Reproducibility of the Diagnosis of Atypical Endometrial Hyperplasia / R. J. Zaino, J. Kanderer, C. L. Trimble et al. *Cancer*. 2006. Vol. 106, N 4. P. 804-811. <https://doi.org/10.1002/cncr.21649>

118. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma / R. Kudesia, T. Singer, T. A. Caputo et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014. Vol. 210, N 3. P. 255.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.001>

119. 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. L. Alcázar, L. Bonilla, J. Marucco et al. *Journal of clinical ultrasound*. 2018. Vol. 46, N 9. P. 565-570. <https://doi.org/10.1002/jcu.22631>

120. Risk of endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia treated with total laparoscopic hysterectomy/ K. Oda, K. Koga, T. Hirata et al. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2016. Vol. 5, N 2. P. 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.gmit.2016.02.001>

121. Robker R. L., Wu L. L., Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *Journal of reproductive immunology*. 2011. Vol. 88, N 2. P. 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.008>

122. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort / I. Jacobs, A. Gentry-Maharaj, M. Burnell et al. *The Lancet. Oncology*. 2011. Vol. 12, N 1. P. 38-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70268-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70268-0)

123. Stage Inoninvasive and minimally invasive uterine serous carcinoma: comprehensive staging associated with improved survival / R. L. Giuntoli, 2nd, M. A. Gerardi, A.V. Yemelyanova et al. *International journal of gynecological cancer*. 2012. Vol. 22, N 2. P. 273-279. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e318238df4d>

124. The incidence of breast cancer in Canada 1971–2015: trends in screening-eligible and young-onset age groups / E. Heer, Y. Ruan, N. Mealey et al. *Canadian Journal of Public Health*. 2020. Vol. 111, N 5. P. 787-793. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00305-6>

125. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding / M. G. Munro, K. Dickersin, M. A. Clark et al. *Menopause*. 2011. Vol. 18, N 4. P. 445-452. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31820786f1>

126. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women - determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer / A.

Ghoubara, E. Emovon, S. Sundar, A. Ewies. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2018. Vol. 38, N 8. P. 1146-1149. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1458081>

127. Ultrasonographic endometrial thickness measurement is predictive for treatment response in simple endometrial hyperplasia without atypia / E. Ozkaya, V. Korkmaz, Y. Ozkaya et al. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2013. Vol. 14, N 1. P. 19-22. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2013.05>

128. Uterine leiomyoma / E. Csatlós, J. Rigó Jr, I. Szabó et al. *Orvosi hetilap*. 2010. Vol. 151, N 42. P. 1734-1741. <https://doi.org/10.1556/OH.2010.28977>

129. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life / S. C. Modesitt, P. T. Hallowell, J. K. Slack-Davis et al. *Gynecologic oncology*. 2015. Vol. 138, N 2. P. 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.015>

130. Zaino R., Carinelli S. G., Ellenson L. H. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. *WHO Press*. 2014. P. 125-126.

ДОДАТОК А1



АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні з міомою матки за результатами дослідження маркерів онкогенезу»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; Земляна Н.А.
3. Джерело інформації: Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запорізький медичний журнал. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.
4. Ким і коли впроваджено: Запорізький державний медичний університет
5. Строки впровадження: з вересня 2020 р. по квітень 2021р.
6. Загальна кількість спостережень: 73 пацієнтки
7. Ефективність впровадження: розширення знань студентів щодо підвищення ефективності своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«26» 04 2021р.

Відповідальний за впровадження:
 зав. кафедри акушерства та гінекології
 д. мед. н., професор

Круть Ю.Я.

ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Полтавський державний
медичний університет
Перший проректор з науково-
педагогічної роботи,
д.мед.н., професор



2021р.

АКТ
про впровадження в педагогічний процес
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні з міомою матки за результатами дослідження маркерів онкогенезу»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; Земляна Н.А.
3. Джерело інформації: Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запорізький медичний журнал. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.
4. Ким впроваджено: Кафедра акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університета
5. Форма впровадження: в матеріали лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів фаху «акушерство і гінекологія» (на тему «Гіперпластичні процеси ендометрія»).
6. Термін впровадження: з вересня 2020 р. по травень 2021р.
7. Ефективність впровадження: розширення знань студентів щодо підвищення ефективності своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університета, протокол № 15 від 05.05.2021 року.

«26» 05 2021р.

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри акушерства
і гінекології №2 ПДМУ,
д.мед.н., професор

Ліхачов В.К.

ДОДАТОК АЗ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП
 «Пологовий будинок № 5» ОМР
 Д. мед. н. професор Шпак І.В.
 04 2021р.

АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
 матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні за результатами дослідження маркерів онкогенезу»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; Земляна Н.А.
3. Джерело інформації: Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангіогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запорізький медичний журнал. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Пологовий будинок № 5» ОМР, відділення гінекології, 2020-2021 р.
5. Строки впровадження: з вересня 2020 р. по квітень 2021р.
6. Загальна кількість спостережень: 121 пацієнтка
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач гінекологічним відділенням

Корнієнко С.М.

ДОДАТОК А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор ОНМедУ
Академік НАМН України
д.мед.н., професор Запорожан В.М.
«27» 04 2021р.

АКТ

**Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень**

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні з міомою матки за результатами дослідження маркерів онкогенезу»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; Земляна Н.А.
3. Джерело інформації: Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангіогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запорізький медичний журнал. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.
4. Ким і коли впроваджено: Кафедра акушерства та гінекології ОНМедУ, 2020 – 2021 н.р. Матеріали включено в навчально-методичне забезпечення учбового процесу для студентів 6 курсу медичного факультету – розділ 3 «Акушерство та гінекологія» Тема 30. Доброякісні новоутворювання статевих органів жінки. Дисгормональні захворювання молочної залози. Ендометріоз.
5. Строки впровадження: з вересня 2020 р. по квітень 2021р.
6. Загальна кількість спостережень: 121 пацієнтка
7. Ефективність впровадження: розширення знань студентів щодо підвищення ефективності своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:
зав. кафедри акушерства та гінекології
д.мед.н., професор

Гладчук І.І.

ДОДАТОК А5



АКТ

Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Діагностика різних форм гіперплазії ендометрія в поєднанні за результатами дослідження маркерів онкогенезу»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; Земляна Н.А.
3. Джерело інформації: Круть Ю.Я., Земляна Н.А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. Запорізький медичний журнал. 2020. № 2 (119). С. 181-185. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.2.200583.
4. Ким і коли впроваджено: КНП «Міський пологовий будинок №9» ЗМР
5. Строки впровадження: з вересня 2020 р. по квітень 2021р.
6. Загальна кількість спостережень: 121 пацієнтка
7. Ефективність впровадження: підвищення ефективності своєчасної діагностики гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з міомою матки.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

«28» 04 2021р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. Гінекологічним відділенням

 Островський О.Й.

ДОДАТОК Б

НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні особливості різних форм гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з лейоміомою матки. *Здоровье женщины*. 2018. № 10. С. 84-87. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>. (Здобувач проводила відбір пацієнтів, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, підготовка до друку).

2. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Клініко-анамнестичні та імуноферментні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2020. № 5. С. 48-52. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.224498>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

3. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Маркери проліферації та ангиогенезу при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Запорожский медицинский журнал*. 2020. Т. 22, № 2. С. 181-185. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

4. Krut Y. Ya., Zemlyana N. A., Savchenko S. E. Diagnosis and prognostic value of markers of oncogenesis in patients with hyperplastic endometrial processes with uterine fibroids. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 136-141. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.01.015>. (Здобувачем проведені клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).

5. Земляна Н. А., Круть Ю. Я. Перебіг гіперпластичних процесів ендометрія за даними ретроспективного аналізу. *Актуальні питання сучасної медицини та фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф.

(м. Запоріжжя, 18-25, 30 травн. 2018 р.). Запоріжжя, 2018. С. 74. *(Здобувачем проведени клінічні спостереження, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

6. Земляна Н. А. Взаємозв'язок рівнів КІ - 67 та VEGF - А з клінічно-морфологічними параметрами при гіперпластичних процесах ендометрія поєднанні з лейоміомою матки. *Актуальні питання клінічної медицини: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 15 листоп. 2019 р.).* Запоріжжя, 2019. С. 43-44. *(Здобувачем проведени клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

7. Круть Ю. Я., Земляна Н. А. Неінвазивні предиктори рецидивування гіперпластичних процесів ендометрія в поєднанні з лейоміомою матки. *Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України : зб. тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України (м. Запоріжжя, 23 жовт. 2020 р.).* Запоріжжя, 2020. С. 38-39. *(Здобувачем проведени клінічні спостереження, участь у інструментальному обстеженні та лікуванні пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів дослідження, їх статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Земляна Н. А. Прогностичне значення імуноферментних маркерів при гіперпластичних процесах ендометрія в поєднанні з міомою матки. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021 : зб. тез доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (м. Запоріжжя, 15-16 квіт. 2021 р.).* Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. С. 78-79. *(Дисертантом проведено аналіз літератури, відбір та клінічне обстеження хворих, аналіз лабораторних показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).*

ДОДАТОК В

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018) – публікація тез, усна доповідь.
2. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2019) – публікація тез, усна доповідь.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України» (Запоріжжя, 2020) – публікація тез, усна доповідь.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2021» (Запоріжжя, 2021) – публікація тез, усна доповідь.