

АНОТАЦІЯ

Абдулаєв В.Е. Клініко-патогенетичні аспекти гіперпроліферативних процесів ендометрія асоційованих з хронічним ендометритом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2023.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної теми сучасної гінекології – підвищенню ефективності лікувальних заходів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом шляхом вивчення клініко-анамнестичних, анатомо-функціональних, морфометричних та мікробіологічних характеристик з встановленням їх взаємозв'язків.

В основу роботи покладено досвід ведення 161 жінки репродуктивного віку з гінекологічною патологією, які спостерігались на базі кафедри акушерства та гінекології №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова та хірургічного відділення медичного центру Інномед – центр ендохірургії. З них 129 жінок з верифікованою гіперплазією ендометрія та поліпами ендометрія, з яких 71 мали діагноз хронічний ендометрит.

Дослідження проводилось шляхом збору анамнестичних даних, проведення гінекологічного огляду шляхом бімануального обстеження, клініко-лабораторного обстеження за звичайною схемою, в тому числі гормональних досліджень крові. Проводились мікробіологічні дослідження: оцінка мікробіоценозу піхви, вивчення мікрофлори цервікального каналу і біоптату ендометрія, ідентифікації виявлених мікроорганізмів. Виявлення геному можливих збудників хронічного ендометриту проводилось з використанням полімеразної ланцюгової реакції. Проводилось ультразвукове дослідження органів малого тазу, доплерометрію, гістероскопію, морфологічне дослідження з використанням комп'ютерної морфометрії та імуногістохімічне дослідження.

Статистична обробка даних виконана на персональному комп'ютері за

допомогою електронних таблиць Microsoft Excel, і пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що були сформульовані провідні клініко-анамнестичні фактори ризику виникнення гіперплазії ендометрія поєданого з хронічним ендометритом, які полягають у більш ранньому розвитку захворювання, у віці 30-39 років через 5 та більше років після перенесеного гострого запалення або внутрішньоматкового втручання.

Було виявлено особливості клінічного перебігу гіперплазії ендометрія, що розвинулася на фоні хронічного ендометриту у вигляді больового синдрому (35,2%), метрорагії (31,0%), дисменореї (45,1%) та астеничного синдрому (66,2%).

Були встановлені ехографічні критерії гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом, а саме неоднорідність М-ехо, вогнищева неоднорідність ендометрія, ділянки з посиленням судинним малюнком, що поєднуються з ділянками атрофії.

Встановлено особливості морфологічної картини стану ендометрія при гіперплазії на фоні хронічного ендометриту, такі як гіперемія слизової, наявність точкових крововиливів, нерівномірний судинний малюнок, збільшенням діаметру та потовщенням стінок залоз за даними морфометрії.

Встановлено особливості впливу мікробного агенту при хронічному ендометриті та розвитку гіперплазії ендометрія.

Розроблено алгоритм включення антибактеріальної і протизапальної терапії в схему лікування гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту з урахуванням виявлених патологічних змін.

Практична значимість роботи полягає у виявленні клініко-морфологічних особливості гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту. В стандарт діагностики, ми вважаємо, доречним включити дослідження по виявленню методом ПЛР мікробного агенту. Виявлено прогностичну значимість патологічного довгострокового впливу мікробного агенту, а також асоціацій мікробно-вірусних агентів при гіперплазії ендометрія на фоні хронічного

ендометриту.

Ключові слова: хронічний ендометрит, гіперпластичні процеси ендометрія, поліпи ендометрія, морфометрія, гістероскопія, ендометріоз, вагінальний дисбіоз, вагінальний мікробіом, мікробіоценоз, вагінальна мікробіота, аномальні маткові кровотечі, ендометріоз яєчників, мікробіота піхви, хламідіоз, клінічна характеристика.

ABSTRACT

Abdullaiev V.E. Clinical and pathogenetic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 - "Medicine". - Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 2023.

The dissertation is dedicated to the solution of the current topic of modern gynecology - increasing the effectiveness of treatment measures in women with hyperplastic processes of the endometrium in combination with chronic endometritis by studying the clinical-anamnestic, anatomical-functional, morphometric and microbiological characteristics and establishing their relationships.

The work is based on the experience of managing 161 women of reproductive age with gynecological pathology, who were observed at the Department of Obstetrics and Gynecology of Vinnytsia State Medical University named after M.I. Pirogov No. 2 and the surgical department of the Innomed Medical Center - the Endosurgery Center. 129 of them were women with verified endometrial hyperplasia and endometrial polyps, of which 71 had a diagnosis of chronic endometritis.

The research was carried out by collecting anamnestic data, conducting a gynecological examination by bimanual examination, clinical and laboratory examination according to the usual scheme, including hormonal blood tests. Microbiological studies were carried out: evaluation of vaginal microbiocenosis, study

of the microflora of the cervical canal and endometrial biopsy, identification of detected microorganisms. Detection of the genome of possible causative agents of chronic endometritis was carried out using the polymerase chain reaction. Ultrasound examination of pelvic organs, dopplerometry, hysteroscopy, morphological examination using computer morphometry and immunohistochemical examination were carried out.

Statistical data processing was performed on a personal computer using Microsoft Excel spreadsheets and the Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (USA).

The scientific novelty of the study is that the leading clinical and anamnestic risk factors for the occurrence of endometrial hyperplasia combined with chronic endometritis were formulated for the first time, which consist in the earlier development of the disease, at the age of 30-39 years, 5 or more years after an acute inflammation or intrauterine intervention .

For the first time, the features of the clinical course of endometrial hyperplasia developed against the background of chronic endometritis in the form of pain syndrome (35.2%), metrorrhagia (31.0%), dysmenorrhea (45.1%) and asthenic syndrome (66.2%) were revealed.

For the first time, echographic criteria of endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis were established, namely M-echo inhomogeneity, focal inhomogeneity of the endometrium, areas with an increased vascular pattern combined with areas of atrophy.

For the first time, the peculiarities of the morphological picture of the state of the endometrium in hyperplasia against the background of chronic endometritis, such as mucosal hyperemia, the presence of point hemorrhages, an uneven vascular pattern, an increase in diameter and thickening of the gland walls according to morphometric data, were established.

For the first time, the specifics of the effect of a microbial agent in chronic endometritis and the development of endometrial hyperplasia were established.

For the first time, an algorithm for the inclusion of antibacterial and anti-

inflammatory therapy in the treatment scheme for endometrial hyperplasia against the background of chronic endometritis was developed, taking into account the detected pathological changes.

The practical significance of the work is that the clinical and morphological features of endometrial hyperplasia against the background of chronic endometritis were revealed. We consider it expedient to include research on the detection of a microbial agent by the PCR method in the diagnostic standard. The prognostic significance of pathological long-term exposure to a microbial agent, as well as associations of microbial-viral agents in endometrial hyperplasia against the background of chronic endometritis, was revealed.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial polyps, chronic endometritis, inflammation, vaginal microbiocenosis, uterine cavity microbiocenosis, ultrasound examination, polymerase chain reaction, dopplerometry, morphometry, hysteroscopy, anti-inflammatory therapy.

Список публікацій здобувача

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2021). Особливості інструментальних методів дослідження при поєднанні гіперплазії ендометрія з хронічним ендометритом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 623-627. **(Фахове видання України).**
2. Abdullaiev, V.E. (2022). The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of morphology*, 28(1), 48-53. **(Фахове видання України).**
3. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту. *Здоров'я жінки*, 3(160), 4-8. **(Фахове видання України).**
4. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Результати лікування гіперплазії ендометрія із застосуванням протизапальних нестероїдних засобів на

тлі хронічного ендометриту та без супутнього запального процесу. *Буковинський медичний вісник*. 3(103), 3-8. **(Фахове видання України)**.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Hryhorenko, A., Abdullaiev, V., Slyvka, E., Dusyk, A. (2020). Clinico-pathogenic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. *World medicine journal*, 1, 237-244. **(Фахове видання Польщі)**.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

6. Абдуллаєв, В.Е. Результати лікування гіперплазії ендометрію на фоні хронічного ендометриту. «Modern research in world science»: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 4-6 вересня 2022 р., С. 85-86. **(Тези)**.

7. Абдуллаєв, В.Е. Роль гістероскопії у гіперпроліферативних процесів асоційованих з хронічним ендометритом. «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р., С. 56-58. **(Тези)**.

8. Абдуллаєв, В.Е. Порівняння результатів патоморфологічного та імуногістохімічного методів дослідження ендометрію з методами діагностики біоценозу нижніх відділів статевого тракту у пацієток з гіперпроліферативними процесами ендометрію та хронічним ендометритом. «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р., С. 101-103. **(Тези)**.

ЗМІСТ

	Стор.
АННОТАЦІЯ	2
ВСТУП	10
РОЗДІЛ 1. ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ АСОЦІЙОВАНА З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	18
1.1 Клініко-патогенетичні аспекти гіперплазії ендометрія.....	18
1.1.1 Сучасні погляди на етіопатогенез гіперплазії ендометрія..	18
1.1.2 Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування жінок з гіперплазією ендометрія.....	27
1.1.3 Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування жінок з гіперплазією ендометрія.....	35
1.2 Клініко-патогенетичні аспекти хронічного ендометриту.....	40
1.2.1 Клініко-діагностичні особливості хронічного ендометриту.....	41
1.2.2. Етіопатогенетичні принципи лікування хронічного ендометриту.....	43
1.3 Значення хронічного ендометриту у виникненні гіперплазії ендометрія.....	48
1.4. Застосування морфометричного дослідження з метою діагностики стану ендометрія.....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ	66
3.1 Клінічна характеристика обстежених жінок.....	66

3.2. Результати вивчення стану ендокринної системи у жінок досліджуваних груп.....	85
3.3. Результати інструментальних методів дослідження: ультразвукового і гістроскопії.....	90
3.4. Результати морфологічного дослідження.....	98
3.5 Результати діагностики впливу інфекційного агенту.....	102
РОЗДІЛ 4. ПРОГРАМА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЕНДОМЕТРІЇ.....	113
РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	131
ВИСНОВКИ.....	144
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	147
ДОДАТОК А.....	180
ДОДАТОК Б.....	182
ДОДАТОК В.....	189
ДОДАТОК Г.....	199

ВСТУП

Актуальність теми. ВООЗ попереджає, що при збереженні існуючих тенденцій в медичній практиці, в найближчі двадцять років число випадків онкологічних захворювань у світі зросте на 60%. Найбільше зростання числа нових випадків онкологічної патології (приблизно на 81%) відбудеться в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, що негативно корелює з низьким рівнем виживання після захворювання.

За даними ВООЗ онкологічна патологія знаходиться на другому місці в структурі загальної захворюваності: так від злоякісних новоутворень в 2018 році померло 9,6 млн. людей [1]. Поряд з цим захворюваність і смертність від онкозахворювань мають стійку тенденцію до зростання [2].

Згідно з довгостроковим прогнозом ВООЗ, рак ендометрія може вийти на перші місця в структурі захворюваності та смертності від онкологічної патології у жінок, особливо в розвинутих країнах світу [3]. В Україні у 2017 році рівень захворюваності на рак ендометрія становив 27,9 на 100 тис. жіночого населення, а рівень летальності — 6,7 на 100 тис. жіночого населення [4].

Сучасні науковці та практики приділяють увагу ранньому виявленню онкологічної патології, прогнозуванню її розвитку при наявності факторів ризику. Виявлення станів, загрозливих на малігінізацію патологічного процесу, адекватне лікування цих станів та попередження онкологічного перетворення – магістральні напрями ефективного зменшення захворюваності на злоякісні новоутворення.

Доброякісні захворювання ендометрія наразі привертають все більшу увагу дослідників, вони впевнено займають друге місце серед гінекологічної захворюваності, та зустрічаються у не менш ніж 40% жінок постменопаузального періоду. Гіперплазія ендометрія займає перше місце в структурі доброякісних захворювань ендометрія, в загальній структурі гінекологічної захворюваності жінок репродуктивного віку за даними різних

авторів становить від 4 до 50%, та вважається загрозовим станом щодо ймовірної малігнізації. До особливостей гіперплазії ендометрія відносять високий ризик рецидивування патології, більше 30% при проведенні лікування протягом 1-3 років, також зростає й ризик злякисного переродження ураженої тканини. З огляду на це актуальності набуває вивчення проблеми гіперплазії ендометрія (ГЕ), особливо в зв'язку з тим, що головним методом лікування залишається оперативне втручання через обмежені можливості консервативних методів, високий ризик рецидивів захворювання та можливість малігнізації, яка стає більш вірогідною в менопаузальному періоді [5-8].

Головним чинником в патогенезі гіперплазії ендометрія вважається гіперестрогенія (як абсолютна, так і відносна) [8-11]. При цьому ряд дослідників вважають хронічний ендометрит (ХЕ) важливим фактором ризику виникнення неопластичних процесів в ендометрії [12, 13]. З огляду на це, актуальним стає розгляд питання взаємодії хронічного запалення (ендометриту) та гіперплазії ендометрія, щодо виявлення можливості виникнення неопластичного процесу на фоні сумісної дії обох факторів.

За останні роки науковці здійснили вагомий крок в напрямку вивчення механізмів дії гіперестрогенії на організм жінок з ГЕ, особлива увага дослідників була зосереджена на генетичних механізмах гормонального впливу. Вітчизняні та зарубіжні науковці встановили, що як при абсолютній, так і при відносній гіперестрогенії підсилюється результат послідовних та набутих модифікацій геному [9, 14-17]. Найбільш важливим, на погляд дослідників, є потенційно оборотні модифікації генома – метилювання і деметилювання генів [18, 19]. Ці зміни викликають порушення експресії генів, та становлять початковий етап неопластичної трансформації [11, 20-22].

Важливим було встановлення фактору аномального метилювання CpG-острівців промоторних та регуляторних областей генів-супресорів, які відповідають за протистояння злякисному перетворенню тканин. Цікаво, що при цьому послідовність одиниць в генах не змінюється, але зменшується їх активність, фактично, до повної блокади впливу цих генів на тканини.

L.Ghabreau [23, с.129] вказує:

Окрім гормонального шляху, який приймає участь у прогресуванні передпухлинних та неопластичних уражень, зміни статусу метилювання ДНК, як було показано, є раннім сигналом пухлиногенезу в нормальному ендометрії під час проліферативної фази метилювання ДНК і експресія рецепторів прогестерону є високими, зі значним зниженням до кінця секреторної фази та поступовим збільшенням неатипової та атипової гіперплазії ендометрія; вони досягають свого найвищого рівня в I ступені, потім значно зменшуються в ендометріодних аденокарциномах II і III ступеня.

Дослідники вважають, що метилювання генів є маркером найбільш ранніх змін, які відбуваються в клітині ще до морфологічного прояву захворювання [24].

Вивчення ролі хронічного запалення на ініціацію процесу метилювання генів, дає можливість виявити патогенетичний взаємозв'язок між хронічним запаленням ендометрія та виникненням і розвитком гіперплазії ендометрія, вивченню особливостей патологічних змін в ендометрії [25].

Сучасні вчені переконливо доводять, що хронічний запальний процес ендометрія є фоном та фактором ризику розвитку гіперпластичних і неопластичних захворювань ендометрія. При хронічних запальних процесах ендометрія змінюється не тільки судинна структура в тканині міометрія та ендометрія, в ендометрії відбуваються перетворення клітин, процеси склерозування, гіалінозу, що призводить до порушення нормальної циклічної трансформації функціонального шару ендометрія [26-30].

Чим більший термін тривалості хронічного запального процесу ендометрія, тим більше ризик виникнення патологічних процесів, які призводять до проліферації, яка розвивається внаслідок патологічної взаємодії між стромою та епітелієм. [31-32].

М. Murata [33, с.50] вважає, що «епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК і дисрегуляція мікро-РНК, відіграють важливу роль у канцерогенезі, особливо при раку, пов'язаному із запаленням», при чому питання про

кореляцію механізмів регуляції програмованої загибелі клітин ендометрія з змінами рецепторного статусу і морфоструктурними особливостями, є недостатньо вивченим. У зв'язку з цим актуальним залишається порівняльний аналіз процесів апоптозу та проліферації при хронічному запальному процесі в ендометрії та наявність дії різних мікробних агентів на регуляцію ендометрія [34].

Існуючі окремі дослідження порушення експресії стромальних і епітеліальних стероїдорецепторів, імуногістохімічних маркерів рецептивності ендометрія, прозапальної спрямованості імунологічних реакцій при ХЕ, не надають цільної картини впливу цих процесів на патогенетичні механізми гіперплазії [35].

Цікавим є вивчення взаємозв'язку між ДНК маркерами неопластичного перетворення ендометрія за імуногістохімічними дослідженнями та вивченням впливу інфекційного агента методом полімеразної ланцюгової реакції [35].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікувальних заходів у жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом шляхом вивчення клініко-анамнестичних, анатоμο-функціональних, морфометричних та мікробіологічних характеристик з встановленням їх взаємозв'язків.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості клініко-анатомічних характеристик у жінок з гіперплазією ендометрія, в поєднанні з хронічним ендометритом.
2. Оцінити гормональний профіль жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні із хронічним ендометритом шляхом визначення рівнів фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E_2), тестостерону, пролактину.
3. Вивчити особливості анатоμο-функціонального стану ендометрія за результатами ультразвукового дослідження з доплеровським картуванням, гістерорезктоскопії, морфометричних даних.
4. Визначити кількісний та якісний склад мікробіоценозу піхви та порожнини матки за результатами ПЛР дослідження та встановити їх

кореляційний взаємозв'язок враховуючи вплив інфекційного агенту.

5. Розробити алгоритм діагностики та індивідуальної корекції гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічного ендометритом з урахуванням встановлених взаємозв'язків та дослідити їх ефективність.

Наукова новизна дослідження:

- Сформовані провідні клініко-анамнестичні фактори ризику виникнення гіперплазії ендометрія, поєданого з хронічним ендометритом які полягають у більш ранньому розвитку захворювання, у віці 30-39 років через 5 та більше років після перенесеного гострого запалення або внутрішньоматкового втручання.

- Виявлено особливості клінічного перебігу гіперплазії ендометрія, що розвинувся на фоні хронічного ендометриту у вигляді больового синдрому (35,2%), метрорагії (31,0%), дисменореї (45,1%) та астеничного синдрому (66,2%).

- Встановлені ехографічні критерії гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом, а саме неоднорідність М-ехо, вогнищева неоднорідність ендометрія, ділянки з посиленням судинним малюнком, що поєднуються з ділянками атрофії.

- Встановлено особливості морфологічної картини стану ендометрія при гіперплазії на фоні хронічного ендометриту, такі як гіперемія слизової, наявність точкових крововиливів, нерівномірний судинний малюнок, збільшенням діаметру та потовщенням стінок залоз за даними морфометрії.

- Встановлено особливості впливу мікробного агенту при хронічному ендометриті та розвитку гіперплазії ендометрія.

- Розроблено алгоритм включення антибактеріальної і протизапальної терапії в схему лікування гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту з урахуванням виявлених патологічних змін.

Практична значимість роботи:

- Виявлені клініко-морфологічні особливості гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту.

- Встановлення доцільності включити дослідження по виявленню методом ПЛР мікробного агенту в стандарти лікування.

- Виявлено прогностичну значимість патологічного довгострокового впливу мікробного агенту, а також асоціацій мікробно-вірусних агентів при гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту.

Основні положення дисертації, що виносяться на захист:

1. Гіперплазія ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом характеризується більш раннім дебютом захворювання, зв'язком з перенесеними запальними захворюваннями геніталій або внутрішньоматковими втручаннями та характеризується больовим та астеничним синдромами, метрорагією, дисменореєю.

2. Ехографічні та доплерометричні ознаки гіперплазії ендометрія на фоні хронічного запалення є неоднорідність М-ехо, вогнищева неоднорідність ендометрія, ділянки з посиленням судинним малюнком, що поєднуються з ділянками атрофії.

3. Морфологічна картина поєднання гіперплазії та хронічного ендометриту характеризується гіперемією слизової, наявністю точкових крововиливів нерівномірним судинним малюнком, збільшенням діаметру та потовщенням стінок залоз за даними морфометрії.

3. При дослідженні мікробіоценозу ендометрія нами встановлено, що у всіх досліджуваних жінок мали місце в наявності факультативна мікрофлора, та умовно патогенна флора, в першу чергу, резидент кишкової флори *Enterococcus faecalis*, який може бути маркером активності запального процесу. Звертає на себе увагу високий відсоток бактеріально-бактеріальних та бактеріально-вірусних асоціацій.

4. В комплекс обстеження при підозру на гіперпластичні процеси ендометрія необхідно включати ПЛР дослідження біоценозу ендометрія для вибору оптимальної лікувальної тактики.

5. В залежності від показників дослідження мікробіоценозу, в схему лікування гіперплазії крім гормональних препаратів доцільно включати

протизапальні нестероїдні засоби довготривалим курсом, та при необхідності, курс антибіотиків широкого спектру дії, які є ефективними проти ентерококової інфекції.

Особистий внесок автора. Сумісно з керівником обрано тему роботи, визначені мета та завдання дослідження. Результати, викладені в дисертаційній роботі, отримані здобувачем особисто, або за безпосередньої участі у виконанні клініко-морфологічних та інструментальних методів дослідження. Дисертант самостійно виконав пошук та аналіз даних вітчизняних і зарубіжних інформаційних джерел за темою дисертації. Автором розроблено програму вирішення завдань, інтерпретовано отримані результати, сформульовані висновки, здійснено статистичну обробку даних та аналіз її результатів, підготовлено до друку основні матеріали за результатами дисертаційної роботи та представлені у вигляді статей та доповідей на науково-практичних конференціях.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на таких конференціях: «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р. «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р. «Modern research in world science»: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 4-6 вересня 2022 р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, у тому числі 5 статей: 1 стаття у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 4 статті у наукових фахових журналах, що входять до переліку ВАК України, 3 публікації у матеріалах науково-практичних конференцій.

Відповідність дисертації паспорту наукової спеціальності. Наукові положення дисертації відповідають формулі 14.01.01. - "акушерство і гінекологія". Результати проведеного дослідження відповідають області

дослідження спеціальності, конкретно пунктам 1.2.4 паспорта акушерства і гінекології.

Впровадження результатів дослідження в практику: матеріали використовуються в практичній діяльності: хірургічного та поліклінічного відділення КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя»; гінекологічного відділення КНП «Подільський регіональний центр онкології»; гінекологічного відділення КНП «Вінницький міський клінічний пологовий будинок №1»; поліклінічного відділення МЦ «Універсальна подільська клініка».

Структура і обсяг дисертації. Дисертація представлена українською мовою на 201 сторінці та складається з вступу, огляду літератури, опису методів дослідження і клінічної характеристики хворих, результатів власних досліджень і їх обговорення, розроблену програму лікування, висновки, практичні рекомендації, список літератури, що містить 282 джерела, з яких 59 кирилицею та 223 латиницею, та додатки. Робота ілюстрована 33 таблицями, 24 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІЯ АСОЦІЙОВАНА З ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Клініко-патогенетичні аспекти гіперплазії ендометрія

Гіперплазія ендометрія (ГЕ) - це патологічна дифузна або місцева проліферація залозистого і стромального компонентів слизової оболонки матки з переважним ураженням залозистих структур [36]. За статистичними даними ГЕ займає чи не перше місце серед усіх гінекологічних захворювань, на її частку припадає від 20 до 50% випадків [9, 10, 14, 15, 25, 36-38]. Р.А.Sanderson et al. [38, с.232] вказують на зростання захворюваності на ГЕ в європейських країнах, особливо в віці 40-44 роки. В світі спостерігається стійка тенденція до збільшення патології ендометрія серед жінок продуктивного віку [6, 7, 10, 38-40]. Вважаючи на те, що за даними науковців, переважній кількості жінок продуктивного віку (більше третини) при гіперплазії ендометрія проводять хірургічне втручання, яке може призвести до втрати репродуктивної функції [18, 41-44], вивчення патогенетичних механізмів ГЕ є актуальним. Необхідно зважувати й на те, що гіперпластичні процеси ендометрія приблизно в одній четвертій випадків є основою для формування злоякісних новоутворень ендометрія [5-7, 9, 37, 38, 45-46].

1.1.1 Сучасні погляди на етіопатогенез гіперплазії ендометрія

Етіопатогенетичні механізми виникнення гіперпластичних процесів ендометрія є досить дискусійним питанням. Відомо, що виникненню ГЕ сприяють наступні фактори: спадковість, відсутність пологів в анамнезі, тривалі порушення менструального циклу, ендокринні порушення, такі як цукровий діабет, ожиріння, ендокринні захворювання щитовидної залози та гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, полікістоз яєчників, використання гормональних та

внутрішньоматкових контрацептивів [8, 39, 42, 47-50].

Гіперплазія ендометрія є результатом складного патологічного процесу, головним чинником якого є абсолютна чи відносна гіперестрогенна стимуляція в поєднанні з недостатністю стимуляції тканин прогестероном [5, 10, 13, 18, 48]. В ендометрії присутні специфічні рецептори, через що тканина ендометрія є органом-мішенню для статевих гормонів. При змінах гормонального гомеостазу ймовірно виникнення патологічного росту і диференціювання клітинних елементів ендометрія, що вже опосередковано призводить до розвитку ГЕ [10, 47, 50-52]. Естрогени не ушкоджують ДНК, отже вони не є канцерогенами. Головним чинником виникнення гіперпластичних процесів є низка факторів, які викликані саме дисгормональними порушеннями в організмі жінки [17, 53, 54].

J.V.Lacey et all. [7, с.40] вказують, що високий ризик розвитку ГЕ в пізньому репродуктивному віці зумовлений високим рівнем освіти, віком виникнення менопаузи після 53 років, наявністю ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та паління.

H. Shan [55] доводить наявність тісного зв'язку гіперплазії ендометрія та синдрому склерокістозних яєчників. При склерокістозі яєчників спостерігається не тільки гіперадрогенія, а й наявність інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Ці гормональні порушення викликають не тільки ановуляцію, а й цукровий діабет та ожиріння [56-58].

Ряд дослідників вказують на наявність двох патогенетичних варіантів гіперплазії ендометрія:

1. Гормонозалежний варіант, при якому хронічна гіперестрогенія поєднується з порушеннями ліпідного і вуглеводного обмінів. Важливим чинником при цьому варіанті є вплив інсуліну на розвиток гіперпластичних процесів, що підтверджуються даними про частоту порушень секреції інсуліну при ГЕ у 30 - 80 % досліджуваних жінок [59-61].

2. Автономний патогенетичний варіант. При цьому ендокринно-обмінні порушення можуть бути відсутні, та виникає процес фіброзу стромы яєчників разом з атрофією ендометрія, з відтермінованою появою поліпів, гіперплазії та

раку ендометрія [48, 62].

Ряд авторів вказують на провідну роль в виникненні ГЕ порушень тканинної рецепції. Реалізація ефекту стероїдних гормонів на ендометрій зумовлена рівнями рецепторів до естрогенів і прогестерону в клітинах залоз [41, 42, 48]. При цьому спостерігається велика розбіжність в даних дослідників щодо рецепторного стану при ГЕ. Науковці вказують як низький рівень рецепторів (від 5 до 20%), так і високі чи занадто високі (від 70 до 90%) [11, 63-65].

В.О.Бенюк з співавт. [8, с.8] вважають, що роль гепато-біліарної патології (ці захворювання спостерігаються приблизно у третини жінок з ГЕ) в виникненні гіперплазії є результатом хронічної гіперестрогенемії через уповільнення утилізації естрогенів клітинами печінки. Роль порушення гормонорецепторного статусу в виникненні гіперпластичних процесів в ендометрії є до цього часу дискусійною, а погляди науковців з цього питання є досить протилежними [11, 13, 17, 64-66].

П.М. Веропотвелян з співавт. [67] вказують на роль в виникненні ГЕ гормон-незалежної проліферації, ряд авторів підкреслюють важливу роль запалення в виникненні патологічного процесу [8, 11, 48, 68]. Вітчизняні та зарубіжні дослідники вказують на роль в виникненні гіперплазії ендометрія, зменшення апоптозу [18, 69, 70], виникнення патологічного неоангіогенезу [71-73], а також порушень імунного статусу в ендометрії [18, 38, 74]. Так, О. Невзгода [75] підкреслює, що запальні захворювання, пригнічуючи апоптоз, призводять до прискорення трансформації пошкоджених запаленням клітин. Автори пропонують гіпотезу про механізми виникнення гіперпластичних процесів ендометрія у жінок в постменопаузі. Дослідники вважають, що після виникнення менопаузи в статевих органах виникають закономірні атрофічні процеси, а біологічні бар'єри, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в порожнину матки, порушуються. В результаті можливим є розвиток хронічного ендометриту інфекційної етіології, особливо у жінок, які мали в анамнезі тривалі хронічні запальні процеси статевих органів. Далі розвиток інфекційного запалення в порожнини матки може проходити, або у вигляді

деструктивного запального процесу з високим ризиком виникнення піометри, або у вигляді тривалого запального процесу з дегенеративно-проліферативними змінами, при яких фіксується порушення мітозу в клітинах ендометрія [76].

Т. І. Холодняк [77, с.17] говорить про те, що « у 46-91 % хворих в анамнезі є вказівки на перенесені запальні захворювання різних відділів статевого тракту». Вітчизняні та зарубіжні дослідники вказують, що довгострокові запальні процеси статевих органів значно підвищують ризик виникнення гіперпластичних процесів в ендометрії, до того, доведена роль цих захворювань в значно підвищеному ризику онкологічного переродження тканини ендометрія. Так, при наявності хронічного запального процесу ендометрія захворюваність на рак ендометрія збільшується в 20 разів, а на фоні ГПЕ – у 15 разів. Хронічний запальний процес приводить до змін в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи організму, через що стимулюється виникнення гіперпластичних процесів та неопластичної патології [33, 78].

І. Ю. Кузьміна з співавт. [79] вказують на важливу роль матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів в розвитку ГЕ та подальшої малігнізації ендометрія. Автори вважають, що патогенетичною основою ГЕ є стимуляція в ендометрії естрогенових рецепторів, через що відбувається порушення секреції колагенази та її інгібітора і призводить до гіпертрофії та підвищеної секреторної функції залозистого епітелію.

О. М. Носенко з співавт. [10] та інші дослідники [38, 47] вказують на те, що головним чинником реалізації вищевказаних факторів є патологічні процеси взаємодії різних цитокінів, таких як факторів росту, некрозу пухлин, інтерферонів, хемокінів, тощо. Зважаючи на факт, що цитокіни впливають на імунну систему організму, запальні процеси, контролюють апоптоз, проліферацію клітин та ангиогенез, саме цитокіновий механізм є важливою етіопатогенетичною ланкою гіперплазії ендометрія [80, 81].

Необхідно додати, що роль цитокінів частково підтверджується й зміною стану Т- і В- систем імунітету у жінок з ГЕ, що відображається на обох ланках імунітету: відмічається як зниження активності Т-клітин, так і зниження

кількості В-клітин [82, 83].

Крім цього, у жінок з ГЕ відмічається зниження середнього показника профілів ауто-АТ до двоспіральної ДНК, зниження профілів аутоантитіл до антигенів тромбоцитів ТгМ-03, що могло стати патогенетичним фактором виникнення кровотеч. Разом з цим відмічалось підвищення середнього показника ауто-АТ до колагену. Дослідники констатують підвищення рівня профілів ауто-АТ до Fc-фрагменту, а також профілів ауто-АТ до SPR-06, які є маркерами хронічних запальних процесів в органах малого таза. У жінок з ГЕ підвищується і рівень ауто-АТ до інсуліну, що свідчить про наявність нейроендокринних порушень [18, 42, 54].

Підсумовуючи наукові дослідження патогенезу ГЕ, Т.П. Поліщук підкреслював [47, с.31-32]: факторами, що сприяють ГЕ в постменопаузі, є нейро-обмінно-ендокринні порушення, які викликають дисбаланс тропних та стероїдних гормонів, порушення жирового обміну (ожиріння, дисліпопротеїдемія), порушення в адаптаційному гомеостазі, що призводять до зриву антибластоматозного імунного захисту, хронічних інфекцій жіночих статевих органів тощо, але в той же час багато питань залишаються невирішеними і альтернативними.

Необхідно відмітити, що в доступній літературі відсутнім є чіткий алгоритм виникнення гіперпластичних процесів в залежності від дії тих чи інших провокуючих факторів, відсутні уявлення про механізми реалізації гормонального чи гормонезалежного механізму виникнення ГЕ, а механізми виникнення гіперплазії та ризику малігнізації при цьому патологічному процесі є досі дискусійними.

Невизначеність з патогенетичними механізмами виникнення ГЕ знайшли своє відображення в класифікації гіперпластичних процесів ендометрія. Важливість чіткої класифікації ГЕ для клініцистів підкреслював А.М. Григоренко [36, с.10], автор вважає, що: «розглядаючи гіперпластичні процеси ендометрія, насамперед слід зупинитись на їх морфологічній характеристиці, класифікації і оцінці ступеню ризику ракової трансформації». Саме ці принципи

стали основою сучасної класифікації ГЕ, рекомендованої ВООЗ. Загальноприйнятою довгий час вважалась класифікація Б. І. Железнова 1977 року, за якою розглядали чотири головні форми гіперплазії ендометрія:

1. залозиста гіперплазія ендометрія;
2. залозисто-кістозна гіперплазія ендометрія;
3. поліпи ендометрія;
4. атипова гіперплазія ендометрія (аденоматоз) [77].

Важливим етапом в створенні класифікації ГЕ стала запропонована в 1991 році М. І. Кондриковим класифікація, де були запропоновані дві форми: залозиста гіперплазія ендометрія (ЗГЕ) та аденоматозна гіперплазія ендометрія (АГЕ), які можуть мати як вогнищевий, так і дифузний характер. АГЕ має слабку, помірну та важку форми (в залежності від патологічних змін епітелію) [36].

Логічним розвитком поглядів на гіперплазію ендометрія стала класифікація ВООЗ 1994 року, де основним таксономічним фактором стала атипія клітин ендометрія. Так, виділяють:

1. ГЕ без атипії (проліферація ендометріальних залоз без цитологічної атипії):
 - проста ГЕ;
 - комплексна, або складна ГЕ (аденоматоз);
2. Атипова ГЕ (проліферація ендометріальних залоз з ознаками цитологічної атипії):
 - проста АГЕ;
 - комплексна, або складна АГЕ (аденоматоз з атипією).
3. Окремо виділяють поліпи ендометрія (ПЕ).

Проста ГЕ без атипії відповідає залозисто-кістозній гіперплазії, найбільш часто зустрічається варіант гіперплазії ендометрія, розвивається як результат збільшення тривалості життя клітин ендометрія за рахунок різкого пригнічення апоптозу на фоні низької проліферації, а також гіпертрофії епітелію і стромоутворення, при цьому стані залози збільшені, можуть утворюватись кісти,

кількість залоза збільшена, проте вони не утворюють скупчень, клітинної атипії немає.

Комплексна, або складна ГЕ без атипії відповідає АГЕ I ступеня - виникає в результаті гіперплазії епітеліальних клітин ендометрія і зниження строמוутворення з підключенням механізмів стимуляції неоангіогенезу, що не є характерним для нормального ендометрія фази проліферації. Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії характеризується появою сильно звивистих, розгалужених залоз ендометрія на тлі зменшення частки строми. Клітини при комплексній гіперплазії ендометрія без атипії зберігають полярність, ядерна атипія відсутня. При цьому відбувається зміна розташування залоз, зміна їх форми і розміру, зменшення вираженості стромального компонента, тобто наявність структурних змін тканини при відсутності клітинної атипії [5, 84].

Проста АГЕ відповідає АГЕ II ступеня і її головною ознакою є наявність атипії клітин залоз. При цьому структурні зміни залоз відсутні, а епітелій демонструє підвищену мітотичну активність [36].

Комплексна, або складна АГЕ аналогічна АГЕ III ступеня, та характеризується вираженою проліферацією залозистого компонента, в поєднанні з проявами атипії як на тканинному, так і на клітинному рівні, але ще без інвазії базальної мембрани залозистих структур [5].

Головним недоліком цієї класифікації науковці вважали недостатнє урахування гістологічної інтерпретації атипової трансформації ендометрія [38, 84]. Щоб уникнути цього недоліку, в 2002 р групою авторів розроблена нова класифікація ГЕ [5, 42]. За цією класифікацією передбачено наявність всього двох гістологічних груп: ендометріальну гіперплазію та ендометріальну неоплазію. Остання вважається передраковим процесом з високим ризиком розвитку неопластичного процесу (30%) [5, 38, 84].

Основними критеріями, за якими гістологічний зразок слід відносити до категорії ендометріальної неоплазії, є:

1) моноклональне походження (моноклональне зростання) неопластичного процесу;

2) розміри вогнища ураження більше 1 мм в діаметрі, або кількість залоз в ньому більше 10;

3) вміст стромальної тканини в вогнищі ураження менше ніж 55%;

4) цитологічно змінений епітелій (в тому числі наявність клітинної атипії) в вогнищі ураження в порівнянні з прилеглим нормальним ендометрієм [5-7].

Запропонована класифікація робить особливий наголос на ризик канцерогенезу при ГЕ, при чому цей ризик значно відрізняється від форми гіперпластичного процесу, при чому погляди різних дослідників в цьому питанні мають велику розбіжність. Так, А. М. Григоренко [36, с.13-14] вказує, що вірогідність розвитку неопластичного процесу при формах ГЕ без атипії не перевищує 10%, в той же час, відсоток перетворення гіперплазії ендометрія в рак ендометрія при ГЕ з атипією оцінюється в діапазоні від 23 до 81% в залежності від форми гіперплазії.

Дослідження останнього часу вказують на важливість генетичного механізму онкогенезу при ГЕ. Патологічна ланка уявляється таким чином: генетичні перебудови і мутації генів-супресорів пухлинного росту відповідають за розвиток передпухлинних і пухлинних захворювань [14, 16, 24, 38, 43, 66].

До факторів ризику розвитку мутації генів і хромосомної перебудови в ендометрії, відносять: сімейна схильність; вірусне ураження клітин; хронічні запальні процеси; нейроендокринні порушення; травми ендометріальної тканини внаслідок абортів або інших внутрішньоматкових втручань; наявність сполучення різних захворювань матки, при яких патологічні зміни уражають декілька тканинних шарів [47, 69, 76].

Ряд дослідників вказує на те, що генетичні перебудови випереджають морфологічні зміни клітин. Так, на стадії утворення пухлини утворюється судинна мережа, змінені строми. Послаблюються зв'язок і залежність мутуваної пухлинної клітини з іншими клітинами, про що свідчить метилювання гену CD44» [85-87].

Активация онкогенів може призводити чи до апоптозу та атрофії, або до гіперплазії і проліферації. При цьому патологічні процеси можуть як

поєднуватись з гіперплазією, так і відбуватись без неї. В одних випадках активація ряду онкогенів призводить до апоптозу та атрофії без, або в поєднанні з дисплазією, в інших випадках до гіперплазії і проліферації також в поєднанні, або без дисплазії.

Дослідження М. Murata [33] та інших науковців доводять, що при тривалих хронічних запальних процесах, порушенні репарації тканин, травмах, зниженні імунологічної резистентності, гормональних порушеннях, вірусному ураженні клітин виникають різні хромосомні перебудови і мутації генів, що є первинним фактором виникнення (або супроводжує) гіперпластичні, проліферативні, атрофічні і апоптолітичні процеси в органах і тканинах. Експресія генів регулюється за допомогою метилювання ДНК, при чому структура молекули ДНК залишається без змін. Метилювання може патологічно змінитися при ряді захворювань. Порушення метилювання визнається причиною злоякісних пухлин, його відмічають перед виникненням пухлинного перетворення [41, 88].

Важливим фактором, що робить визначення порушень метилювання важливим і чутливим методом діагностики та прогнозування онкологічної небезпеки є той факт, що метилювання відбувається тільки в CpG –острівцях ДНК, на відміну від мутацій. Це дозволяє використовувати високочутливі та доступні діагностичні системи. Неметилювана ділянка супроводжується активною експресією гена, а метилюванні цитозину CpG за участю ДНК-метилтрансферази призводить до зупинки експресії гена [89-92].

Метилювання ДНК є процесом зворотнім та відбувається на ранніх стадіях канцерогенезу, дослідники розглядають його як внутрішньоклітинний пристосувальний захисний механізм. При канцерогенезі може відбуватись як гіперметилювання генів-супресорів, так і гіпометилювання проліферативних генів [89, 90].

Доведено, що для кожної тканини, органу, гена-рецептора має значення свій ген або група генів і порушення їх метилювання викликає ту чи іншу патологію. Так, ген RASSF1A є активатор апоптозу, через те, що кодує проапоптотичні білки [19, 93-96]. P21(waf1) не тільки пригнічує активність

циклінзалежної кинази, що перешкоджає вступу клітин в S-фазу клітинного циклу, а й регулює гени, які контролюють клітинний цикл, апоптоз і старіння [97, 98]. Ген CDH1 впливає на так звані епітеліальні кадгеріни. Ці білки зв'язуються клітини разом, щоб сформувати організовану тканину. [85, 94, 99]. CD44 належить до сімейства трансмембранних глікопротеїнів, відповідальних за міжклітинну взаємодію між епітеліальними клітинами, епітеліальними і стромальними клітинами, і є рецептором гіалуронової кислоти. Відсутність експресії в результаті метилювання гена CD44 є маркером виявлення злоякісних пухлин на ранніх стадіях канцерогенезу [38, 90, 95, 97, 100].

Існують розбіжності в оцінці ролі активності теломерази в клітинних структурах ендометрія в розвитку гіперплазії ендометрія. Так З.В. Чумак, з співавт. [101] вказують на наявність статистично вірогідної зміни активності теломерази в клітинах гіперплазованого ендометрія. В той же час D.K. Narangama et al. [102] вказують на незмінну експресію теломерази при доброякісних процесах в ендометрії (в тому числі гіперплазії ендометрія) при його підвищеній експресії при злоякісних новоутвореннях в ендометрії.

Різні морфологічні варіанти ГЕ різними авторами розглядаються як прогресуючі зміни гісто- і цитоархітектоніки тканини з накопиченням нозоспецифічних молекулярно-генетичних змін клітин [5, 23, 38, 70].

1.1.2 Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування жінок з гіперплазією ендометрія

Клінічна картина ГЕ залежить від віку та стану репродуктивної системи жінки. Досить часто гіперплазія ендометрія проходить без клінічних проявів та виявляється в результаті профілактичних оглядів. Найбільш частою причиною звернення жінок за медичною допомогою при ГЕ є аномальні маткові кровотечі. Значно меншою є частота менорагій на фоні регулярного менструального циклу. Можливо також поєднання менорагії і метрорагії, що є більш характерним для виникнення ГЕ в репродуктивному віці жінок. Аномальні

маткові кровотечі переважають в пременопаузальному періоді, в постменопаузі частіше спостерігаються кров'яні виділення із статевих шляхів різної інтенсивності. [8, 9, 14, 15, 18, 36, 38, 46-48]. Механізмом виникнення кровотечі при ГЕ є відторгнення некротизованої ділянки ендометрія у зв'язку з тромбозом судин, або кровотеча може бути обумовлена різким зниженням змісту естрадіолу в крові [77, 103].

Діагностується гіперплазія ендометрія також при зверненні молодих жінок для лікування безпліддя. Патогенетичною основою для цього симптому є відсутність яйцеклітини, здатної до запліднення внаслідок ановуляторного менструального циклу. Якщо ж овуляція відбувається, внаслідок патологічних змін, в ендометрії не відбувається імплантація ембріона. Досить часто ознакою ГЕ стає самовільне переривання вагітності [10, 36, 38, 48].

В той же час, зважаючи на наявність в патогенезі ГЕ метаболічних порушень, при наявності у жінок ознак ожиріння, головними клінічними ознаками ГЕ стають олігоменорея, яка може змінюватись аномальними матковими кровотечами, наявність андрогенізації, безпліддя [5, 18, 37, 39, 49, 53, 59, 104].

Основними методами виявлення ГЕ є трансвагінальне УЗД і гістероскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням порожнини матки. Точність діагностики ГЕ при УЗД з використанням трансвагінального датчика складає 72,1-85,5% [36-38, 48, 53, 77, 84, 105, 106]. Інформативність гістероскопії в діагностиці ГЕ становить 63-97,3% [7, 26, 36, 38, 50, 77, 107-109]. Додатково використовують радіонуклідне дослідження ендометрія ізотопом ^{32}P , гістросальпінгографію, магнітно-резонансну томографію, спіральну комп'ютерну томографію [10, 14, 25, 47, 48, 84, 110].

Практично не використовується цитологічне та патоморфологічне дослідження аспірату з порожнини матки, взятого в другій половині менструального циклу. Автори підкреслюють його недостатню інформативність, надаючи перевагу гістероскопії [47, 48, 84].

Найпоширенішим методом неінвазивної діагностики ГЕ є УЗД. Головною

ознакою наявності ГЕ при УЗД є виявлення збільшеного в передньо-задньому розмірі серединного М-ехо. Основним критерієм ГЕ в репродуктивному періоді вважається збільшення товщини М-ехо понад 15 мм в секреторній фазі менструального циклу. Ознакою ГЕ в першу фазу циклу вважається збільшення товщини М-ехо більше 12 мм. А в постменопаузі в нормі не перевищує 4 мм [36, 77, 84, 105]. В той же час A.Ghoubara et al. [111] вказують на те, що збільшення М-ехо більше 10 мм вже є діагностичним критерієм для ГЕ у жінок фертильного віку.

Проте значимість та інформативність цього методу залежить від рівня апаратного забезпечення, кваліфікації лікаря, дотримування умов дослідження, а думки щодо діагностичної цінності звичайного УЗД є досить розбіжними (від 20 до 80%) за даними різних авторів [77, 105, 106, 112]. Значно кращі результати отримують за допомогою трансвагінального УЗД, інформативність якого значно перевищує 80% у чисельних дослідників [36, 47, 48, 77, 112]. В той же час, трансвагінальне УЗД дає відповідь на питання наявності чи відсутності ГЕ, в діагностиці окремих форм ГЕ його інформативність є значно меншою [106].

Для точної діагностики форми ГЕ застосовують інвазивні методи дослідження. В результаті діагностичного вишкрібання ми маємо можливість отримати достатньо інформативний матеріал для дослідження, в той же час ряд авторів критикують цей метод за недостатню, на їх думку інформативність через можливі технічні помилки, наприклад, неможливість видалення таким чином поліпів, а також високий рівень тавматизації ендометрія з ризиком післяопераційних ускладнень. Проте поєднання цього методу з гістероскопією дає можливість набагато кращої діагностики ГЕ [48, 84, 107].

Гістероскопія вважається, на сьогодні, найбільш якісним та надійним методом діагностики ГЕ, при цьому, лікар має можливість не тільки оцінити візуально патологічні зміни, а також має можливість провести прицільне хірургічне втручання, оцінити його ефективність. Деякі автори вказують на недоліки й цього методу, наявність окремих помилок, викликаних особливостями змін ендометрія [107, 113].

Остаточно діагноз ГЕ встановлюється в результаті гістологічного дослідження отриманих матеріалів [5, 15, 41, 48, 62, 114]. Гістологічне дослідження дає можливість оцінити не тільки форму ГЕ, а й наявність ознак неоонкогенезу в досліджуваному матеріалі. Головним питанням, на яке повинна дати відповідь гістологічна діагностика, це наявність чи відсутність ознак атиpii в досліджуваному матеріалі.

Враховуючи етіопатогенетичні причини ГЕ, науковці вважають доцільним вивчати рівні гормонів, в тому числі враховувати не тільки абсолютний рівень статевих гормонів, а й їх співвідношення, також особливу увагу приділяють вивченню рівня прогестерону. Важливими є вивчення показників вуглеводного та ліпідного обміну (наприклад, рівень гліколізованого гемоглобіну), стан гепато-біліарної системи. Перспективним є вивчення ланок імунітету, в тому числі рівні ауто-антитіл до двоспиральної ДНК, антигенів тромбоцитів, колагену, інсуліну, тощо. Регулярне кольпоцитологічне дослідження також має певну роль в діагностиці ГЕ [48, 49, 53, 59, 61, 79, 115, 116].

Виходячи з представленого огляду, інформативність методів обстеження гіперпластичного ендометрія різна. Думки різних авторів щодо ролі кожного методу в постановці діагнозу ГЕ надзвичайно суперечливі. Відсутні неінвазивні способи діагностики ГЕ з 100 % інформативністю. Тому стає актуальним пошук нових інформативних та неінвазивних методів діагностики ГЕ.

Підсумовуючи вищевказане, необхідно відмітити, що серед неінвазивних методів діагностики ГЕ найпоширенішим та найбільш інформативним є трансвагінальне УЗД, а серед інвазивних – гістероскопія, з остаточною верифікацією діагнозу гістологічним дослідженням. Інші методи є допоміжними, їх застосування залежить від клінічної картини, супутніх захворювань пацієнтів, можливостей клініки, тощо.

Одним з головних питань досліджень при діагностиці ГЕ є відповідь на питання наявності чи відсутності атипових перетворень в ендометрії. Враховуючи дані про можливість переходу атипової гіперплазії ендометрія в рак ендометрія, який є досить високим, особливо при рецидивуючих формах ГЕ (до

30%) [5-7, 12, 50, 38, 73, 117], з метою ранньої діагностики ймовірної малігнізації все частіше застосовують вивчення окногонів, в тому числі вивчення метилювання гена CD44 [7, 26, 38, 76, 84, 86, 97, 100, 118].

Цілком природно, що при наявності таких розбіжностей в поглядах на етіопатогенез ГЕ, присутніми будуть і дискусії щодо методів та принципів лікування цього захворювання, та, що є особливо актуальним, методів профілактики малігнізації при гіпрепластичних процесах. На думку А.В. Бойчука з співавторами [18, с.70]: «на сучасному етапі, незважаючи на вдосконалення діагностичних, терапевтичних і хірургічних методів, проблема лікування гіперпластичних процесів ендометрія залишається актуальною». Це викликано не тільки складним та неоднорідним патогенезом ГЕ, а й різними тлумаченнями тих чи інших аспектів патогенезу, різноманітними підходами до тактики лікування з огляду на необхідність гормональної терапії чи не використання гормональної терапії в комплексі консервативного лікування, відсутність єдиного алгоритму лікування ГЕ.

Тактика лікування ГЕ є переважно оперативною, в той же час при вирішенні питань хірургічного втручання необхідно враховувати патоморфологічну характеристику ендометрія, вік пацієнтки, стан її репродуктивної систем, гормональний фон, ймовірний етіопатогенез захворювання, клінічні прояви захворювання, наявність чи відсутність супутньої патології, протипоказань до того чи іншого методу лікування [9, 14, 25, 43, 45, 53, 54, 84].

Консервативне лікування спрямовано на відновлення порушеного гормонально стану організму, припинення крововтрат, профілактику рецидивів гіперплазії після оперативного втручання [15, 36, 50, 53, 54, 68].

Тактика лікування при первинній діагностиці ГЕ залежить від прогнозування ймовірності малігнізації (наявність чи відсутність атипії), а методи хірургічного втручання є достатньо різноманітними (роздільне діагностичне вишкрібання – видалення патологічно зміненого ендометрія) аж до пангістеректомії [54, 84, 119-124]. А.Г. Тоня [112] підкреслює, що важливим

фактором вибору обсягу оперативного втручання є оцінка патологічних процесів як в ендометрії, так і міометрії, при чому наявність аденоміозу, або “молодих” міоматозних вузлів, збільшення об’єму порожнини матки за даними ТВС і МРТ розглядається як показання для радикального хірургічного втручання, особливо у жінок відносно молодого віку. А.М. Григоренко із співавторами [84] вказують на онкологічну настороженість, як головний критерій при виборі методу оперативного втручання. С.L. Trimble et al. [43] вважають, що при наявності ризику онкологічного переродження необхідною є радикальна операція, схема вибору за результатами досліджень є такою:

1. Електрохірургічна резекція при поліпах ендометрія;
2. Кюретаж або холоднопетльова резекція для видалення функціонального шару матки при мало вірогідній малігнізації процесу;
3. Тотальна, або субтотальна гістеректомія з видаленням, або збереженням додатків при ризику розвитку злоякісних новоутворень [43].

Необхідно відзначити, що серед іноземних авторів тактика лікування корелює з прийнятою класифікацією ГЕ і залежить від ризику малігнізації. Таку тактику пропонують А.J. Armstrong et al. [53], в той же час I.D. Gallos et al. [125] вказують на те, що терапія прогестинами є методом вибору консервативного лікування ГЕ в Великобританії.

На першому етапі лікування головною метою лікаря є профілактика рецидивів ГЕ. Цього намагаються досягти, або вибором методу хірургічного втручання, або застосуванням консервативного лікування. Якщо рецидиви все таки виникають, особливо при їх поєднанні з іншими проліферативними гінекологічними захворюваннями (міома матки, аденоміоз, пухлини яєчників), ендокринно-метаболических змін (цукровий діабет, ожиріння), це вважається показанням для більш радикального оперативного втручання та методом вибору стає радикальне видалення внутрішніх статевих органів жінки [9, 36, 43, 44, 49, 53, 61, 116, 120, 126-128].

Консервативне лікування самостійно застосовується в випадку ГЕ без атипії, тому що ризик виникнення онкологічного захворювання в цьому випадку

не є високим. Головним методом консервативного лікування є гормональна терапія, в той же час, необхідно зазначити, що при будь-якої підозрі на можливість передракового перетворення необхідно проводити додаткове обстеження і методом вибору стає радикальне хірургічне втручання [129-136].

В той же час G.M.Gressel et al. [50] відстоюють точку зору стосовного того, що консервативне лікування можливо застосовувати при атиповій гіперплазії, або навіть на ранніх стадіях раку ендометрія з метою збереження фертильної функції жінки. J. Chen et al. [130] вважають, що при необхідності збереження фертильності можливе проведення навіть двох-трьох курсів консервативного лікування навіть при рецидивах гіперплазії.

При консервативній терапії препаратами вибору є гормональні засоби, найбільш поширено використовують такі групи препаратів:

- Прогестини (в тому числі необхідно використовувати препарати пролонгованої дії). Головний ефект прогестинів полягає в пригніченні овуляції та впливу на стан ендометрія. До них відносять: прогестерон, етистерон, алілестренол, ацетомепрегенол, оксипрогестерону капронат тощо.

- Антигонадотропіни, які здатні пригнічувати секрецію ЛГ та ФСГ, знижуючи і пульсову секрецію ЛГ, до них відносять гестрінон, даназол, тощо.

- Агоністи гонадоліберину, які є його синтетичним аналогом та конкурентно впливають на відповідні рецептори, блокуючи дію гонадоліберину. До них відносять триптолерин, буселірин, лейпролід тощо.

- Комбіновані гормональні препарати (комбіновані оральні контрацептиви), які містять прогестаген та естроген: наприклад, етінілестрадіол та дезогестрел (А.М.Григоренко) [84].

T. Mittermeier et al. [137] доводять ефективність використання внутрішньоматкових контрацептивів, зокрема левоноргестрел-рілізінг систем для лікування не тільки гіперплазії, а й деяких форм раку ендометрія. Використання згаданих систем набуло поширеність в багатьох країнах з метою збереження фертильності у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія [138-141].

I.V. Manukhin et al. [142] вказують на ефективність застосування при ГЕ фітоестрогенів, зокрема, діосгеніна. На наш погляд, застосування фітогормонів залишається питанням дискусійним і не викликає великого ентузіазму сучасних дослідників, так I. Medigović [143] ставить під сумнів антиестрогенний ефект діосгеніна.

Ю. П. Вдовиченко та О. В. Голяновський [9] вказують на перспективу використання для лікування гіперпластичних процесів так званих таргетиків – препаратів рослинного походження так званої фокусної терапії (індінол епігаллата).

V.Chandra et al. [54] визначають, що виключна прогестинова консервативна терапія є недостатньою, вказує на перспективне застосування препаратів, які спрямовані на інгібування рецепторів естрогену та факторів росту.

Щоб покращити планування ефективності консервативного лікування дослідники шукають фактори консервативного лікування та моделі, які дозволять прогнозувати метод лікування та його успішність. Так, A.Travogolino et al. [6] пропонують використовувати з метою прогнозування імуногістохімічні маркери, такі як Vcl2 та Ki67. E.T.Sletten et al. [20] доводять, що низький вміст PR-A в залозах ендометрія, а також високий PR-B перед лікуванням мають статистично значущу асоціацію з рецидивом ГЕ.

В той же час необхідно враховувати те, що вибір методів хірургічного втручання логічно пов'язаний з принципами останньої класифікації ГЕ, існують чіткі критерії вибору того чи іншого методу, алгоритм консервативного лікування не визначений остаточно, існують певні розбіжності в поглядах науковців на методи консервативного лікування, критерії його застосування та групи препаратів, які застосовуються при консервативному лікуванні ГЕ. Отже, визначення алгоритму та методів консервативного лікування ГЕ залишається актуальною проблемою сучасної гінекології.

1.1.3 Сучасні уявлення про клініку, діагностику та лікування жінок з гіперплазією ендометрія

Досить тривалий час поліпи ендометрія (ПЕ) розглядали як різновид гіперпластичних процесів ендометрія [46]. В той же час, погляди на зв'язок між ГЕ та ПЕ в дослідників мають певні розбіжності. З огляду на це, ми вважали за доцільне приділити увагу патогенетичним аспектам розвитку поліпів ендометрія.

Поліпи ендометрія є однією з найчастіших причин порушення менструального циклу, репродуктивної функції жінки, вони здатні викликати гіперполіменорею [46, 144-148]. Увага дослідників до проблеми виникнення поліпів ендометрія викликана й тим фактором, що поліпи можуть супроводжувати аденокарциному та бути сприятливим фоном для розвитку раку ендометрія [146, 149-152]. За даними багатьох як вітчизняних, так і зарубіжних дослідників, поліпи ендометрія рецидивують приблизно у третині випадків [46, 144, 148, 153]. Невирішеним залишається питання про причини виникнення поліпів ендометрія [46, 144, 146, 150, 154-156]. Актуальним залишаються питання преморбідного фону і факторів ризику розвитку захворювання [46, 51, 144, 157-159].

Зазвичай виділяють загальні і локальні фактори, що сприяють розвитку патологічного процесу у ендометрії [144, 147, 148, 150, 155].

До числа загальних патогенних факторів, що сприяють розвитку ПЕ відносять стреси, обтяжену спадковість, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні, метаболічні порушення та багато інших [46, 145, 158, 159]. До числа локальних патогенних факторів ризику відносяться - порушення цілісності епітеліальних покривів статевих органів, процесів проліферації, апоптозу, неоангіогенезу матки. [158, 160-162].

Залишається недостатньо вивченою проблема патогенезу поліпів ендометрія. Найбільш актуальними, на наш погляд, є такі теорії:

Гормональна теорія. Чисельні дослідження свідчать про участь естрогенів у розвитку гіпер- і неопластичних процесів, в тому числі поліпів

ендометрія [46, 144, 146, 158, 161]. Жіночі статеві гормони синтезуються в яєчниках і жирової тканини, надходять в системний кровоток, де зв'язуються з білками. Вільна фракція естрогенів, може легко проникати в ядро клітини, де локалізовані рецептори до естрогенів і прогестерону, утворюючи гормон-рецепторні комплекси, які в свою чергу, ініціюють активацію або інгібування певних генів, через що відбувається прискорення або ослаблення синтезу білків, що кодуються цими генами. У разі проліферативних процесів порушується рівновага між необхідним рівнем експресії ферментів, що проявляється в переважанні більш активних, в проліферативному плані, форм естрогенів (естрадіолу), в порівнянні з менш активними (естрону). [161, 163, 164]. Ряд фахівців вважають, що поліпи ендометрія виникають на фоні дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Це підтверджується даними про порушення циклічного викиду гонадотропних гормонів гіпофіза (ФСГ) і про зміну концентрації статевих стероїдів (естрадіолу і прогестерону) в плазмі крові у жінок з поліпами слизової матки [163-165]. У той же час значна кількість досліджень вказує на те, що пояснити розвиток поліпів слизової матки тільки порушеннями ритму синтезу гонадотропних гормонів гіпофіза і статевих стероїдів не є можливим [46, 144, 153, 158, 161].

Розвиток поліпів слизової матки також пов'язують з локальними змінами гормональних рецепторів в тканині ендометрія, а також порушенням процесів апоптозу в ендометрії [166, 167-170]. Зокрема, поліпи ендометрія матки асоційовані з пригніченням апоптозу [160-163, 165, 166]. Провідним в процесах апоптозу є мітохондріальний шлях, який реалізується за допомогою білків сімейства Bcl2 [144, 161-163, 166, 171, 172]. Загально визнано, що апоптоз (програмована загибель клітин) надзвичайно важливий для циклічного функціонування ендометрія при нормальному менструальному циклі. Участь мітохондріального механізму апоптозу, а також цитокініндукованного апоптозу в функціональній активності нормального і патологічно зміненого ендометрія доведено у ряді досліджень [173-175]. Дослідження останніх років показали роль і значення ангіогенезу в формуванні поліпів ендометрія. Ангіогенез включає в

себе проліферацію і міграцію ендотеліальних клітин в первинних васкулярних структурах і сприяє васкуляризації ектодермальних і мезенхімальних органів, реконструкції капілярної мережі. Ангіогенез є необхідним для нормального росту ембріональних і постнатальних тканин, проліферації ендометрія, загоєння ран, коллатералізації, викликаної ішемією. Судини ендометрія піддаються циклічним змінам протягом менструального циклу під впливом естрогенів і прогестерону [176]. В патогенезі розвитку ПЕ звертає на себе увагу фактор росту ендотелію судин (ФРЕС), який на відміну від інших ендотеліальних факторів росту, має здатність до стимуляції селективного росту ендотеліальних клітин і ініціації ендотеліальної прокоагулянтної активності і проникності судинної стінки. До числа регуляторів активності даного чинника зростання відносяться статеві стероїдні гормони і деякі цитокіни [176-178].

У більшості жінок з поліпами матки виявляються гістологічні ознаки запалення у вигляді лейкоцитарної, лімфоцитарної і гістіоцитарної інфільтрації, а також набряку і фіброзу строми, що корелюють з імунологічними порушеннями у вигляді збільшення Ig A і G [46, 144, 179, 180]. Це свідчить про роль у патогенезі поліпів ендометрія запальних процесів. Як відомо, при запаленні відбувається підвищення кількості АФК і, перш за все, супероксидного радикалу, гіпохлорит-аніон радикалу і оксиду азоту. Вони, в свою чергу, здатні викликати пошкодження ДНК, ферментів та інших білків. А надлишкові радикали АФК в кінцевому підсумку, ймовірно призводять до некротичних змін в ендометрії матки при хронічних запальних процесах і, як наслідок, сприятимуть формуванню поліпів ендометрія [161, 178, 180, 181].

Запальна теорія виникнення захворювання підтверджується виявленням гістологічних ознак ендометриту при дослідженні зразків ендометрія у жінок з гіперпластичними процесами, а також високою частотою хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів і великою кількістю внутрішньоматкових втручань в анамнезі. Виникнення хронічного запального процесу призводить до дифузної гіперплазії епітелію, а в подальшому і до розвитку вогнищевих проліфератів [46, 144, 173, 178, 182, 183].

E. Cicinelli et al. [184] при гістологічному дослідженні препаратів жінок з хронічним ендометритом визначили мікрополіпи, які знаходились на всіх зразках. На думку Н.Є. Горбань [46], в етіопатогенезі ПЕ важливу роль відіграє продуктивне запалення. Доводиться, що тривалі морфологічні та функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки, обумовлені запальним процесом, призводять до патологічної аферентації в структурі центральної нервової системи, що регулює діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. В результаті змін в цій системі відбувається гіпофункції яєчників, що веде до порушення овуляції, абсолютної, або відносної гіперестрогенії з подальшим розвитком гіперпластичних процесів ендометрія і, зокрема, поліпів. N. Kosei et al. [165], вказали, що дефіцит прогестерону та дисбаланс місцевого імунітету призводять до надмірної проліферації клітин ендометрія та розвитку ізольованого поліпа, а наявність мікрополіпів (як ознак хронічного ендометриту) призводить до надмірної аномальної проліферації ендометрію, навіть за відсутності порушень рецепторів гормонів.

Поряд з цим, важлива роль в характері перебігу поліпів ендометрія, відводиться супутній екстрагенітальній патології. До них відносяться: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, ожиріння, захворювання шлунково-кишкового тракту, легенів, нервової системи, запальні і дегенеративні захворювання, пухлинні процеси і багато інших. Останнім часом їх відносять до категорії, хвороб «вільних радикалів», список яких постійно поповнюється [158].

На сьогоднішній день загальноприйнятою є класифікація поліпів ендометрія в залежності від особливостей морфологічної будови. Дослідники виділяють наступні типи: залозисті поліпи ендометрія (функціонального, базального типу, а також проліферируючого і малігнізаційного), фіброзні поліпи ендометрія, залозисто-фіброзні поліпи ендометрія [46, 144, 147, 148, 165]. Деякі автори виділяють також аденоматозну форму поліпів, мікроскопічною особливістю якої є наявність на фоні залозистих структур і строми великої кількості гладких волокон [185]. Поліпи ендометрія відносяться до

пухлиноподібних утворень ендометрія, які не мають ознак справжніх проліферативних процесів. В даний час вони винесені за межі морфологічної класифікації гіперплазії ендометрія [46, 144]. В той же час існують уявлення про те, що певні форми поліпів ендометрія є випадком саме гіперпластичних процесів. Так Lasmar V.P. et al. [186] вказують на те, що поліпи, розмір яких є більшим за 15 мм необхідно відносити до гіперпластичних процесів ендометрія. На нашу думку, необхідно розглядати певні форми поліпів ендометрія як варіант локальної гіперплазії ендометрія.

Гістологічне дослідження зразків ендометрія в поєднанні з діагностичною гістероскопією є «золотим стандартом» для діагностики внутрішньоматкової патології, в тому числі і ПЕ. Інформативність ГС в діагностиці ПЕ становить 63-100% [46, 144, 158, 165, 187-189]. Дослідження вказують на певну діагностичну цінність при виявленні ПЕ таких методів, як УЗД органів малого тазу (ехографії), кольорової доплерометрії, цитологічного та патоморфологічного дослідження аспірату з порожнини матки, гістерографії (гістеросальпінгографії), [46, 144, 145, 147, 152].

Недостатньо вивчений патогенез, різноманітність клінічної картини захворювання стали причиною використання при поліпах ендометрія різноманітних методів лікувального впливу. [46, 144, 145, 147, 148, 155, 156, 158, 187, 189,]. Традиційним методом лікування вже багато десятиліть вважається - хірургічний метод (гістероскопія або гістерорезектоскопія) з подальшою гормонотерапією [46, 144, 148, 156, 189-193]. Питання про необхідність і доцільність гормональної терапії після поліпектомії є досить дискусійними. Ряд дослідників вважають, що після видалення поліпів подальшого лікування не потрібно [158, 187, 193]. В той же час частина дослідників [46, 144, 151, 182, 191, 192] вказують на недостатню ефективність тільки видалення поліпів ендометрія. З метою профілактики рецидивів ПЕ використовуються комбіновані прогестини, «чисті» гестагени, норстероїди, андрогени та ін. Проте, частота рецидивів після гормонального лікування залишається досить високою і коливається від 25,9% до 58% при ПЕ [46, 144, 158, 182, 194]. Так, G.M. Savelieva et al. [195] провели

аналіз результатів гормонального лікування у хворих з ПЕ і відзначили, що в 5-50% випадків гормональна терапія виявляється неефективною, в 20% - протипоказана, в більш ніж 30% - пацієнтки самі відмовляються від лікування гормональними препаратами. А також відзначили у кожної третьої пацієнтки побічні ефекти гормонотерапії, при цьому у кожної четвертої хворої вони послужили приводом для припинення гормонального лікування.

При неефективності гормональної терапії або при наявності протипоказань до неї і неможливості її проведення методом вибору для хворих з ПЕ, особливо в поєднанні з міомою матки або аденоміозом, вважається хірургічне лікування в обсязі гістеректомії. Слід зазначити, що гістеректомія є складною, травматичною операцією, що супроводжується значним числом ускладнень і високою частотою функціональних розладів в післяопераційному періоді. Смертність після гістеректомії досягає 6-11 на 10000 операцій, а післяопераційні ускладнення становлять понад 50% [145, 158,]. Таким чином, ґрунтуючись на даних літератури, можна зробити висновок, що основним методом лікування хворих з ПЕ є прицільна поліпектомія з базальним шаром ендометрія в місці його локалізації при використанні гістероскопічного або гістерорезектоскопічного обладнання.

1.2 Клініко-патогенетичні аспекти хронічного ендометриту

У.О. Petrov [199, с.85] зазначає, що попри значну поширеність хронічного ендометриту (ХЕ) (60-65%) серед гінекологічних захворювань, він «продовжує залишатися terra incognita сучасної гінекології».

Сучасна наука не прийшла до єдиного погляду щодо виникнення й формування запального процесу в ендометрії, не завжди адекватною є мікробіологічна діагностика, при наявності вказівок на взаємодію хронічного ендометриту з гіперпластичними процесами ендометрія, механізм такої взаємодії досі залишається питанням дискусійним [199, 200].

1.2.1 Клініко-діагностичні особливості хронічного ендометриту

Серед головних симптомів ХЕ у жінок репродуктивного віку необхідно виділити: больовий синдром, циклічні маткові кровотечі, перименструальні кров'яні виділення, серозні виділення, невиношування вагітності, безпліддя, невдалі спроби ЕКЗ [28, 30, 200-204].

За даними Y.O. Petrov [199] ХЕ зустрічається при самовільному викидні у 90% пацієток, при завмерлій вагітності у 91,7%, при невдалих спробах ЕКЗ у 83,3%, у 85,7% жінок з артіфіціальним абортom. На фоні залишків плацентарної тканини ХЕ після артефіціального аборту визначається в 25,8% жінок, при самовільному аборті 28,3%.

При цьому необхідно відмітити, що клініцисти вказують на постійне зростання безсимптомного ХЕ, який відмічається до третини випадків серед хронічних ендометритів [28, 199, 200].

Отже, діагностика ХЕ базується на комплексній оцінці не тільки клініко-анамнестичних даних, а насамперед, морфологічних та інструментальних дослідженнях. Так, С.М. Корнієнко [269], вказує на те, що найбільш ефективно при діагностики хронічного ендометриту показує себе гістероскопічне дослідження, воно інформативне та високоспецифічне у 93% та має перевагу в інформативності над ультразвуковим методом дослідження.

Не зважаючи на невисоку інформативність УЗД, при цьому дослідженні ми маємо можливість відмітити певні патологічні зміни ендометрія, які вказують на необхідність більш детального обстеження пацієнтки. Наприклад, ми можемо побачити різні за розміром та формою вогнища підвищеної ехогенності в зоні серединного М-еха, при чому всередині цих вогнищ є зони із зниженою ехогенністю, може бути відмічене розширення порожнини матки, в базальному шарі ендометрія відмічаються вогнища кальцинозу та фіброзу у вигляді гіперехогенних вогнищ діаметром 1-2 мм, в порожнині матки відмічаються бульбашки газу. Ці ознаки можуть бути в наявності як поодинокі, так і в різних комбінаціях [184, 199].

Різні автори визначають різну ефективність гістероскопії при ХЕ, при чому

розбіжності в оцінках є доволі полярними: від 42 до 93% випадків [205-208]. В той же час, наявність таких ознак, як нерівномірна товщина ендометрія, вогнищева гіпертрофія слизової оболонки, наявність поліпозних розростань, гіперемія чи нерівномірне забарвлення слизової оболонки дають можливість запідозрити наявність хронічного ендометриту [184, 199, 201-205].

Імуногістохімічний метод виявляє характерні для ХЕ маркери: CD68+, CD45+, CD56+, CD20+, CD16+, рідше CD4+, CD8+. Для аутоімунного ХЕ визнається характерним збільшення CD56+ в кількості 25–60 у полі зору [209, 210]. Н.В. Коцабин [211] та інші автори вказують на те, що найважливішою ознакою ХЕ вважається наявність маркерів плазматичних клітин CD138+ у лімфоїдних інфільтратах стромі ендометрія [205, 210, 212, 213].

Вивчаючи рецептивність ендометрія (його чутливість, сприятливість до гормонів — а саме естрогенів і прогестерону), дослідники встановили, що при ХЕ спостерігаються різні види порушень рецепції: від підвищення до зниження експресії Е- і П-рецепторів або зовсім відсутності цих змін. Вважається більш доцільним визначення коефіцієнту концентрації Е/П-рецепторів, який складає в залозах ендометрія 0,97 (контроль 1,42), а в стромі 0,41 (контроль 0,58) [28, 199, 214-216].

Доплерометричні ознаки при ХЕ: зниження кровотоку в базальних та спіральних артеріях матки; підвищення ІР (індекс резистентності) в 1,5–2 рази порівняно з показниками у здорових жінок; розширення аркуатних вен матки в 2–3 рази до 4–6 мм; розширення вен параметрія [217]. За даними більшості дослідників, відзначається наявність гіповаскуляризації матки при всіх морфотипах ХЕ, а підвищення ІР найбільш характерне для гіпопластичного типу. Проте цей метод вважають допоміжним, уточнюючим та не всі автори вважають за доцільним його використання [199, 218].

Остаточну крапку в діагностиці ХЕ дає можливість поставити морфологічне дослідження ендометрія. При наявності в ендометрії запальних інфільтратів, які складаються переважно з лімфоїдних елементів, розташованих навколо залоз і кровоносних судин; особливо при наявності в цих інфільтратах плазматичних

клітин, наявності фіброзування стромы ендометрія та склеротичних змін стінок спіральних артерій матки ми маємо можливість встановлювати діагноз хронічного ендометриту.

За даними гістологічного та гістероскопічного методів дослідження загальноприйнятим є визначення наступних морфотипів ХЕ: I тип — гіперпластичний, із нерівномірно гіпертрофованим ендометрієм із мікрополіпами, синехіями. II тип — гіпопластичний, або ендометріальна дистрофія з нерівномірною перевагою витонченого ендометрія. III тип — змішаний, із нерівномірною товщиною ендометрія від витонченого до поліпоподібного розростання [214].

1.2.2 Етіопатогенетичні принципи лікування хронічного ендометриту

Сучасна точка зору на етіопатогенез хронічного ендометриту полягає в поєднанні трьох головних факторів: порушення гормонального статусу та імунної системи як фонові патологічної зміни та дії мікробного агенту, як тригерного механізму виникнення хронічного запалення [201, 204]. Отже, фактично йдеться про протидію захисного стану макроорганізму та пошкоджуючого ефекту мікроорганізмів [219, 220].

За даними Semuyatov S.M [221] до факторів ризику у молодих жінок є високий показник дефлораційного циститу (63%) і абортів в підлітковому віці (10%) від їх загального числа в популяції. До факторів ризику виникнення ХЕ відносять загальне зростання кількості запальних захворювань геніталій, викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом [201], тривале використання контрацептивів з ризиком механічного ушкодження ендометрія [199], тощо.

Виділяють й ятрогенні причини ХЕ, наприклад, неадекватна антибіотикотерапія, яка призводить до виникнення антибіотикорезистентності, діагностичні та лікувальні маніпуляції, які можуть призводити до травмування ендометрія, тощо [36, 222]. На думку A Drizi et al. [35] внаслідок цих причин виникає зміна вагінального біотопу, який втрачає важливу захисну властивість.

Досить тривають дискусії щодо впливу інфекційного агенту на генез ХЕ, зокрема, існують протилежні погляди на роль певних інфекційних агентів, які ґрунтуються на певних дослідженнях. Наприклад, С.L. Haggerty et al. [223] вважають, що попри комбінованого інфікування слизової матки хламідіями та гонококами, причетність їх до виникнення ХЕ є досить сумнівною. Ці дані підтверджуються N. Singh et al. [35], які вважають, що переважна більшість випадків хронічного запального процесу ендометрія не мають хламідійного чи гонококового генезу. Також ці висновки підтверджуються К. Kitaaya et al. [32], на підставі негативних результатів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на хламідійний та гонококовий агент. Проте S.L. Hillier [224] дотримуються протилежної точки зору, обґрунтовуючи це тим, що при культуральному дослідженні ендометрія в 70,6% знаходиться хламідійний агент.

Не менш радикально відрізняються погляди на роль інших інфекційних агентів. Так Moreno I et al. [225] говорять про високі титри при ПЛР *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*. Інші автори не вважають роль цих агентів при формуванні ХЕ доведеною [224, 226]. В той же час погляди щодо інфекційної ролі *Mycoplasma genitalium*, яка виникає при уретритах, циститах, захворюваннях верхніх відділів генітального тракту більш одностайна. Ряд авторів вважають цей агент причетним до виникнення ХЕ. [223, 225, 227]. В той же час А. Chatwani et al. [228] не вважають *Mycoplasma genitalium* причетним до виникнення ХЕ.

Вагома роль в формуванні ХЕ належить вірусному агенту, так, вірус простого герпесу знаходять в ендометрії 66,2% жінок з ХЕ, при невиношуванні вагітності вірусний агент знайдено у 73,3% жінок, є дані про роль цитомегаловірусу при хронічних запальних процесах в органах малого тазу [229, 230].

При проведенні комплексного мікробіологічного дослідження Л.А. Яковенко [231] вважає, що роль мікробного фактору в генезі хронічного запального процесу в ендометрії значно перебільшена. Підстава для такого погляду - низька частота ендометріальною контамінації (52,7%) при комплексному мікробіологічному дослідженні. В протипагу цьому результати

багатьох сучасних досліджень дозволяють стверджувати про причетність представників вагінальної і цервікальної флори до інфікування ендометрія [224, 225]. На думку O.G. Makarov et al. [218] в ендометрії персистують більше 20 видів мікроорганізмів умовно-патогенної групи.

За даними Л.В. Снопкової з співавт. [214], при ХЕ найпоширенішими в ендометрії і цервікальному каналі є мікроорганізми: *Staphylococcus epidermidis* — 20–23 %, *Enterococcus faecalis* — 15–33 %, *Escherichia coli* — 23–25 %, рідше *Klebsiella* та ін. Автори вказують, що монокультура мікроорганізмів в ендометрії спостерігається рідко — у 15–25 % випадків, а в більшості жінок виявляються асоціації 2–3 мікроорганізмів. До збудників специфічного ХЕ відносять: хламідії — до 20 %, трихомонади — 1–3 %, герпес — 2–3 %, мікоуреаплазми — 28 %, гонокок — 4–5 %, гриби роду *Candida* — 15 %, зустрічаються поодинокі випадки інфікування мікобактерією туберкульозу.

Однак, незважаючи на ідентифікацію широкого ряду мікроорганізмів в ендометрії [225], питання інфікованості ендометрія і гістологічно верифікованого ХЕ, особливо в контексті першопричини ХЕ, залишається дискусійним.

В той же час, якщо тригерна дія мікробного агенту при ХЕ є загально визнаною, роль інфекційного агенту в підтримці хронічного запального процесу не є однозначною, думки науковців з цього приводу мають певні розбіжності. Тривала дія низьковірулентних мікроорганізмів може бути джерелом активації патологічних змін імунної системи, викликаючи постійне антигенне подразнення, індукуючи аутоімунні реакції, вторинний імунодефіцит і імуносупресію [212]. Особливу роль в підтримці імунодефіцитного стану відводять хронічній вірусній інфекції генітального тракту [225]. Досліджуючи стан імунної системи при ХЕ дослідники встановили, що при гіпопластичному ХЕ переважають стресові реакції імунної системи, її гіпореактивність, пригнічення клітинно-опосередкованих реакцій (зниження рівня CD4+, індексу CD4+/CD8+, IgG, IgM та підвищення рівня IgA). При змішаному макротипі ХЕ спостерігається підвищення продукції ембріотропних аутоантитіл, пасивне підвищення неспецифічної резистентності (лейкоцитарна формула зрушується вліво,

зростання рівнів CD3+, CD4+, IgM та ЦІК на тлі пригнічення CD95+, бактерицидної активності лейкоцитів, IgA, IgG). При гіперпластичному макротипі ХЕ характерним є аутоімунний тип реакції (зниження NK, індукторів апоптозу CD95+ та фагоцитарної активності, НАДФ оксидазної активності нейтрофілів, IgM та ЦІК на тлі підвищених рівнів IgA та IgG) [209].

З огляду на вищевказані дані, лікування хронічного запалення ендометрія повинно бути комплексним, з урахуванням даних проведеного обстеження. Важлива роль в лікуванні ХЕ відводиться антибактеріальній терапії. На ефективність антибіотикотерапії (82,3%) вказують E. Cicinelli et al. [220]. Основу такої терапії складають комбінації фторхінолонів і нітроїмідазолів; цефалоспоринів III покоління, макролідів і нітроїмідазолів, можливо застосування а також поєднання захищених пеніцилінів з макролідами. При наявності вірусної інфекції застосовують аналоги нуклеозидів або інтерферони [201, 204, 222].

Здобули широкого поширення наступні схеми амбулаторного лікування ХЕ, які запропоновані в Європейському керівництві по лікуванні запальних захворювань малого тазу:

1. комбінація офлоксацину по 400 мг перорально 2 рази на добу з метронідазолом по 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 14 днів;
2. терапія цефтріаксоном по 250 мг внутрішньом'язово одноразово або цефокситином по 2 г внутрішньом'язово одноразово, з переходом на доксициклін по 100 мг перорально 2 рази на добу плюс метронідазол по 400 мг 2 рази на добу протягом 14 днів [32, 222, 223, 232].

В той же час існує думка про доцільність призначення антибактеріальної терапії навіть при стерильних посівах ендометрія і окремих клінічних проявах захворювання [30, 233]. В той же час необхідно зауважити, що таке використання антибіотиків веде до безсимптомного і затяжного перебігу ендометриту, провокуючи хвилю за хвилиною імунні розлади, що призводить до зниження ефективності лікування та затрудняє реабілітацію жінок [222].

Враховуючи дані останніх досліджень, все більшого поширення набувають використання препаратів та методів, спрямованих на підвищення неспецифічної

імунної резистентності організму. Все ширше використовуються імуномодулятори, метаболічні препаратів, що поліпшують трофіку ендометрія, фізіотерапевтичні методи [234, 235].

Останнім часом набувають використання схеми з комбінованим використанням антибактеріальної терапії та корекції гормонального стану жінки. Так С.І. Жук з співавт. [236] пропонує для жінок з звичним невиношуванням вагітності на фоні хронічного ендометриту використовувати для прегравідарної підготовки жінок, крім антибіотикотерапії, мікронізований прогестерон 200 мг/добу вагінально з 16 по 25 день МЦ з подальшим введенням під час вагітності в дозуваннях, залежних від її клінічного перебігу.

Ю.В. Донська з співавт. [237] пропонує схему з використанням доксіцикліну 200 мг перорально 2 рази на добу сумісно з метронідазолом 500 мг 2 рази на добу протягом 14 діб одного менструального циклу з подальшою циклічною гестагенною терапією (дідрогестерон) протягом двох місяців.

Ряд науковців вважає, що застосування дідрогестерону виправдане не в якості прогестеронового донора, а в якості засобу відновлення ендометріальної рецептивності, нормалізації рівня маркерів імунної відповіді [238, 239].

При недостатній ефективності гестагенотерапії можливо використання індол-3 карбінола і кіпферона [240]. Задля відновлення адекватного фолікулогенезу використовують циклічну гормональну терапію препаратом фемостон з додаванням в другій фазі циклу 10 мг дюфастона [241].

Досягненню нормальних взаємин в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники сприяє і комплексна метаболічна терапія, яка має на меті посилення тканинного обміну, активацію енергетичних процесів в клітинах, усунення наслідків гіпоксії тканини, в тому числі пригнічення анаеробного гліколізу. Для цього широко застосовуються курси комплексних препаратів тривалістю не менше 3-4 тижнів [240, 242].

При відсутності протипоказань в комплексній терапії застосовують фізіотерапевтичні методи, які повинні покращити регіонарну гемодинаміку органів малого таза, активувати функції рецепторів ендометрія, покращити

імунний захист організму [234].

Y. Zhang et al. [243] вказує на ефективність комбінованого застосування антибіотиків з дексаметазоном для лікування ХЕ.

Так Н.М. Воронкова [244] вказує на ефективність двохетапного принципу лікування ХЕ. На першому етапі проводять терапію антимікробними (при необхідності антивірусними) препаратами, імуномодуляторами, протизапальними медикаментами. На другому етапі доцільним вважається метаболічна терапія та застосування фізіотерапевтичних методів.

Критеріями ефективності терапії є блокування вогнищ протизапального інфільтрату, зниження рівня протизапальних цитокінів, нормалізація експресії функції рецептора, відновлення ангіоархітектоніки ендометрія і зникнення ішемії тканини, нормалізація регенерації тканини і зниження активності апоптозу.

1.3 Значення хронічного ендометриту у виникненні гіперплазії ендометрія

При наявності досить великих обсягів наукових досліджень щодо патогенезу хронічного ендометриту та гіперплазії ендометрія, патогенетичні аспекти їх сумісної дії, особливості виникнення ГЕ на фоні ХЕ висвітлені недостатньо. Відсутні єдині погляди на патогенетичні механізми такої взаємодії, на наш погляд, суперечливо виглядають принципи лікування ГЕ на фоні хронічного запального процесу.

Хронічний ендометрит характеризується тривалою, практично безсимптомною течією, розвитком патологічних аутоімунних процесів на місцевому та системному рівнях, та невідповідністю структурних змін в ендометрії [30, 32, 202, 204, 212, 214, 217, 219, 224]. Провідне значення в патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія має гіперестрогенія на фоні зниженої продукції прогестерону (персистенція фолікула, стромальна гіперплазія, пухлини тека-клітин, порушення функції гіпофіза і ін.). D.Song et al. (2019) вказує, що у 50% жінок з крововтратами на фоні ХЕ було діагностовано ГЕ [206].

А.М. Григоренко з співавт. [84], С.М. Корнієнко [245], О.Є. Афанасьєва [246], В.О. Бенюк з співавт. [247], та інші автори [248, 249] вважають, що ХЕ має значення у виникненні гіперпластичних процесів ендометрія, так як подразнена запаленням тканина легко підпадає під вплив неспецифічних подразників. При тривалому запаленні розвивається фіброз стромі і гіалінізація волокон через блокаду вивідних протоків епітеліальних залоз і їх кістозного розширення. В стромі ендометрія з'являються судини капілярного типу без м'язових елементів з низько резистентним кровотоком, розвиваються виражені склеротичні зміни, гіаліноз. Навколо спіральних артерій матки накопичується колаген, відбувається гіперплазія базального шару слизової, кістозне розширення залоз. Персистуючі запальні зміни базального шару ендометрія поступово приводять до загального витончення функціонального шару, на фоні якого з'являються ділянки папілломатозних розростань (поліпи ендометрія) або зони гіперплазованих клітин без атипії або з атипією. Запалення стромального шару супроводжується порушенням ангіоархітекtonики тканини, ішемією, неможливістю нормальної імплантації та плацентації. Цьому сприяє перш за все зміна співвідношень процесів проліферації та апоптозу, дисбаланс цитокінів та експресії факторів зростання, дисфункція стероїдних рецепторів.

Роль хронічного запального процесу ендометрія в виникненні гіперпластичних процесів будується на уявленні того, що окремі інфекційні агенти здатні втручатись в механізми апоптозу. Цю думку розділяють Z. Zhang et al. [250], С. Di Pietro et al. [251], та ряд інших авторів, які вказують на особливість окремих інфекційних агентів при ХЕ впливати на апоптоз [160].

Тривалі морфологічні та функціональні зміни при хронічному ендометриті викликають патологічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній області, викликаючи вторинну гіпофункцію яєчників, ановуляцію, абсолютну або відносну гіперестрогенією і гіперпластичні процеси в ендометрії.

Причиною перетворення запалення в хронічний процес є персистенція пошкоджуючого агенту, яка обумовлена, з одного боку, особливостями мікроорганізму, а з іншого, дефектами в системі імунітету. Хронічний запальний

процес змінює стан імунної системи, викликає її виснаження, що призводить до розвитку аутоімунних реакцій, що є додатковим фактором ураження тканин ендометрія. G. Buzzaccarini et al. [252], E. Puente et al. [28] вказують на роль протизапальних цитокінів при ХЕ, які впливають не тільки на ендометрій, а й на епітелій фаллопієвих труб. Це призводить до хвилеподібної течії запального процесу. V.A. Kushnir et al. [212] виділили з крові жінок з ХЕ аутоантитіла до антигену клітин ендометрія. Отже, лейкоцитарна інфільтрація ендометрія супроводжується зростанням титру протизапальної фракції ендометріальних лімфоцитів, аутоантитіл до власних тканин внаслідок зміни антигенної структури інфікованих клітин. Q. Wang et al. [253] доводить, що при хронічному ендометриті відбувається різка активація клітинних і гуморальних реакцій запалення на локальному рівні. Е.А. Ovcharuk [254] вважає хронічний ендометрит аутоімунним захворюванням, при якому відбувається порушення гормональної рецептивності: експресія рецепторів естрогенів в епітелії та гіперекспресія рецепторів прогестерону в стромі, що є фактором розвитку гіперпластичного процесу. K. Mishra et al. [215] вказує на те, що хронічний ендометрит із гіперплазією ендометрія веде не тільки до експресії рецепторів естрогену та прогестерону, та не менш важливим є порушення (зростання) індексу співвідношення рецепторів прогестерону / естрогену.

При ХЕ спостерігаються такі зміни імунної системи: збільшення в сироватці крові рівнів аутоантитіл до ендометрія і цитокінів (ФНП- α та ІФН- γ), що свідчить про переважання Th-1 типу імунної відповіді; зменшення в крові кількості специфічних цитотоксичних лімфоцитів CD8 +, В-клітин і CD 16+ NK-кіллерів, цитотоксичної активності NK-клітин і збільшення числа лімфоцитів, які викликають експресію маркер готовності до апоптозу CD95 +; інфільтрація ендометрія CD16 +, CD56 + NK-клітинами, В-клітинами і активованими лімфоцитами HLA-DR +; порушення експресії рецепторів стромальних і епітеліальних клітин до статевих стероїдів в ендометрії; наростання імунорегуляторного індексу [212].

При ХЕ є наукові дані щодо дисбалансу проапоптичних та антиапоптичних

факторів, при тому, що існують різні думки щодо визначального фактори розвитку гіперплазії: D. Wu et al. [255] вважають, що цим фактором є надмірна проліферація. Проліферація, це прояв регенерації, що завершується явищем склерозу, пов'язана з активацією фібробластів. Хронічна активація клітинних і гуморальних прозапальних реакцій супроводжується підвищеним виробленням цитокінів та інших біологічно активних речовин у вигляді порушення клітинної проліферації, апоптозу, ангиогенезу і фіброзу. Багато досліджень докладно відображають патогенетичне вплив прозапальних каскадів на розвиток склеротичних змін ендометрія, порушення його рецептивності, що приводить до зниження фертильності і аномальним маточним кровотечам. Z. Zhang et al. [250] вказують на прогресуюче зниження здатності клітин до апоптозу. Важливим етапом наукових досліджень стали дані E.M. Demidova et al. [256], які вказують, що в 76,5% випадків захворювань пусковим механізмом клітинної проліферації виступала інфекція.

Отже, запальний процес в ендометрії підтримується не тільки за рахунок інфекційного агента (тригерний механізм), але й підтримується завдяки дисбалансу процесів апоптозу та проліферації. Готовність клітини до вступу в апоптоз визначається експресією специфічних рецепторів - Fas, TNFR1 і т.д. [257, 258]. У індукторну фазу відбувається вплив на ці рецептори екзогенних факторів (FasL, TNF α), чим індукується каскад реакцій, які запускають апоптоз. При сумісному впливі зовнішніх і внутрішніх факторів апоптозу виникає протеолітична активація каскаду особливих ферментів - каспаз [257, 259, 260]. На початковому етапі, коли відбувається індукція та ініціація каспаз - 2, 8 і 9 апоптоз ще є зворотнім процесом. Проте, коли відбувається активації ініціюючими каспазами ефекторних каспаз відбувається перехід в деградаційну стадію, яка вже є незворотньою. Каспази регулюються різними білками, здатними їх активувати або пригнічувати. Передача сигналу до апоптозу здійснюється через адаптерні білки, одним з яких є АРАФ (фактор-1, який активує апоптозну протеазу).

Важливими є дані про те, що не тільки мікробний агент, а й віруси та клітини-кіллери можуть запускати процес апоптозу [261].

Дослідження V. Jain et al. [262] вказують на роль апоптозу у функціонуванні нормального ендометрія, а C. Di Pietro et al. [251] вказують на те, що головним регулятором процесу апоптозу є bcl-2 в епітелії залоз ендометрія. Як протоонкоген, bcl-2 інгібує апоптоз, не стимулюючи клітинну проліферацію, хоча і сприяє життю клітин у позациклічному режимі.

R. Romero et al. [263], вказує, що продукти життєдіяльності інфекційних агентів при мікробної інвазії, індукують прозапальні медіатори - цитокіни та хемокіни, та можуть викликати апоптоз трофобласта і каскад подій, що призводять до втрати ембріона. Накопичення протизапальних цитокінів (IL1, IL2, IFNG) сприяє надлишковій запальної реакції в ендометрії. Спільно з цитокіном TNF- α відбувається синтез білків запалення - колагенази, еластази, активатора плазміногену, що сприяє розвитку фіброзу за рахунок стимуляції проліферації фібробластів, накопичення колагену і утворення фібрину, а також знову викликає активацію макрофагів [258].

T.L. Rižner [264] вказує, що дисбаланс цитокінів порушує синтез стероїдної сульфатази, викликає деградацію ферментних систем, та запускає локальну гіперестрогенію, яка проявляється в надлишковій проліферації ендометрія.

В даний час описано понад 40 факторів росту, багато з яких грають важливу роль в процесах розвитку і васкуляризації ендометрія [265, 266]. Ці фактори ушкоджуються при наявності хронічного запального процесу, а їх роль в розвитку гіперплазії ендометрія доведена чисельними дослідженнями [38, 80, 174, 266].

Джерелами трансформуючого фактора росту TNF- α (поліпептидний медіатор запалення і клітинного імунітету) є активовані макрофаги, фібробласти, гранулоцити, НК-клітини, Т- і В-лімфоцити [80].

Вміст mRNA фактора росту і зв'язуючого протеїну збільшуються в епітеліальних клітинах ендометрія протягом I фази циклу, потім знижується в ранній фазі секреції і знову збільшується в пізній фазі секреції в епітелії залоз і в стромі ендометрія [267].

EGF синтезується в ендометрії протягом усього циклу, проте його експресія

найбільш виражена в залозистому епітелії в фазу проліферації. EGF стимулює проліферацію клітин ендометрія, опосередковано через естрогенові рецептори. EGF самостійно може активувати і посилювати транскрипцію естроген-рецепторів навіть при відсутності естрадіолу. EGF-рецептори, представлені в основному в епітеліальних клітинах, також є важливим фактором, через який естрогени впливають на активацію проліферації клітин, а трансформуючий фактор росту (TGF- α) є лігандом для EGF-рецепторів і також стимулює проліферацію клітин ендометрія [268].

VEGF (Судинний ендотеліальний фактор росту) - основний регулятор ангиогенезу в ендометрії. Джерелами VEGF є клітини епітелію і стромі ендометрія, а також нейтрофіли. VEGF підвищує активність клітин ендотелію, бере участь в процесах проліферації судин ендометрія [268].

IGFs (інсуліноподібний фактор росту) підсилює проліферацію фібробластів в ендометрії і можуть активувати естрогенові рецептори навіть при відсутності естрадіолу [38].

Представники сімейства факторів росту фібробластів FGFs (FGF-1 -2, -4, -7, -8) експресуються в ендометрії в різні фази менструального циклу і стимулюють проліферацію стромальних клітин [265, 268].

Накопичено досить великий обсяг даних щодо впливу хламідійного агенту на розвиток ХЕ та вплив мікробного агенту на процеси апоптозу. Хламідійна інфекція викликає деградацію проапоптотичних білків сімейства Bcl-2 [269, 270] і стимулює експресію антиапоптотичних білків сімейства Bcl-2 [268, 271]. Хламідійний блок апоптозу зростає за рахунок зниження ферментативної активності каспаз-8 в інфікованих клітинах. Важливими є відомості K.Rajalingam et al. [272] про пригнічення апоптозу при хламідійній інфекції через індукцію антиапоптотичних білків сімейства IAP.

Необхідно відмітити, що при наявності достатнього масиву наукових даних щодо взаємодії гіперпластичних процесів ендометрія з хронічним ендометритом, відсутня чітка патогенетична схема виникнення гіперпластичних процесів на фоні ХЕ, що виражається в відсутності єдиних підходів щодо лікування ХЕ на фоні

хронічного запального процесу ендометрія. На наш погляд, довготривала патологічна дія цитокінів та аутоімунних факторів на тканину ендометрія призводить до патологічних змін, які є на першому етапі зворотними, та виражаються в порушенні циклічної трансформації та рецептивності тканини ендометрія з розвитком маткових кровотеч, больового синдрому, змін морфофункціонального стану ендометрія.

Головним принципом консервативного лікування ГЕ, яка виникла на фоні ХЕ є застосування комплексної терапії з застосуванням як гормональних препаратів, так і антибактеріальної терапії (наприклад, офлоксацин 400 мг + доксициклін 100 мг двічі на день перорально).

N.M. Pasman et al. [273] вказують на те, що грамнегативна полірезистентна мікрофлора може відповідати за негативний результат антибактеріальної терапії, тому пропонує застосування гістероскопічної фотодинамічної терапії з фотодитазином, автори наполягають на тому, що при застосуванні цього методу йде ефективне лікування місцевого запального та гіперпластичного процесу.

О.І. Ханіна [25] запропонувала схему лікування жінок пременопаузального віку з ГЕ на фоні ХЕ, який включав комплекс препаратів: 8% гель мікронізованного прогестерону, індол-3-карабінол (таргетик, негормональний регулятор проліферативних процесів), стрептокіназу-стрептодорназу.

На доцільність використання місцевої ензимної терапії (комплексу із 15000 МЕ стрептокінази та 1250 МЕ стрептодорнази в комплексі з антибіотикотерапією для лікування ГЕ на фоні ХЕ також вказують Г.В. Чайка з співавт. [248].

На наш погляд, існує необхідність в уточненні патогенетичного механізму виникнення гіперпластичних процесів на фоні хронічного ендометриту, з розробкою схеми комплексного патогенетичного лікування гіперплазії ендометрія.

1.4 Застосування морфометричного дослідження з метою діагностики стану ендометрія

Однією з головних складнощів в оцінці морфологічних змін ендометрія є відсутність об'єктивних, математично та статистично верифікованих даних, які дозволяють виключити помилки суб'єктивного сприйняття тих чи інших даних дослідження. Пошуки методів дослідження, які б мали переваги достовірної математичної обробки результатів морфологічного дослідження мають досить велику історію, так відомі роботи ще минулого сторіччя, в яких намагаються об'єктивно оцінити зміни ендометрія. Та справжній інтерес до такого методу дослідження як морфометрія, виник лише тоді, коли у дослідників з'явилась можливість поєднати морфологічне дослідження з обробкою зображення за допомогою комп'ютерної техніки. Інформаційні технології дали можливість вивчити стан ендометрія при різних патологічних змінах. Так, В.А. Шалаєв з співавт. ще у 2000 році в Київському НДІ медицини використовував власні системи комп'ютерної морфометрії для дослідження біологічних об'єктів [274].

В сучасних наукових дослідженнях, особливо в країнах Заходу досить широко використовують морфометрію для оцінки стану ендометрія, насамперед, при вивченні онкологічних захворювань та станів ендометрію, які мають загрозу малігнізації. До таких станів відносять й гіперпластичні процеси ендометрія. Так, у 1984 році J.P. Ваак [275] довів ефективність комп'ютерної морфометрії для оцінки ймовірності малігнізації атипової гіперплазії ендометрія. J.L. Necht et al. [276] використовували морфометрію для оцінки неопластичних процесів ендометрія. T. Jussila et al. [277] за допомогою комп'ютерної морфометрії вивчали структуру та розподіл колагенів типу I та III у позаклітинному матриксі злоякісного ендометрію та їх роль у розвитку та прогресуванні новоутворення. Сучасні технології дозволяють робити ще більш летальні дослідження, так Y. Norimatsu et al. [278] досліджували стан клітинних ядер в ураженому новоутворенням ендометрії, довівши, що атипові ядерні зміни мають не менше значення в порівнянні з звичайними мікроскопічними дослідженнями.

За даними дослідників, при гіперплазії ендометрія вивчають відносну площину залоз, яка збільшується та складає не менш ніж 30%, при чому при збільшенні цього показника більше ніж на 50% свідчить про наявність атипічних змін ендометрія. В середньому, при неатиповій формі ГЕ середня площина залоз складає 33,7%, а при атиповій формі – 54,0%, периметр залоз в середньому складає 670 мкм при неатиповій формі ГЕ, та 770 мкм при атиповій, ширина клітинного ядра складала відповідно 0,46 мкм при неатиповій формі проти 0,51 мкм при атиповій. В той же час в доступній літературі нами не знайдені морфометричні особливості ендометрію при ГЕ, поєднаної з ХЕ. Нас зацікавила можливість застосування морфометрії щодо оцінки ефективності лікування, та оцінку результатів морфометричного дослідження при ГЕ в поєднанні з ХЕ.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях:

1. Hryhorenko, A., Abdullaiev, V., Slyvka, E., Dusyk, A. (2020). Clinico-patogenic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. *World medicine journal*, 1, 237-244.

2. Абдуллаєв, В.Е. Роль гістероскопії у гіперпроліферативних процесів асоційованих з хронічним ендометритом. «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р., С. 56-58.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наше дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова та хірургічного відділення медичного центру «Інномед – центр ендокхірургії».

Під нашим спостереженням знаходилось 161 жінка з гінекологічною патологією. З них 129 жінок з верифікованою гіперплазією ендометрія та поліпами ендометрія з яких 71, мали супутній діагноз хронічний ендометрит. У жінок не було ознак злоякісної патології, а відібрані вони були за наступними критеріями:

- гіперплазія ендометрія підтверджена морфологічним дослідженням;
- наявність хронічного ендометриту;
- репродуктивний вік.

Жінки були розподілені на наступні групи:

Основну групу (ОГ) склали 71 жінка з поєднанням гіперпластичних процесів та хронічного запального процесу ендометрія, яку також поділили на дві підгрупи: підгрупа 1 – 30 жінок з гіперплазією ендометрія та хронічним ендометритом, підгрупа 2 – 41 жінка з поліпами ендометрія з хронічним ендометритом. Групу порівняння (ГП) склали 58 жінок з ознаками гіперпластичних процесів в ендометрії без ознак хронічного запального процесу ендометрія, в ній ми виділили дві підгрупи: підгрупа 1 - 26 жінок з гіперплазією ендометрія без ознак хронічного ендометриту, підгрупу 2 – 32 жінки з поліпами ендометрія без ознак хронічного ендометриту. Групу контролю склали 32 жінки, які обстежувались в гінекологічному відділенні з скаргами на больовий синдром та метрорагії, яким була проведена діагностична гістероскопія, та не мали верифікованого діагнозу хронічний ендометрит, поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія.

У процесі проведеної роботи використовувалися наступні методи

дослідження:

1. Збір анамнестичних даних. Ми вважали за необхідне зосередити увагу на виявленні особливостей становлення менструальної і репродуктивної функцій, наявності та особливості перебігу перенесених захворювань - дитячих інфекцій, соматичних і гінекологічних захворювань. Важливим пунктом нашого дослідження стало уточнення схильності до злоякісних захворювань в сімейному анамнезі. Крім оцінки супутньої патології і наявності попередніх гінекологічних захворювань, ми вважали за необхідне вивчити характер і ефективність проведених раніше лікувальних і профілактичних заходів.

2. Гінекологічний огляд проводився шляхом бімануального дослідження.

3. Клініко-лабораторне обстеження за традиційною схемою включало:

3.1 антропометричні дослідження,

3.2 загальний аналіз крові за допомогою бінокулярного мікроскопу "Micromed";

3.3 загальний аналіз сечі;

3.4 біохімічний аналіз крові;

3.5 дослідження системи згортання крові (коагулограма);

3.6 бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження;

3.7 гормональні дослідження крові.

Обсяг мікробіологічних досліджень - оцінка мікробіоценозу піхви за даними мікроскопії мазка, пофарбованого за Грамом, культуральне дослідження вагінальних виділень; вивчення мікрофлори цервікального каналу і біоптату ендометрія в аеробних, мікроаерофільних і анаеробних умовах культивування. Виявлення гонореї і трихомоніазу проводилося при мікроскопії мазка за стандартними схемами. Для виявлення хламідій застосовувався метод прямої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл проти *Chlamidia trachomatis*.

Бактеріологічне дослідження проводилося за традиційною схемою: виділення досліджуваного матеріалу з цервікального каналу, виділення чистої культури та ідентифікація виділених культур мікроорганізмів.

Виявлення генома можливих збудників ХЕ проводилося з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Жінки були обстежені на виявлення специфічних ДНК фрагментів нормобіоти (*Lactobacillus* spp.), аеробної флори (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), анаеробної флори (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *Ureaplasma parvum*) і дріжджоподібних грибів. Матеріал з цервікального каналу брали стерильною бактеріологічною петлею і в пробірці доставляли в лабораторію, де піддавали обробці лізуючим буферним розчином. Досліджуваний зразок вносили в спеціальне реакційне буферне середовище. Отриману суміш перемішували і поміщали в термоциклер для ампліфікації. Візуалізація результатів ампліфікації проводили за допомогою методу горизонтального електрофорезу в агарному гелі. Результат оцінювали по фотографії, отриманої при опроміненні продуктів променями ультрафіолетового діапазону.

4. Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили всім пацієнткам на 5-8 день менструального циклу, при необхідності уточнення діагнозу хронічний ендометрит ще й на 21-24 день циклу. Для оцінки стану матки і органів малого таза всім пацієнткам виконували трансвагінальну ехографію органів малого таза апаратом «TOSHIBA Hario» (Японія), що працює в реальному масштабі часу, з транскавітальним датчиком. Під час УЗД вивчали стан і розміри матки (довжину, передньо-задній розмір, ширину), оцінювали структуру міометрія, наявність і (при наявності) характер міоматозних вузлів. Вивчення М-ехо дало можливість оцінити товщину ендометрія, його ехоморфологію, ехогенність. Показники стану яєчників були їх розміри, також оцінювали діаметр і число фолікулів.

Під час комплексного ультразвукового дослідження вважали за доцільне провести оцінку кольорового доплерівського картування (КДК) і

доплерівського аналізу з якісною і кількісною оцінкою кровотоку.

Доплерометрію проводили в базальних і спіральних артеріях.

Якісний аналіз проводили з використанням кольорового вікна, при цьому визначали локалізацію і особливості кровотоку в досліджуваній ділянці, кількість кольорових сигналів від судин і рівномірність перфузії.

Аналіз показників кривої швидкостей кровотоку проводили протягом як мінімум 2-х послідовних серцевих циклів, отримані дані усереднювались.

➤ Індeksi опору судинної стінки:

- пульсаційний індекс (PI): $PI = (PCC-MD) / TAMx$;
- індекс резистентності (IR): $IR = (PCC-MD) / PCC$;

5. Гістероскопія. З метою уточнення діагнозу ми проводили апаратну гістероскопію за допомогою жорсткого 7мм гістероскопа фірми «Karl Storz» (Німеччина) під внутрішньовенною анестезією після попереднього розширення цервікального каналу до 7,5 мм. При гістероскопії застосовували розчин сорбіту 27мг і маніту 5,4мг.

6. Морфологічне дослідження. Морфологічне дослідження слизової оболонки матки і цервікального каналу здійснювали з забарвленням препаратів гематоксилін-еозином. Частина біоптату використовували для гістологічного аналізу, а іншу частину - для виділення ДНК. Після попередньої фіксації шматочків тканини в 10% формаліні досліджуваний матеріал заливали в парафін. Зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксилін-еозином. Оцінку гіперплазії ендометрія проводили відповідно до класифікації експертів ВООЗ (1994): 1. гіперплазія ендометрія без атипії: проста і комплексна; 2. гіперплазія ендометрія з атипією: проста і комплексна.

7. Комп'ютерна морфометрія. Матеріал для дослідження отримано при діагностичному вишкрібанні або при дослідженні післяопераційного матеріалу. Виконувалися серійні (ступінчасті) зрізи з парафінових блоків, товщиною 2-4 мкм, зрізи фарбували за стандартною методикою гематоксиліном та еозином. Вибирали ділянку, що цікавить, яка відповідала наступним критеріям: у досліджуваній ділянці кількість залоз збільшено в порівнянні з нормальною

будовою ендометрія; наявність цитологічних відмінностей між досліджуваною ділянкою та оточуючими тканинами; розмір досліджуваного об'єкту більше 1 мм. Виключали з дослідження негіперпластичні ділянки, а також доброякісні стани, базальний, секреторний, регенеруючий ендометрій, поліпи. Вибрана для дослідження область відзначали маркером та потім проводили морфометричне дослідження за кожною ознакою в 5 полях зору наступним чином: поле зору при збільшенні мікроскопу 200 (об'єктив N PLAN 20x/0,40, окуляр HC PLANs 10x/22) фотографували. КМ виконували з використанням мікроскопу Leica DM 2500 с цифровою кольоровою камерою високої роздільної здатності Leica BAS 320, персонального комп'ютера, морфометричної програми ImaScore Color. З використанням програми виділялися всі залози за зовнішньому діаметру (по базальній мембрані) і ширину ядер епітелію.

8. Імуногістохімічне дослідження. Зрізи, призначені для імуногістохімічного дослідження, поміщали на адгезивні скельця Histobond Plus (виробник Marienfeld, Німеччина). Відновлення антигенності виконували в апараті DAKO PT Module у буфері TRS High pH (DAKO, Данія), тривалість відновлення при температурі 98°C – 40 хвилин. Після цього виконували забарвлення в апараті Dako-Autostainer (модель LV-1).

Використовували наступні первинні антитіла: до білка естроген-рецепторів альфа – моноклональні кролячі клону ER1, виробник DAKO (Данія), до білка прогестерон-рецепторів – моноклональні мишачі клону PgR 636, виробник DAKO (Данія), до білка CD138 – моноклональні мишачі клону MI15, виробник DAKO (Данія). Інкубація антитіл відбувалась 30 хвилин..

В якості детект-системи для антитіл ER, PR, CD138 використовували систему DAKO FLEX+ виробник DAKO (Данія). Для контрастування препаратів було використано гематоксилін Майєра, виробник Biognost.

Забарвлені зрізи заключали у покривне середовище Histofluid (виробник Marienfeld, Німеччина).

Для визначення ступеню експресії естроген- та прогестерон- рецепторів фрагменти ендометрія фіксували у 10% розчині нейтрального забуференого

формаліну. В серійних парафінових зрізах товщиною 4–5 мкм проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону з використанням первинних антитіл до естрогенів – Estrogen Receptor (SP1) і прогестерону – Progesteron Receptor (SP2) (Lab. Vision), а також системи візуалізації En Vision з діамінобензидином (ДАБ). Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Результат імуногістохімічних реакцій оцінювали таким чином: 0 – відсутність реакції, + – слабка реакція у невеликій кількості клітин епітелію і стромі; ++ – слабка або помірна реакція у великій кількості або виражена реакція менш як у чверті поля зору; +++ – виражена реакція більш як у чверті поля зору. Ступінь експресії естроген-рецепторів, прогестерон-рецепторів проводили за системою Allred згідно рекомендацій CAP (College of American Pathologist).

Для імуногістохімічного дослідження на онкомаркери ендометрія використовували непрямий стрептавідин-пероксидазний метод, заснований на виявленні експресії відповідного фактору за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл до антигену CD138. Для отримання необхідного фарбування зразка проводили депарафінізацію шматочків тканини, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивання в PBS-буфері, обробка скла в Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хв., повторне промивання буфером, нанесення реагенту Ultra V block, інкубацію протягом 5 хв., нанесення первинних антитіл. В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла виробництва Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (Великобританія): CD138 Ab-2 (Clone MI 15) – маркер плазматичних клітин.

Статистична обробка даних виконана на персональному комп'ютері за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel, і пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США).

Всі отримані кількісні анамнестические, клінічні, лабораторні та інструментальні дані оброблені методом варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення (M), середнє

квадратичне відхилення (σ), помилка середнього (m), медіана (Me), 95% довірчий інтервал, для якісних даних - частота (%).

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) визначали t-критерій Ст'юдента для 2-х незалежних вибірок.

З метою визначення статистичної достовірності різниці між середніми значеннями показників в контрольних та експериментальних групах ми використали t-критерій Ст'юдента. Ми обчислювали його за формулою:

$$t_{st} = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.1)$$

де M_1 і M_2 - значення порівнювальних середніх арифметичних; t_{st} - величина обчисленого емпіричного критерію, який необхідно порівнювати з критичним; m_1 і m_2 - відповідні величини статистичних помилок середніх арифметичних.

Необхідно враховувати ступінь свободи для виборок, яка визначається за формулою:

$$d = v = n_1 + n_2 - 2, \quad (2.2)$$

де n_1 і n_2 – обсяги порівнюваних вибірок.

Визначивши величину t-критерія Ст'юдента за допомогою програми Excel, ми визначили рівень статистичної значущості між середніми показниками ефективності діяльності в експериментальній та контрольній групах. Коефіцієнт кореляції для даної вибірки повинен перевищувати 0,632, а достовірність коефіцієнта кореляції повинна бути більше 1,71, тоді $p \leq 0,05$.

Для статистичної перевірки результатів проведеного лікування ми вважали за доцільне порівнювати результати в експериментальній групі до та після лікування за методом Z-критерію. Для цього ми високий рівень позначимо 3 балами; середній – 2 балами і низький – 1 балом. Тоді отримаємо:

$$\bar{x}'_{EG} = \frac{\sum x_i n'_i}{n}, \quad (2.3)$$

$$\text{а } \bar{x}''_{EG} = \frac{\sum x_i n''_i}{n} \quad (2.4)$$

Знайдемо різницю між середніми балами після експерименту і до (x_p), а потім доведемо що це не випадково, а є результатом впровадженної методики лікування. Skorистаємося Z-критерієм для порівняння двох генеральних середніх в ЕГ до та після корекції. Введемо нульову гіпотезу H_0 – «різниця середніх вибірових в ЕГ до і після експериментального лікування є випадковою, тобто

$$\bar{x}'_{EG} \geq \bar{x}''_{EG}$$

та альтернативну (протилежну) гіпотезу H_1 – «різниця між середніми значеннями в ЕГ до і після лікування не є випадковою, тобто

$$\bar{x}'_{EG} < \bar{x}''_{EG}.$$

значення критерію знайдемо за формулою

$$Z_{cn} = \frac{|\bar{x}''_{EG} - \bar{x}'_{EG}|}{\sqrt{\frac{S_{EG}'^2 + S_{EG}''^2}{n-1}}} \quad (2.5)$$

де $S_{EG}'^2$ - виправлена дисперсія в ЕГ до лікування; $S_{EG}''^2$ - виправлена дисперсія в ЕГ після експерименту, які знаходимо за формулами:

$$S_{EG}'^2 = \frac{n}{n-1} \left(\frac{\sum x_i^2 \cdot n_i}{n} - [\bar{x}'_{EG}]^2 \right) \quad (2.6)$$

$$S_{EG}''^2 = \frac{n}{n-1} \left(\frac{\sum x_i^2 \cdot n_i}{n} - [\bar{x}''_{EG}]^2 \right) \quad (2.7.)$$

За формулою знаходимо значення критерію Z: $Z_{ст}$

Критичне значення критерію знаходимо за формулою

$$\Phi(Z_{кр}) = \frac{1-2\alpha}{2} = \frac{1-2 \cdot 0,05}{2} = 0,45 \Rightarrow Z_{кр} = 2,32, \quad (2.8)$$

де $\Phi(x)$ – функція Лапласа, значення якої знаходимо за таблицями, а $\alpha = 0,05$ – рівень значущості.

Відповідно до цього оцінюємо, яку з гіпотез необхідно прийняти, а яку відхилити.

Для непараметрических даних застосовували коефіцієнт кутового перетворення ϕ Фішера для незв'язаних сукупностей.

Для аналізу даних в динаміці застосовували парний t-критерій Стьюдента для залежних вибірок.

Проводили також багатофакторний дисперсійний аналіз, заснований на порівнянні внутрішньогрупових і міжгрупових дисперсій при 95%-му рівні значущості ($P < 0,05$). Статистично значущими вважалися відмінності при $P < 0,05$ (95% -й рівень значимості) і при $P < 0,01$ (99% -й рівень значимості).

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях

1. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2021). Особливості інструментальних методів дослідження при поєднанні гіперплазії ендометрія з хронічним ендометритом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 623-627.

2. Абдуллаєв, В.Е. Роль гістероскопії у гіперпроліферативних процесів асоційованих з хронічним ендометритом. «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р., С. 56-58.

3. Абдуллаєв, В.Е. Порівняння результатів патоморфологічного та імуногістохімічного методів дослідження ендометрію з методами діагностики біоценозу нижніх відділів статевого тракту у пацієток з гіперпроліферативними процесами ендометрію та хронічним ендометритом. «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р., С. 101-103.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЖІНОК З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

3.1 Клінічна характеристика обстежених жінок

У зв'язку з поставленими завданнями дослідження, нами проведено аналіз результатів обстеження 161 жінки, з яких група порівняння (58 жінок) мали верифіковані діагнози гіперпластичних процесів ендометрія (гіперплазія ендометрія (26 жінок) та поліп ендометрія (32 жінки)), а основна група (71 жінка) – респондентки, в яких були встановлені морфологічно верифіковані гіперпластичні процеси в поєднанні з хронічним ендометритом (40 випадок поєднання поліпів ендометрія з ХЕ та 31 випадок поєднання гіперплазії ендометрія з ХЕ), зареєстрованих за 3-річний період з 2018 по 2020 рр. Групу контролю склали 32 жінки без ознак гіперпластичних процесів та хронічного ендометриту.

Для виявлення клініко-анамнестичних і діагностичних особливостей гіперплазії ендометрія у обстежених пацієнток нами проведено детальний порівняльний аналіз показників в сформованих групах.

Показання для госпіталізації відображені на табл. 3.1, рис. 3.1.

Показаннями для госпіталізації були: мено-, метрорагії - 22 (17,1%), ознаки гіперплазії за даними УЗД - 36 (27,9%), міома і / або аденоміоз - 24 (18,6%), безпліддя 1 і 2 - 39 (30,2%), больовий синдром - 8 (6,2%).

Основними показаннями для госпіталізації жінок (по групах) можна віднести такі: в групі порівняння (ГЕ) мено-, метрорагії - 13 (22,4%), виявлення ознак гіперплазії за результатами УЗД - 10 (17,3%), міома і / або аденоміоз - 13 (22,4%), безпліддя 1 і 2 - 16 (27,6%), больовий синдром - 6 (10,3%); у основній групі: мено-, метрорагії - 9 (12,7%), виявлення ознак гіперплазії за результатами УЗД - 26 (43,5%), міома і / або аденоміоз - 13 (21,0%), безпліддя 1 і 2 - 5 (8,1%),

больовий синдром - 2 (3,2%).

Таблиця 3.1

Показання для госпіталізації пацієнток досліджуваних груп

Показники	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Аномальні маткові кровотечі	13	22,4	9	12,7	1,45	22	17,1
ГЕ за УЗД	10	17,3	26	36,6	2,49**	36	27,9
Безпліддя 1 і 2	16	27,6	23	32,4	0,59	39	30,2
Больовий синдром	6	10,3	2	2,8	1,79*	8	6,2
Міома і/або аденоміоз	13	22,4	11	15,5	1,00	24	18,6

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

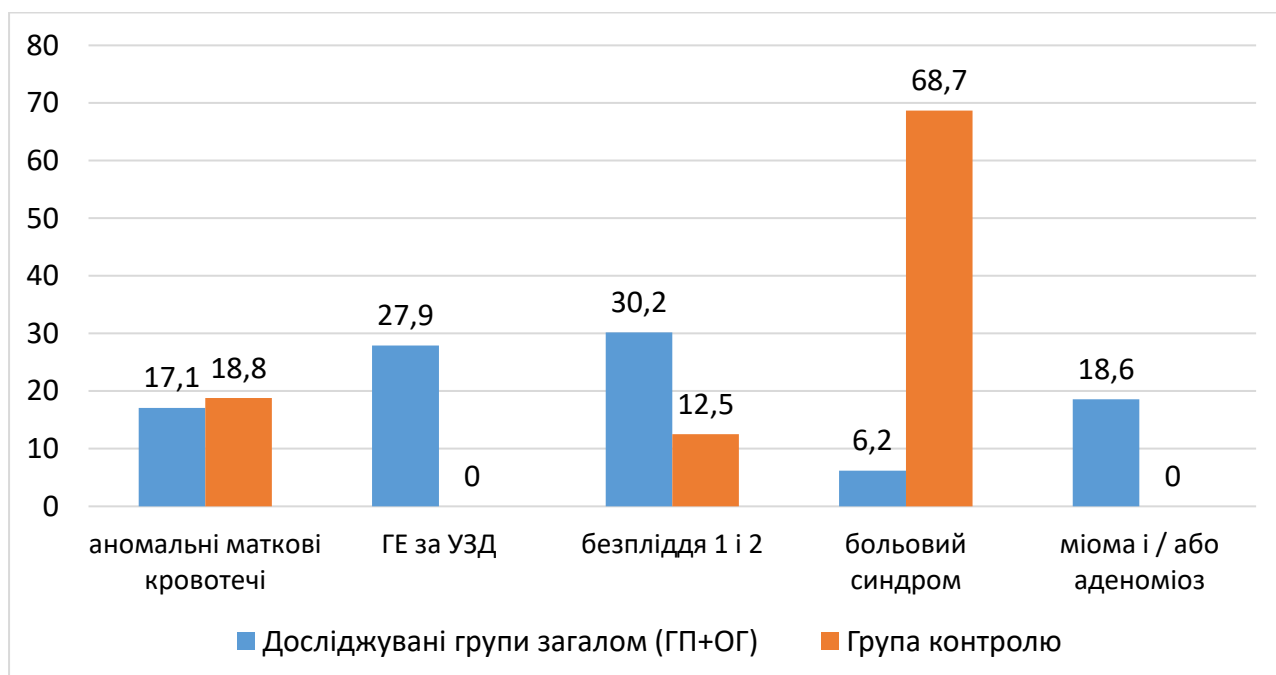


Рис. 3.1. Показання для госпіталізації пацієнток досліджуваних груп.

Ми відмічаємо статистично вірогідну різницю показників госпіталізації між респондентками досліджуваних груп за больовим синдромом та госпіталізацією за результатами УЗД.

Найчастіше жінок госпіталізували з приводу безпліддя 39 (30,2%), з них 59% мали ХЕ. За даними додаткових методів дослідження (УЗД та інш.) було госпіталізовано 60 жінок (46,5%), з яких майже 60% мали головною причиною госпіталізації ознаки гіперпластичного процесу. З клінічними проявами (больовий синдром або мено- метрорагії) було госпіталізовано 30 жінок (23,3%), при чому прояви больового синдрому стали головною причиною госпіталізації всього у 8 випадках (6,2%).

В той же час в групі контролю головним симптомом, що призвів до госпіталізації був больовий у 22 жінок (68,7%), що було статистично достовірно більше ніж показник у жінок досліджуваних груп – 6,2% ($p < 0,01$). За іншими показниками крім метрорагії показники у групи контролю також вірогідно відрізняються від показників жінок досліджуваних груп ($p < 0,01$).

Слід зазначити, що у частини пацієнок мало місце поєднання двох і більше показань для госпіталізації, ми обирали ведучий показник у обстежених пацієнок.

ГЕ можливо в будь-якому віці, але їх частота значно зростає до періоду перименопаузи. ХЕ нерідко зустрічаються у жінок молодого віку, які є найбільш активною частиною жіночого населення. Тому, ми вважали за необхідне порівняти вікові показники респонденток досліджуваних груп (табл. 3.2).

Вік обстежених жінок коливався в межах від 21 до 53 років і в середньому склав $38,4 \pm 7,3$ років. Максимальна частота респонденток припадає на вік 30-39 років (43,4%), при чому максимальна вікова категорія в групі порівняння з ГЕ складала 40-49 років (53,4%) проти 26,7% в основній групі з поєднанням ГЕ з ХЕ, $p < 0,01$. В основній групі (ГЕ з ХЕ) максимальна кількість респонденток була в віковій категорії 30-39 років (53,6% проти 31,1% в групі порівняння (ГЕ), $p < 0,01$).

Таким чином, пацієнтки з ГЕ на тлі ХЕ характеризуються більш раннім

появою гіперпластичних змін слизової оболонки матки (на 5-10 років раніше) в порівнянні з пацієнтками з ГЕ без ХЕ.

Таблиця 3.2

Розподіл респонденток досліджуваних груп за віком

Вік	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера φ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
20-29	6	10,3	11	15,5	0,88	17	13,2
30-39	18	31,1	38	53,6	2,60**	56	43,4
40-49	31	53,4	19	26,7	3,12**	50	38,7
50 і більше	3	5,2	3	4,2	0,27	6	4,7
В середньому	40,7±7,4		36,5±6,8			38,4±7,3	

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

За нашими даними, розподіл за віком жінок досліджуваних груп і групи контролю є однорідним (рис. 3.2).

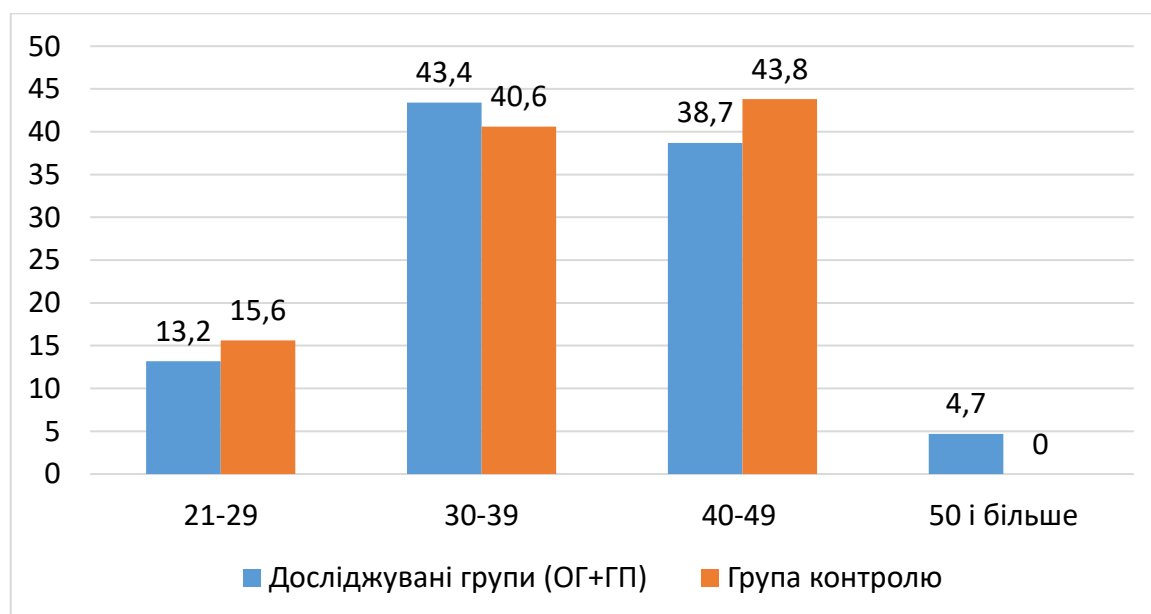


Рис. 3.2. Розподіл за віком жінок досліджуваних груп.

Так, середній вік в жінок групи контролю складав $36,8 \pm 6,7$ років, а в жінок основної та групи порівняння загалом $38,4 \pm 7,3$ ($p > 0,05$). Статистично вірогідної різниці в цих даних ми не знаходимо. В розподілі за віковими категоріями також статистично вірогідної різниці не виявлено.

Хронічний ендометрит, більш ніж у половини респонденток (53,6%) мав місце в молодому віці 30-39 років після перенесеного гострого запального процесу геніталій або внутрішньоматкового втручання (аборт, ручного відділення плаценти і виділення посліду). Відзначено, що динаміка частоти ГЕ має зсув до старших вікових груп. ГЕ зустрічається більш ніж у половини випадків в інтервалі 40-49 років (53,4%).

Дослідження клінічних симптомів в групах № 1 та № 2 представлені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Основні клінічні симптоми у жінок досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Фішера ϕ		
	n	%	n	%	n	%	ГП-ОП	ГП-ГК	ОГ-ГК
Менорагія	38	65,5	44	62,0	5	15,6	0,41	4,877**	4,702**
Метрорагія	6	10,3	22	31,0	2	6,2	2,98**	0,682	3,183**
Дисменорея	11	19,0	32	45,1	2	6,2	3,22**	1,811*	4,553**
Больовий синдром	3	5,2	25	35,2	22	68,8	4,58**	6,794**	3,222**
Астенічний синдром	32	55,2	47	66,2	6	18,8	1,28	3,533**	4,714**

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Нижчеописані симптоми були характерні як для хворих з ГЕ, так і для жінок які мали поєднання ГЕ і ХЕ. Найбільш часто констатовано скарги на

менорагію і астенічний синдром, причому достовірної відмінності між групами за цими симптомами не виявлено. В той же час аналіз клінічної симптоматики дозволив виявити, що інші симптоми частіше мали місце у жінок, у яких ГЕ в поєднанні з ХЕ. Так, больовий синдром (35,2% проти 5,2%, $p < 0,01$), метрорагія (31,0% проти 10,3%, $p < 0,01$), дисменорея (45,1% проти 19,0%, $p < 0,01$) достовірно частіше зазначалися в основній групі респонденток з поєднанням гіперпластичних процесів з хронічним ендометритом проти групи порівняння – жінок з виключно гіперпластичними процесами. В той же час, в групі контролю основним симптомом був больовий, що спостерігався у 68,8% респонденток, що було достовірно більше ніж у жінок групи порівняння (5,2%) та основної групи (35,2%), $p < 0,01$. За майже всіма іншими симптомами ми відмічаємо вірогідну перевагу показників досліджуваних груп над групою контролю.

З метою уточнення ролі анамнестичних факторів у розвитку гіперплазії ендометрія у пацієнток ми проаналізували характер і особливості менструальної і репродуктивної функцій. Крім того, нами вивчені наявність у хворих в минулому загальносоматичних і гінекологічних захворювань, а також особливості та характер їх перебігу в даний час.

Дані щодо перенесених в дитинстві захворювань наведені в табл. 3.4.

При вивченні анамнестичних даних щодо соматичного статусу у обстежених пацієнток, проведено аналіз частоти захворювань, перенесених респондентками в дитинстві, ми відзначили досить високий рівень інфекційних захворювань (грип 93,8%; краснуха 74,4%; ГРВІ 2 раз в рік і більше 54,3%, ГРВІ 1 раз на рік 45,0%, дещо менше вітряна віспа 24,8% та епідемічний паротит 17,1%), що свідчить про високий інфекційний індекс у даної категорії пацієнток. Статистично значущих відмінностей між обома групами (основної та порівняння) в частоті окремих дитячих інфекцій нами не виявлено.

Порівняння інфекційного анамнезу у жінок досліджуваних груп та групи контролю наведено на рис. 3.3.

Структура дитячої захворюваності жінок досліджуваних груп

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера φ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Грип	54	93,1	67	94,4	0,30	121	93,8
ГРВІ 1 раз на рік	27	46,6	31	43,7	0,33	58	45,0
ГРВІ 2 та більше разів на рік	31	53,4	39	54,9	0,17	70	54,3
Епідемічний паротит	8	13,8	14	19,7	0,90	22	17,1
Краснуха	41	70,7	55	77,5	0,88	96	74,4
Скарлатина	1	1,7	2	2,8	0,42	3	2,3
Вітряна віспа	17	29,3	15	21,1	1,07	32	24,8

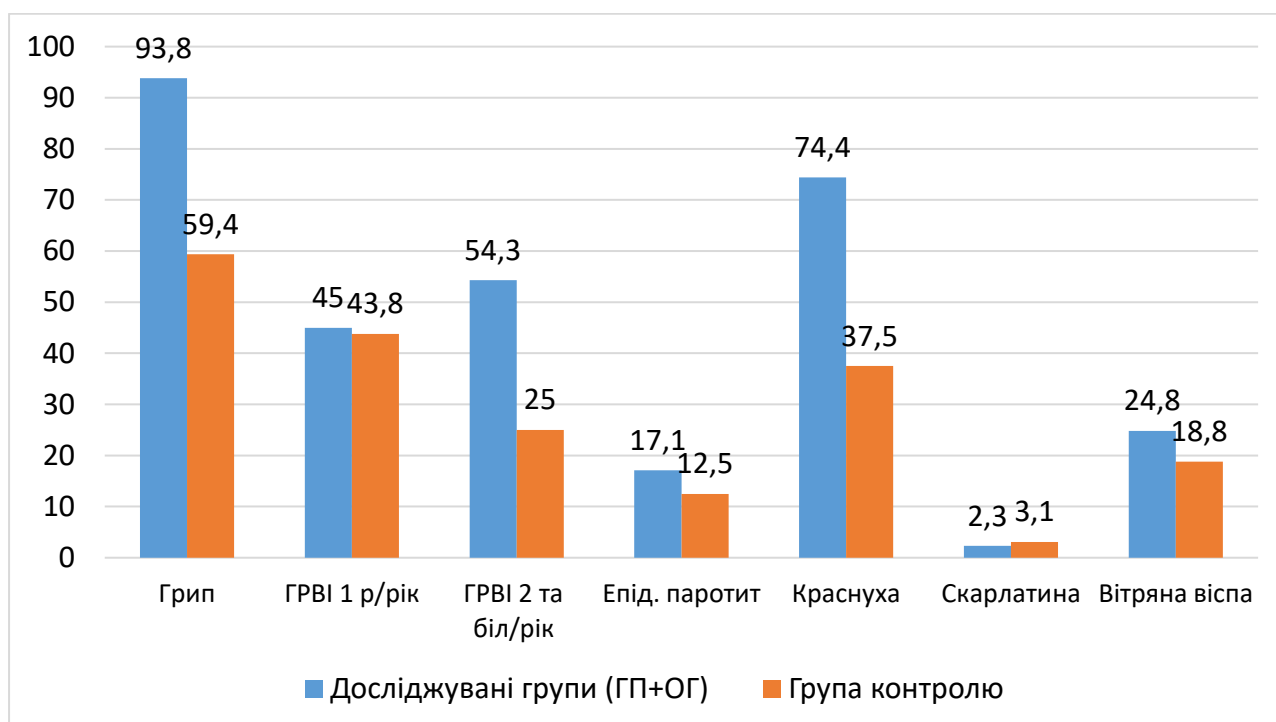


Рис. 3.3. Частота захворюваності дитячими інфекційними захворюваннями у жінок досліджуваних груп і групи контролю.

За нашими даними, інфекційний індекс у жінок досліджуваних груп (основної та порівняння) значно вищий, ніж у жінок групи контролю. Так, жінки досліджуваних груп статистично вірогідно переважають респонденток групи контролю за рівнем захворюваності на грип (93,8% проти 59,4% відповідно, $p < 0,01$); краснуху (74,4% проти 37,5% відповідно).

Що стосується захворюваності ГРВІ, то при майже однаковому рівні захворюваності ГРВІ 1 раз на рік (45,0% проти 43,8% відповідно, $p > 0,05$), ми спостерігаємо статистично вірогідну перевагу показника захворюваності ГРВІ 2 та більше разів на рік в жінок досліджуваних груп (54,3% проти 25,0% відповідно, $p < 0,01$). Отже, у жінок обох досліджуваних груп високий інфекційний індекс, статистично більший ніж у жінок групи контролю.

Проведено аналіз спадковості пацієнток з приводу онкологічних захворювань, який виявив лише поодинокі випадки раку тіла матки, яєчників та молочної залози, що говорить про необтяжений спадковий анамнез з онкозахворювань.

При анамнезі менструальної функції, визначено, що середній вік менархе склав в групі порівняння (жінок з ГЕ) склав $13,8 \pm 1,6$ років, у основній групі (жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ) склав $13,1 \pm 1,5$ років, в групі контролю $13,3 \pm 1,9$ років. Звертає на себе увагу дещо більш пізній вік настання менархе у пацієнток з гіперплазіями без ознак ХЕ, але ці дані достовірно не розрізнялися між собою.

Дані щодо аналізу менструального циклу у жінок досліджуваних груп наведені в таблиці 3.5.

Більшість обстежених жінок відзначали регулярний менструальний цикл (81,4%), нерегулярний лише у 18,6%. Середня тривалість менструацій склала 5 - 6 днів, варіюючи від 2 до 9 днів. Загальна тривалість менструації 2-4 дня виявлена у 22 (17,1%) пацієнток, 5-7 днів - у 96 пацієнток (74,4%), більше 7 днів - у 11 пацієнток (8,5%). З загального числа жінок досліджуваних груп нормальну інтенсивність кров'яних виділень відмічали лише 44,2% жінок, а 6,2% скаржились на мізерні кров'яні виділення, в той же час 49,6% жінок вказували

на рясні кров'яні виділення. Метрорагія мала місце у 21,7% а дисменорея у 33,3% жінок досліджуваних груп.

Таблиця 3.5

Характер менструального циклу у респонденток досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Група основна (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Регулярний ритм	46	79,3	59	83,1	0,55	105	81,4
Нерегулярний ритм	12	20,7	12	16,9	0,55	24	18,6
Тривалість 2-4 дня	6	10,3	16	22,5	1,89*	22	17,1
Тривалість 5-7 днів	49	84,5	47	66,2	2,44**	96	74,4
Тривалість більше 7 днів	3	5,2	8	11,3	1,27	11	8,5
Інтенсивність мізерна	3	5,2	5	7,0	0,43	8	6,2
Інтенсивність помірна	31	53,4	26	36,6	1,92*	57	44,2
Інтенсивність рясна	24	41,4	40	56,4	1,7*	64	49,6
Метрорагія	6	10,3	22	31,0	2,98**	28	21,7
Дисменорея	11	19,0	32	45,1	3,22**	43	33,3

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Звертає на себе увагу певні відмінності в стані менструального циклу у жінок досліджуваних груп, так, у жінок групи порівняння (ГЕ) порівняно з жінками основної групи (поєднання ГЕ та ХЕ) достовірно переважає середня тривалість менструації (5-7 днів) – 84,5% проти 66,2% ($p < 0,01$) відповідно та помірна інтенсивність менструацій (53,4% проти 36,6%, $p < 0,05$ відповідно). В

той же час в основній групі жінок достовірно переважають короткотривалі менструації (2-4 дні) – 22,5% проти 10,3% ($p<0,05$) відповідно; рясна інтенсивність менструацій (56,4% проти 41,4%, $p<0,05$ відповідно); метрорагії (31,0% проти 10,3%, $p<0,01$ відповідно) та дисменорея (45,1% проти 19,0%, $p<0,01$ відповідно).

Ми вважали за доцільним порівняти характер менструацій у жінок досліджуваних груп та групи контролю (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Характер менструального циклу у респонденток досліджуваних груп та групи контролю

Симптом	Загалом (ГП+ОГ) (n=129)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Фішера ϕ
	n	%	n	%	
Регулярний ритм	105	81,4	31	96,9	3,04**
Нерегулярний ритм	24	18,6	1	3,1	3,04**
Тривалість 2-4 дня	22	17,1	2	6,3	1,95*
Тривалість 5-7 днів	96	74,4	29	90,6	2,47**
Тривалість більше 7 днів	11	8,5	1	3,1	1,34
Інтенсивність мізерна	8	6,2	2	6,3	0,02
Інтенсивність помірна	57	44,2	27	84,3	4,93**
Інтенсивність рясна	64	49,6	3	9,4	5,31**
Метрорагія	28	21,7	3	9,4	1,95*
Дисменорея	43	33,3	1	3,1	4,95**

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

За нашими даними, ми відмічаємо вагому, статистично достовірну перевагу респонденток групи контролю в регулярних (96,9% проти 81,4%, $p<0,01$), середньої тривалості 5-7 днів (90,6% проти 74,4%, $p<0,01$) та помірної

інтенсивності (84,3% проти 44,2%, $p < 0,01$) менструацій. В інших показниках перевагу мали жінки досліджуваних (основної та порівняння) груп. Так, достовірно більше у них були показники нерегулярних (18,6% проти 3,1% в групі контролю, $p < 0,01$), короткої тривалості 2-4 дня (17,1% проти 6,3%, $p < 0,05$ відповідно), рясної інтенсивності (49,6% проти 9,4%, $p < 0,01$ відповідно) менструацій. Також переважали показники метрорагій (21,7% проти 9,4%, $p < 0,05$ відповідно) та дисменореї (33,3% проти 3,1%, $p < 0,01$ відповідно).

Отже, саме ХЕ і ГЕ в цих випадках викликали порушення нормальної циклічної десквамації ендометрія з розвитком кровотечі. При чому ХЕ викликав достовірне

збільшення інтенсивності менструацій та показників метрорагій та дисменореї.

Результати репродуктивного анамнезу жінок досліджуваних груп наведені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Репродуктивний анамнез респонденток досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Невиношування	1	1,7	1	1,4	0,14	2	1,6
Безпліддя	13	22,4	26	36,6	1,77*	37	28,7
1 пологи	27	46,6	21	29,6	1,99*	43	33,3
2 пологів	13	22,4	23	32,4	1,27	44	34,1
Три та більше пологів	2	3,4	1	1,4	0,76	3	2,3
Пологів загалом	42	72,4	45	63,4	1,09	87	70,7
Ускладнення після пологів	2	3,4	9	12,7	2,02*	11	8,5

Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
1 аборт	12	20,7	14	19,7	0,14	26	20,2
2 аборта	7	12,1	4	5,6	1,31	11	8,5
3 та більше абортів	3	5,2	4	5,6	0,10	7	5,4
Загалом абортів	22	37,9	22	31,0	0,82	44	34,1
Ускладнення після абортів	1	1,7	6	8,5	1,87*	7	5,4

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

За нашими даними у 28,7% жінок досліджуваних груп спостерігається безпліддя, пологи відзначали 67,4% пацієток, з них повторні пологи – 38,0%; штучні аборти - 34,1%, з них повторні переривання вагітності - 13,9% жінок; невиношування -1,6%; безпліддя – 28,7%; ускладнення після пологів 8,5% і абортів 5,4% випадків.

Порівнюючи дані в досліджуваних групах, нашу увагу привертає статистично вагома перевага в основній групі з поєднанням ГЕ з ХЕ безпліддя (36,6% проти 22,4% в групі з ГЕ, $p < 0,05$), а також ускладнень після пологів (12,7% проти 3,4%, $p < 0,05$ відповідно) та після абортів (8,5% проти 1,7%, $p < 0,05$ відповідно).

Результати порівняння репродуктивного анамнезу у жінок досліджуваних (основної та порівняння) з групою контролю наведені на рис. 3.4.

Нами встановлено, що у пацієток досліджуваних груп (основної та порівняння) статистично достовірно більше рівень безпліддя (28,7% проти 15,6% у контролю, $p < 0,05$), та загальна кількість абортів (34,1% проти 13,9% відповідно, $p < 0,05$). В той же час у групі контролю достовірно більше показник загальної кількості пологів (84,4% проти 70,7% в досліджуваних групах, $p < 0,05$). Рівні ускладнень після пологів та абортів вищі в досліджуваних групах, та ця тенденція не підтверджується статистичними розрахунками.

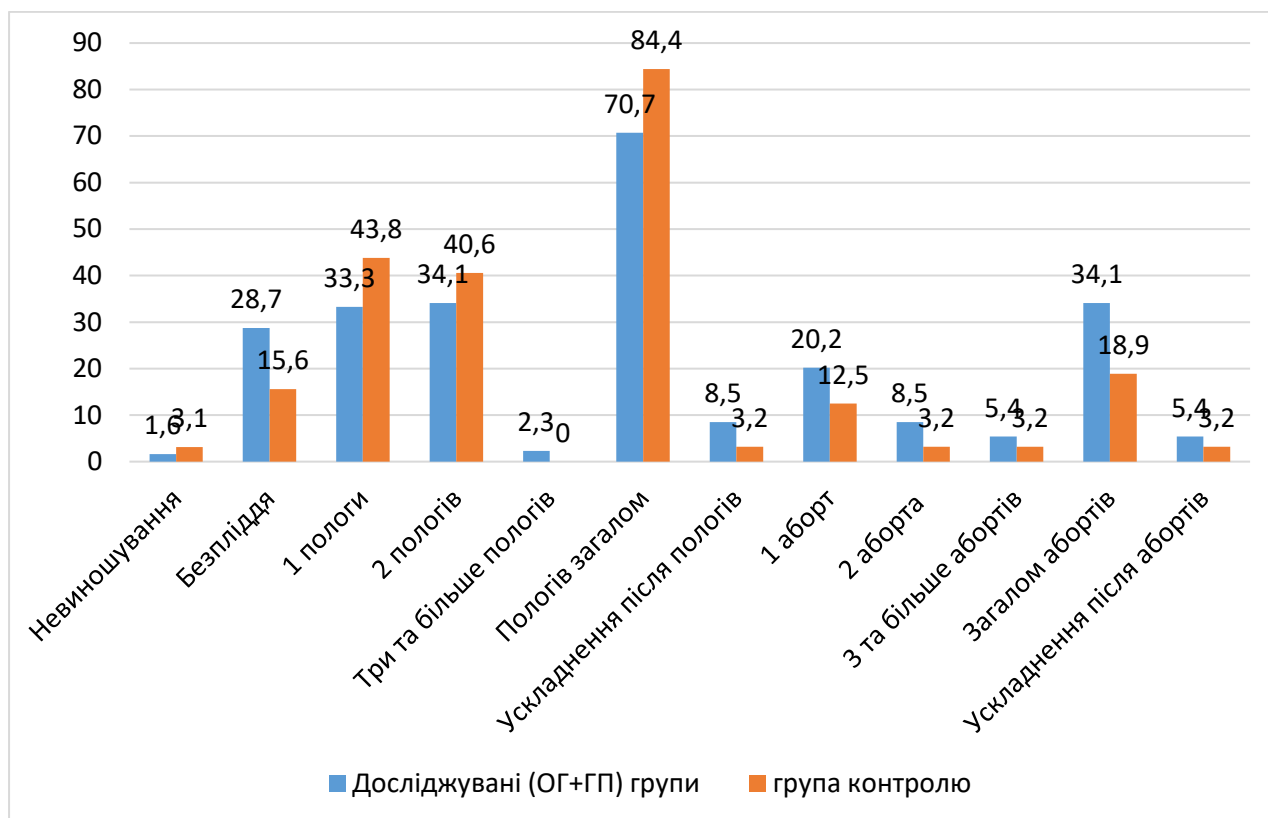


Рис. 3.4. Репродуктивний анамнез респонденток досліджуваних груп.

Важливу роль у розвитку ХЕ має наявність ВМС. Вивчення даних анамнезу пацієнок про використання різних методів контрацепції показало, що 61,2% жінок в обох досліджуваних групах раніше оберігалися від настання вагітності (табл. 3.8, рис. 3.5). В той же час статистично достовірної різниці в методах контрацепції у респонденток досліджуваних груп не відмічалось окрім використання ВМС.

За нашими даними, ВМС частіше використовувався як метод контрацепції в основній групі (поєднання ГЕ з ХЕ) - 16,9% проти 3,4% в групі порівняння (ГЕ), $p < 0,01$. На сьогоднішній день використання ВМС виправдано тільки після реалізації жінкою репродуктивної функції або з лікувальною метою.

За нашими даними, переважна кількість жінок групи контролю використовувала контрацепцію (93,7%), при чому спостерігалась статистично достовірна перевагу в усіх методах контрацепції окрім використання ВМС.

На першому місці у групи контролю був бар'єрний метод (40,7% проти 27,5% в жінок досліджуваних груп, $p < 0,01$), на другому – фізіологічний (31,3%

проти 17,7%, $p < 0,01$ відповідно), на третьому – гормональний (22,1% проти 10,1%, $p < 0,05$ відповідно).

Таблиця 3.8

Методи контрацепції у респонденток досліджуваних груп

Метод контрацепції	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Не використовували	21	36,2	29	40,8	0,53	50	38,8
Бар'єрний	15	25,9	14	19,7	0,84	29	22,5
Фізіологічний	12	20,7	11	15,5	0,76	23	17,7
Гормональний	8	13,8	5	7,0	1,28	13	10,1
ВМС	2	3,4	12	16,9	2,69**	14	10,9

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

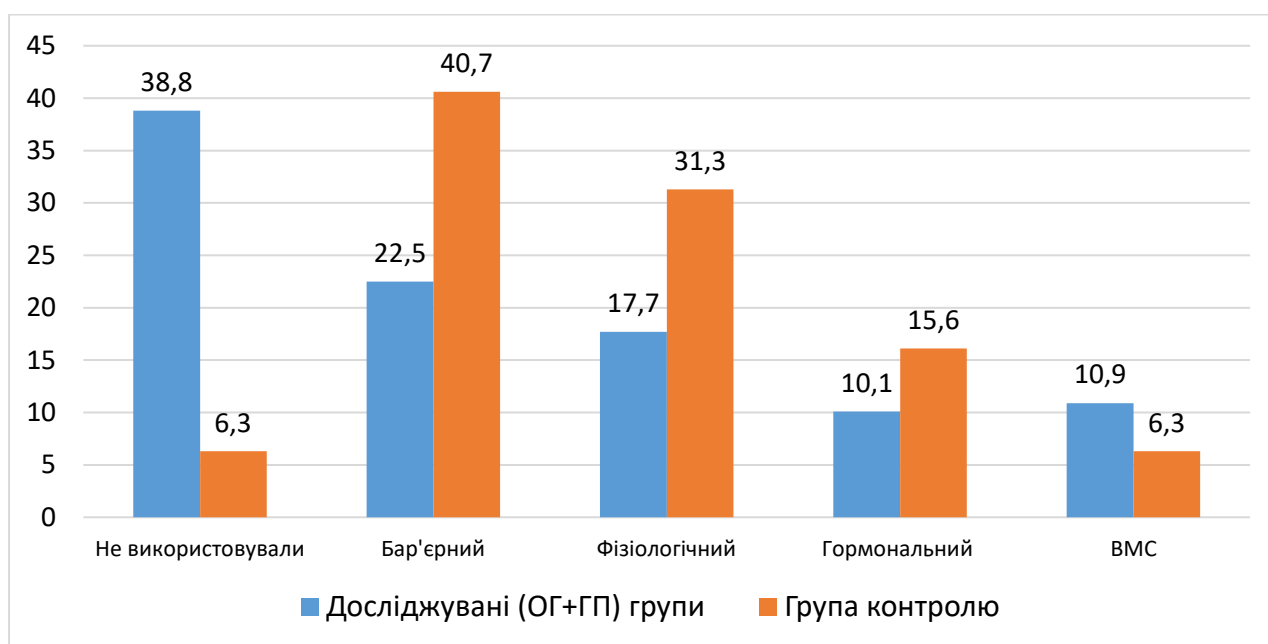


Рис. 3.5. Методи контрацепції у жінок досліджуваних груп (основна та порівняння).

Анамнез супутніх екстрагенітальних захворювань у обстежуваних жінок виявив наступні особливості (табл. 3.9 і рис. 3.6).

Таблиця 3.9

Загальний стан екстрагенітальних захворювань у респонденток досліджуваних груп

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера φ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Відсутні	39	67,2	58	81,7	1,90*	97	75,2
1 захворювання	9	15,5	12	16,9	0,21	21	16,3
Поєднання декількох захворювань	10	17,3	1	1,4	3,51**	11	8,5

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

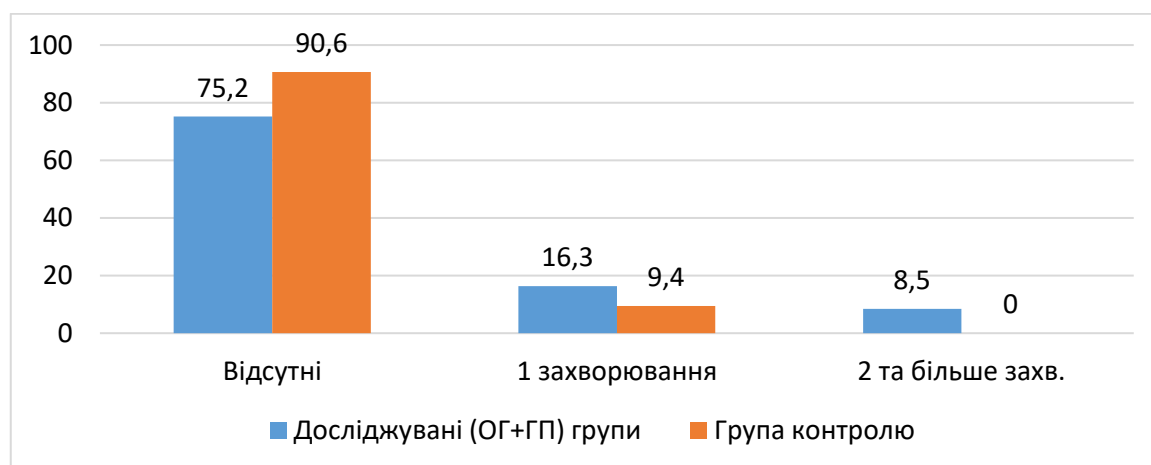


Рис 3.6. Загальний стан екстрагенітальних захворювань у жінок досліджуваних груп.

За нашими даними, 75,2% досліджуваних жінок не мали екстрагенітальної патології, 16,3% мали поодинокі екстрагенітальні захворювання в анамнезі, а

8,5% - поєднання декількох екстрагенітальних захворювань. Привертає увагу те, що в групі порівняння (жінок з ГЕ) статистично достовірно переважають поєднання декількох захворювань (17,3% проти 1,4% в основній групі, $p < 0,01$).

У жінок контрольної групи достовірно переважає кількість респонденток з відсутністю екстрагенітальної патології (90,6% проти 75,2% у жінок обох досліджуваних груп, $p < 0,05$), та звертає на себе увагу достовірно менша кількість жінок з поєднанням декількох захворювань (0% проти 8,5%, $p < 0,01$ відповідно) та не підтверджена статистично тенденція до зменшення кількості жінок з однією патологією (9,4% проти 16,3%, відповідно, $p > 0,05$).

Структура екстрагенітальної патології знайшла своє відображення в табл. 3.10 та на рис. 3.7.

Таблиця 3.10

Загальна структура екстрагенітальних захворювань у жінок досліджуваних груп

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Серцево-судинні захворювання	14	24,1	5	7,0	2,77**	19	14,7
Цукровий діабет	1	1,7	1	1,4	0,14	2	1,6
Захворювання нирок та сечовид. системи	1	1,7	0	0	1,48	1	0,8
Захворювання ШКТ	7	12,1	1	1,4	2,67**	8	6,2
Захворювання щитовидної залози	7	12,1	5	7,0	0,99	12	9,3
Ожиріння	5	8,6	4	5,6	0,66	9	7,0

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

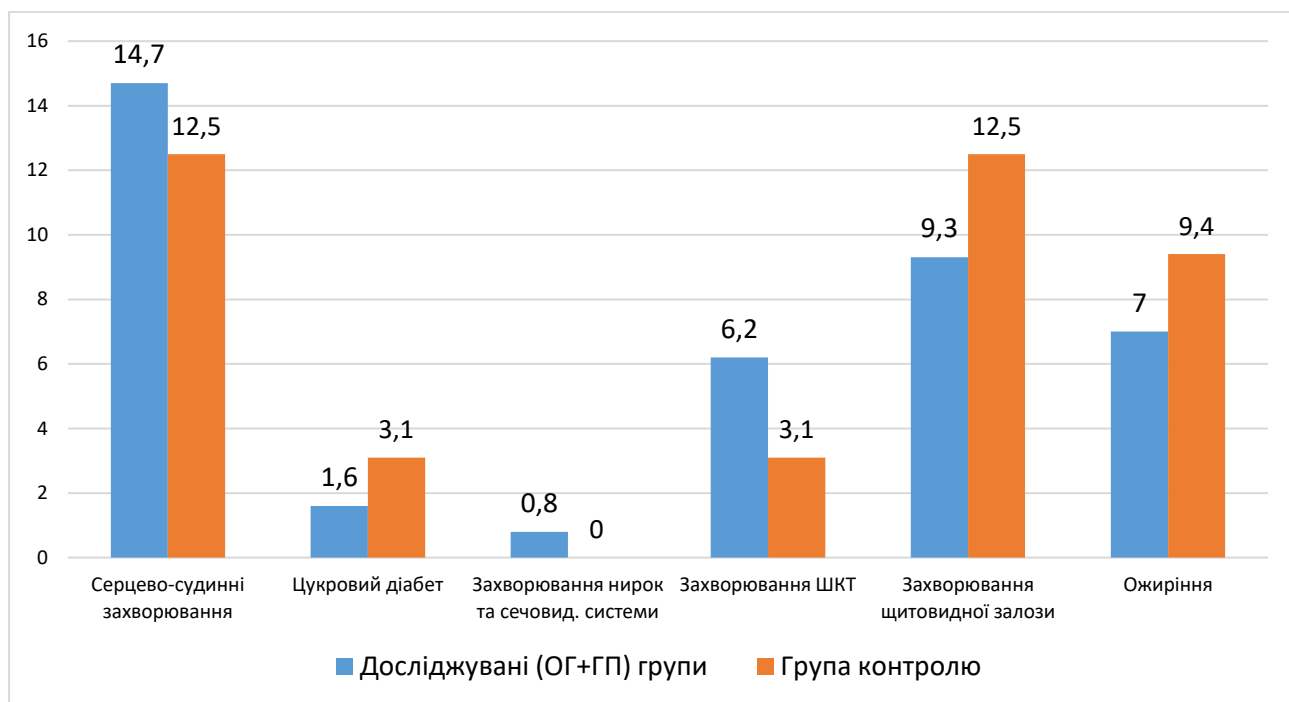


Рис. 3.7. Загальна структура екстрагенітальних захворювань у жінок досліджуваних груп.

У жінок досліджуваних груп (основної та порівняння) найчастіше зустрічаються серцево-судинні захворювання, в тому числі гіпертонічна хвороба (14,7%), захворювання щитовидної залози (9,3%), ожиріння (7,0%) та захворювання ШКТ (6,2%).

Розглядаючи структуру екстрагенітальної захворюваності за групами, необхідно звернути увагу на статистично достовірну перевагу в групі порівняння (ГЕ) серцево-судинних захворювань (24,1% проти 7,0% в основній групі з поєднанням ГЕ та ХЕ, $p < 0,01$) та захворювань шлунково-кишкового тракту (12,1% проти 1,4%, $p < 0,01$ відповідно).

Порівнюючи групи основну і порівняння з контролем ми не знайшли статистично достовірної різниці в отриманих даних.

Ми також провели детальний аналіз частоти гінекологічних захворювань в анамнезі у досліджуваних хворих (табл. 3.11 та рис. 3.8).

За результатами нашого дослідження 95,3% жінок мали в анамнезі гінекологічні захворювання, з них більш ніж третина (35,7%) мали поєднання

декількох захворювань. Звертає на себе увагу те, що в основній групі жінок (ГЕ + ХЕ) відмічається вірогідна перевага поєднання декількох гінекологічних захворювань в анамнезі (43,7% проти 25,9 % в групі порівняння (ГЕ), $p < 0,01$).

Таблиця 3.11

Загальний стан гінекологічних захворювань у респонденток досліджуваних груп

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Відсутні	4	6,9	2	2,8	1,1	6	4,7
1 захворювання	39	67,2	38	53,5	1,59	77	59,7
Поєднання декількох захворювань	15	25,9	31	43,7	2,13*	46	35,6

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

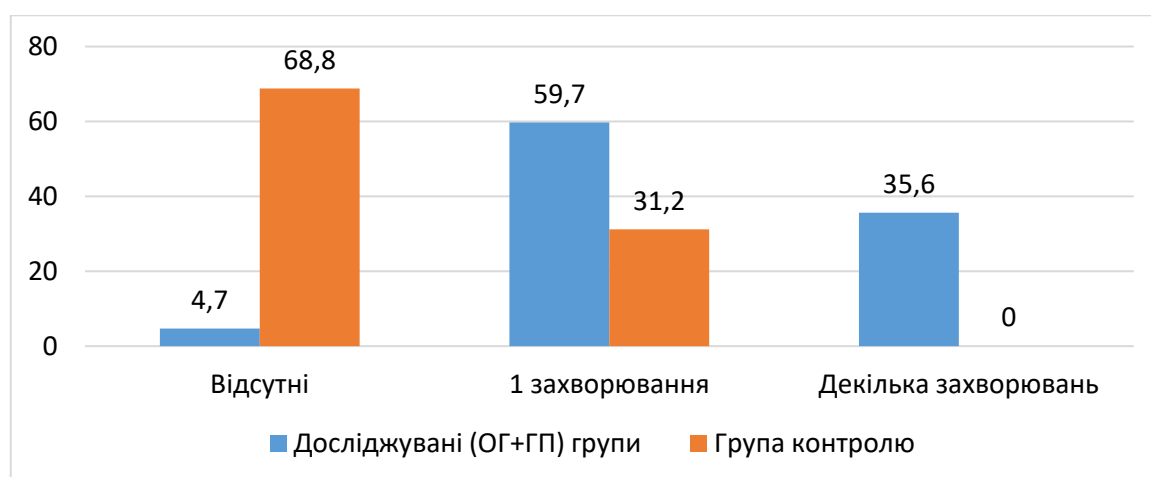


Рис. 3.8. Загальний стан гінекологічних захворювань в анамнезі жінок досліджуваних груп та групи контролю.

За нашими даними в групі контролю статистично достовірно переважає кількість жінок без гінекологічних захворювань в анамнезі (68,8% проти 4,7% в

досліджуваних групах (основній та порівняння), $p < 0,01$). Також звертає на себе увагу достовірно менші показники наявності одного захворювання в анамнезі (3,2% проти 59,7%, відповідно, $p < 0,01$) та декількох захворювань (0% проти 35,6%, відповідно, $p < 0,01$).

При обстеженні пацієток в стаціонарі була виявлена супутня гінекологічна патологія (табл. 3.12 та рис. 3.9).

Таблиця 3.12

Загальна структура супутніх гінекологічних захворювань у жінок досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Синдром полікістозних яєчників	0	0	1	1,4	1,34	1	0,8
Кіста та пухлини яєчників	1	1,7	1	1,4	0,14	2	1,6
Міома матки	7	12,1	13	18,3	0,98	20	15,5
Аденоміоз	7	12,1	9	12,7	0,10	16	12,4
Міома матки та аденоміоз	1	1,7	1	1,4	0,14	2	1,6
Хронічний сальпінгофорит	3	5,2	34	47,9	6,04**	37	28,7
Хронічний цервіцит	5	8,6	25	35,2	3,81**	30	23,3
Доброякісні захворювання ш/м	4	6,9	2	2,8	1,10	6	4,7

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Серед виявлених супутніх гінекологічних захворювань найчастіше зустрічаються запальні захворювання (хронічний сальпінгофорит – 28,7% та хронічний цервіцит – 23,3%). Порівнюючи стан супутніх гінекологічних

захворювань, виявлених в стаціонарі, ми відмітили достовірну перевагу основної групи (ГЕ + ХЕ) в рівнях хронічного сальпінгофориту (47,9% проти 5,2% в групі порівняння (ГЕ), $p < 0,01$) та хронічного цервіциту (35,2% проти 8,6%, $p < 0,01$ відповідно). При порівнянні показників обох груп з контролем ми виявили, що в досліджуваних групах статистично вірогідно більше показники саме хронічних запальних захворювань.

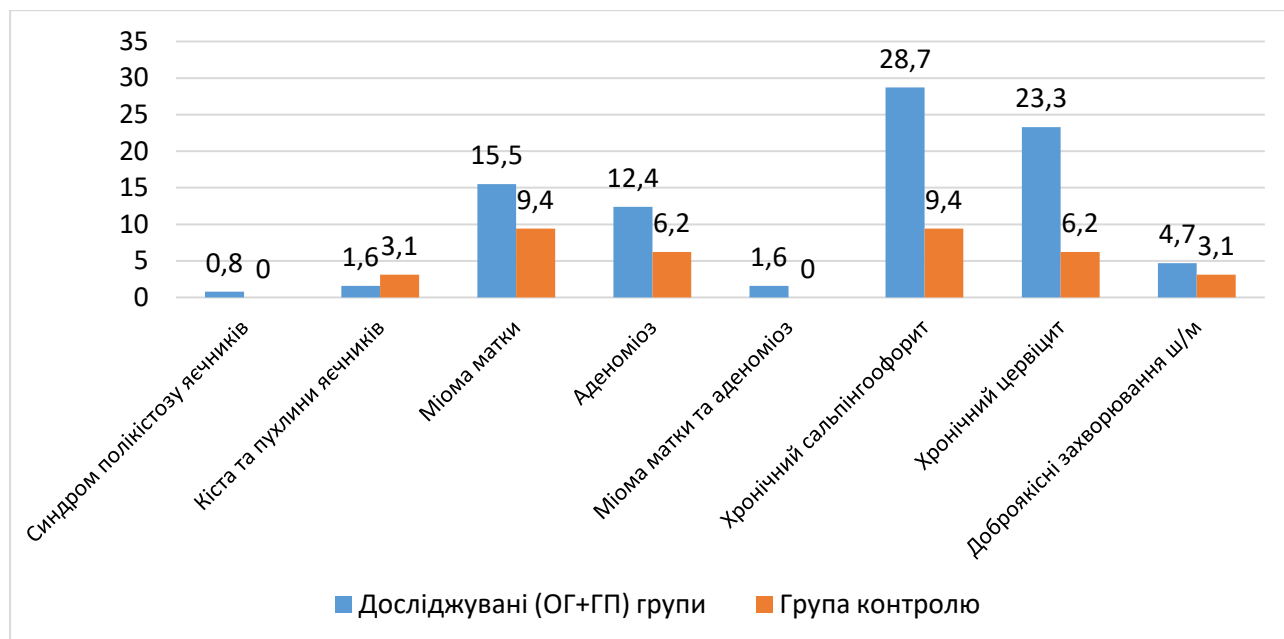


Рис 3.9. Загальна структура супутніх гінекологічних захворювань у жінок досліджуваних груп.

Так, були збільшені рівні хронічного сальпінгофориту (28,7% проти 9,4% в групі контролю, $p < 0,01$) та хронічного цервіциту (23,3% проти 6,2% відповідно, $p < 0,05$). Інші показники статистично підтвердженої різниці даних не мали.

3.2 Результати вивчення стану ендокринної системи у жінок досліджуваних груп

При дослідженні особливостей ендокринного стану жінок усіх груп, ми зважали на той факт, що ендометрій є гормонозалежною структурою репродуктивної системи жінок, і вважали за необхідне вивчити стан

гормональної системи хворих. Крім того, ми вважали за необхідне враховувати дані авторів про різний стан чутливості до гормонів в патогенезі гіперплазії і поліпів ендометрія.

Саме тому ми розглядали рівень гормонів в сироватці крові пацієнток з огляду на розподіл досліджуваних груп на підгрупи. Нами визначались рівні гормонів передньої долі гіпофізу (ФСГ, ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ) та яєчникових стероїдів (естрадіолу, прогестерону та тестостерону) в групах та підгрупах досліджуваних хворих. Результати наведені в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Рівень гонадотропінів в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Групи	n	ЛГ МО/л		ФСГ МО/л		ЛГ/ФСГ	
		М	m	М	m	М	m
Підгрупа 1 гр. порівняння (ГЕ)	26	12,62*/***	0,883	5,09	0,421	2,53*/***	0,217
Підгрупа 2 гр. порівняння (ПЕ)	32	8,34	0,705	5,53	0,466	1,52	0,203
Група порівняння (загалом)	58	10,26**	0,617	5,33	0,318	1,97	0,161
Підгрупа 1 основна група (ГЕ+ХЕ)	30	13,25*/***	0,899	4,97	0,345	2,75*/***	0,249
Підгрупа 2 основна група (ПЕ+ХЕ)	41	8,61	0,574	5,66	0,383	1,54	0,169
Основна група (загалом)	71	11,23**	0,628	5,27	0,260	2,22**	0,174
Група контролю	32	8,06	0,511	4,78	0,288	1,72	0,160

Примітка. * $p < 0,05$ в підгрупах, ** $p < 0,05$ в групах порівняно з групою контролю *** $p < 0,05$ в підгрупах, порівняно з групою контролю.

Згідно з даними нашого дослідження, ми відмічаємо відмінності в середніх

показниках рівнів гонадотропінів у груп порівняння та основної відносно групи контролю.

Так в підгрупі 1 групи порівняння (жінки з GE) рівень ЛГ склав $11,71 \pm 0,59$ МО/л проти $8,04 \pm 0,43$ МО/л, $p < 0,05$ в групі контролю; а в підгрупі 2 основної групи (жінок з PE+XE) $12,03 \pm 0,60$ що також статистично відмінно від групи контролю, $p < 0,05$. В той же час, між собою показники обох груп статистично достовірної відмінності не мали. Проте середні рівні ФСГ не мали суттєвих відмінностей в досліджуваних групах і склали $5,33 \pm 0,2$ МО/л в підгрупі жінок виключно з GE, $5,28 \pm 0,21$ МО/л в підгрупі жінок з GE+XE, та $4,78 \pm 0,19$ в групі контролю ($p > 0,05$). Проте співвідношення ЛГ/ФСГ виявило статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) між показниками досліджуваних груп порівняно з групами контролю, при відсутності статистичної достовірності в показниках між групами порівняння ($p > 0,05$). Так, показник ЛГ/ФСГ у підгрупі 1 групи порівняння (GE) склав $2,05 \pm 0,08$; в підгрупі 1 основної групи (GE+XE) – $2,22 \pm 0,14$, проти групи контролю $1,24 \pm 0,14$. В той же час привертає до себе увагу відмінності між окремими підгрупами в групах порівняння.

Ми відмічаємо тенденцію до збільшення показників гонадотропінів в підгрупах з GE (підгрупи 1 груп основної та порівняння) проти підгруп з пацієнтками з PE (підгрупи 2 груп основної та порівняння). Так, при порівнянні показників в підгрупі 1 групи порівняння – жінок з гіперпластичними процесами без ендометриту ми відмічали статистично вірогідне збільшення порівняно з підгрупою 2 (жінки з поліпами ендометрія без XE) показників ЛГ ($13,62 \pm 0,65$ проти $8,32 \pm 0,37$ МО/л, $p < 0,05$ відповідно) та показників співвідношення ЛГ/ФСГ ($2,47 \pm 0,13$ проти $1,57 \pm 0,09$ МО/л, $p < 0,05$ відповідно). Зворотна тенденція відмічається відносно показника ФСГ ($5,09 \pm 0,22$ проти $5,53 \pm 0,21$ МО/л, відповідно), проте вона не підтверджена статистично ($p > 0,05$).

Аналогічна тенденція відмічена при співставленні показників підгруп в основній групі. Показники ЛГ та співвідношення ЛГ/ФСГ більше в підгрупі 1 групі (жінок з GE+XE), а ФСГ – у підгрупі 2 (жінок з PE+XE). Так рівень ЛГ склав $13,23 \pm 0,72$ проти $8,51 \pm 0,38$ МО/л, відповідно, $p < 0,05$; рівень ЛГ/ФСГ склав

2,58±0,12 проти 1,41±0,11, відповідно, $p<0,05$, а рівень ФСГ 4,98±0,23 проти 5,66±0,24 відповідно, $p<0,05$. При порівнянні обох досліджуваних груп (основної та порівняння) статистично достовірних відмінностей не знайдено. В той же час необхідно відмітити, що показники у жінок підгрупи 2 групи порівняння (з поліпами ендометрія) статистично достовірно не відрізнялись від показників контролю (здорових жінок).

В той же час нас цікавили й показники рівнів статевих гормонів у жінок досліджуваних груп, також і в порівнянні їх з респондентками групи контролю. Дані дослідження рівня статевих гормонів наведені в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

**Рівень статевих стероїдних гормонів в сироватці крові жінок
досліджуваних груп**

Групи	n	E ₂ пмоль/л		Т нмоль/л		П нмоль/л	
		М	m	М	m	М	m
Підгрупа 1 гр. порівн. (ГЕ)	26	394,7 */***	30,77	2,39 */***	0,257	2,18 **/***	0,197
Підгрупа 2 гр. порівн. (ПЕ)	32	267,6	20,11	1,43	0,187	27,46	1,952
Група порівняння (загалом)	58	324,3 ***	19,36	1,86	0,165	16,13 ***	1,972
Підгрупа 1 основна гр. (ГЕ+ХЕ)	30	418,8 */***	30,89	2,57 */***	0,188	1,98 */***	0,178
Підгрупа 2 основна гр. (ПЕ+ХЕ)	41	283,8	21,34	1,69	0,147	23,4	1,758
Основна гр. (загалом)	71	359,8 ***	21,28	2,18 ***	0,134	11,35 ***	1,482
Група контролю	32	261,9	21,60	1,68	0,200	29,5	1,997

Примітка. * $p<0,05$ в підгрупах, ** $p<0,01$ в підгрупах, *** $p<0,05$ в групах порівняння і основної та підгрупах порівняно з групою контролю.

За результатами нашого дослідження, в досліджуваних групах (як у жінок з гіперпластичними процесами, так і у пацієнок з поєднанням гіперпластичних процесів з хронічним запаленням ендометрія) відмічається достовірне збільшення показників E_2 та прогестерону, так в групі порівняння (ГЕ) рівень E_2 склав $341,8 \pm 33,9$ пмоль/л, а в основній групі (ГЕ+ХЕ) – $352,1 \pm 35,4$ пмоль/л проти $261,6$ пкмоль/л в групі контролю ($p < 0,05$ в обох випадках). Також ми констатуємо достовірне зменшення рівнів прогестерону, який склав $14,22 \pm 1,02$ нкмоль/л в групі порівняння (ГЕ), та $16,21 \pm 1,23$ нкмоль/л в основній групі жінок (ГЕ+ХЕ), проти $29,5 \pm 1,99$ нмоль/л в групі контролю ($p < 0,05$).

Достовірної різниці в рівнях тестостерону ми не відмічали, хоча є тенденція до деякого збільшення цих показників в групах порівняння та основної, так, він склав $1,88 \pm 0,24$ нмоль/л в групі порівняння (ГЕ), $2,06 \pm 0,2$ нмоль/л в основній групі пацієнок (ГЕ+ХЕ), та $1,67 \pm 0,13$ нмоль/л в групі контролю ($p > 0,05$). Нашу увагу привернула різниця показників в підгрупах: так, в групі порівняння з гіперпластичними процесами відмічається статистично достовірна перевага показників естрадіолу в підгрупі 1 (ГЕ) над підгрупою 2 (ПЕ). Так, рівень E_2 склав $394,6 \pm 30,5$ пмоль/л проти $267,4 \pm 22,7$ пмоль/л, відповідно ($p < 0,05$), а в підгрупі 1 основної групи (ГЕ+ХЕ) порівняно з підгрупою 2 основної групи (ПЕ+ХЕ) відповідно $418,23 \pm 32,7$ пмоль/л проти $283,9 \pm 28,8$ пмоль/л ($p < 0,05$).

Аналогічна тенденція виявлена щодо рівня тестостерону, який складає $2,39 \pm 0,2$ нмоль/л в підгрупі 1 групи порівняння (ГЕ) проти $1,43 \pm 0,11$ нмоль/л в підгрупі 2 групи порівняння (ПЕ), $p < 0,05$. При цьому рівень прогестерону переважає в підгрупах з генералізованим гіперпластичним процесом, так рівень прогестерону в підгрупі 1 групи порівняння (ГЕ) складає $2,17 \pm 0,1$ нмоль/л проти $24,8 \pm 1,01$ нмоль/л в підгрупі 2 групи порівняння (ПЕ), $p < 0,01$, також в підгрупі 1 основної групи (ГЕ+ХЕ) прогестерон на рівні $1,98 \pm 0,1$ нмоль/л проти $23,3 \pm 1,43$ нмоль/л в підгрупі 2 основної групи (ПЕ+ХЕ), $p < 0,01$. Необхідно відмітити, що в підгрупах з поліпами ендометрія, як з супутнім хронічним ендометритом, так і без нього, показники статистично не відрізнялись від

показників контролю (здорових жінок). Зміни відбувались за рахунок підгруп з жінками з гіперпластичними станами ендометрія.

Ми маємо можливість зробити проміжний висновок, що зміна стану гормональної системи має певний вплив на розвиток гіперпластичного процесу в ендометрії, про що свідчить як наявність гіперестрогенії, так і гіпопрогестеронемії. Нами виявлені суттєві різниці в гормональних статусах жінок з гіперплазією ендометрія та поліпами ендометрія, що вказує на наявність різних механізмів реалізації проліферативних процесів в залежності від їх локального або генералізованого типу.

3.3 Результати параклінічних методів дослідження: ультразвукового і гістероскопії

У нашій роботі після ретельного збору анамнестичних даних, виявлення клінічних проявів, ректовагінального дослідження здійснювали перший етап інструментальної діагностики патології ендометрія, спочатку ми використовували ультразвукове дослідження. Результати див. табл. 3.15.

За даними УЗД ми виявили наступні зміни: достовірне збільшення у жінок в обох досліджуваних групах (основної та порівняння) довжини тіла матки, порівняно з групою контролю, так, середня довжина склала $50,1 \pm 3,7$ мм у жінок групи порівняння (ГЕ) та $51,3 \pm 5,3$ мм у жінок основної групи (ГЕ+ХЕ), порівняно з групою контролю ($40,1 \pm 1,7$ мм), $p < 0,05$; певне збільшення в групах порівняння значень передньозаднього розміру не підтверджено статистично, крім того, в основній групі (жінки з ГЕ+ХЕ) зафіксовано збільшення ширини тіла матки ($53,7 \pm 2,1$ мм проти $44,1 \pm 2,6$ мм в групі контролю, $p < 0,05$). В той же час в обох групах значно збільшені об'єми обох яєчників, та М-еха, так об'єм правого яєчника в групі порівняння (жінок з ГЕ) складав $5,6 \pm 1,8$ мм³, а в основній групі (жінок з ГЕ+ПЕ) – $6,5 \pm 1,0$ мм³ проти $3,4 \pm 0,4$ мм³ в групі контролю ($p < 0,05$). Між показниками в досліджуваних групах (основної та порівняння) статистично достовірної різниці знайдено не було.

Дані УЗД у респонденток досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
Довжина тіла матки (мм)	50,1	3,7	51,3	5,3	40,1	0,67	0,186	2,456*	2,012*
Перед-зад. розм матки (мм)	36,8	4,8	40,0	5,5	33,6	1,19	0,438	0,549	0,998
Ширина тіла матки (мм)	50,2	3,3	53,7	2,1	44,1	1,36	0,639	1,690	2,872*
Об'єм правого яєчника (мм ³)	5,6	1,8	6,5	1,0	3,4	0,23	0,737	2,729*	2,878*
Об'єм лівого яєчника (мм ³)	5,5	0,9	5,9	1,3	3,0	0,24	0,253	2,428*	2,082*
Розмір М-ехо (мм)	13,4	1,3	13,7	1	10,2	0,23	0,183	2,096*	2,733*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Результати УЗД органів малого тазу наведена на табл. 3.16 та 3.17.

Неоднорідність і збільшення розмірів М-ехо до 12-15 мм виявлені у 43,1% пацієток з групи порівняння (ГЕ) та 43,7% пацієток основної групи (ГЕ+ХЕ),

що статистично достовірно більше ніж показника групи контролю – 6,3% ($p<0,01$). Розширення судин ендометрія і міометрію спостерігається у 32,8% пацієнок групи порівняння (ГЕ) та 42,2% основної групи (ГЕ+ХЕ), що значно більше показника групи контролю – 15,6% ($p<0,05$).

Таблиця 3.16

**Патологія органів малого тазу у респонденток досліджуваних груп
за даними УЗД**

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Фішера ϕ		
	n	%	n	%	n	%	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
Міома матки	8	13,8	19	26,8	1	3,1	1,848*	1,849*	3,449**
Аденоміоз	11	19,0	6	8,4	1	3,1	1,774*	2,489**	1,100
Поєднання міоми та аденоміозу	2	3,4	3	4,2	0	0	0,237	1,684*	1,939*
Кісти яєчників	3	5,2	3	4,2	0	0	0,267	2,089*	1,939*
СПКЯ	0	0	1	1,4	0	0	1,340	0,000	1,114
Патології не виявлено	34	58,6	39	54,9	30	93,8	0,422	4,063**	4,553**

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

Ділянки тонкого ендометрія до 2-3 мм (атрофія) набагато частіше мали місце у пацієнок основної групи з супутнім хронічним ендометритом, ніж у жінок з виключно гіперпластичним процесом ендометрія, так у основної групи цей рівень складає 25,4% проти 10,3% пацієнок групи порівняння ($p<0,05$). Крім того, необхідно відмітити, що показник виявлення атрофії ендометрія в

групі порівняння з гіперплазією статистично не відрізняється від групи контролю (здорових жінок), де він склав 6,3%, в той же час у основної групи респонденток (ГЕ+ХЕ) відмічена статистично достовірна перевага цього показника над групою контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.17

**Патологічні зміни міометрія у респонденток досліджуваних груп
за даними УЗД**

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Фішера ϕ		
	n	%	n	%	n	%	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
Неоднорід. та збільш. М-ехо	25	43,1	31	43,7	2	6,3	0,068	4,200**	4,401**
Розширення судин міо- та ендометрія	19	32,8	30	42,2	5	15,6	1,099	1,851*	2,828**
Ділянки атрофії ендометрія	6	10,3	18	25,4	2	6,3	2,277*	0,663	2,578**

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Крім УЗД респонденткам проводилось дослідження стану судинної системи в матці. Оцінка стану судинної системи матки проводилось за допомогою доплерографії (табл. 3.18).

За нашими даними, стан базальних артерій відрізнявся у жінок досліджуваних груп. Так, індекс резистентності базальних артерій був практично однаковим в групі порівняння (ГЕ) та групи контролю - $0,49 \pm 0,02$ та достовірно вищим показника основної групи жінок (ГЕ+ХЕ) - $0,36 \pm 0,06$, $p < 0,05$.

Аналогічна картина стосувалась пульсаційного індексу базальних артерій матки, який є подібним в групі порівняння та контролю ($0,78 \pm 0,02$ та $0,76 \pm 0,03$ відповідно) та достовірно вищий за основну групу ($0,57 \pm 0,09$), $p < 0,05$. Індекс резистентності спіральних артерій групи порівняння (ГЕ) та контролю практично однаковий, та достовірно вищий основної групи жінок з поєднанням ХЕ та ГЕ ($0,42 \pm 0,02$ проти $0,28 \pm 0,04$, відповідно - $p < 0,01$). Пульсаційний індекс групи порівняння (ГЕ) - $0,62 \pm 0,02$ майже не відрізняється від показника групи контролю - $0,59 \pm 0,04$, та вони обидва достовірно відрізняються від основної групи жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ - $0,42 \pm 0,06$, $p < 0,01$, - $p < 0,05$ відповідно.

Таблиця 3.18

Дані доплерографії судів ендометрія у респонденток досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Стьюдента t_{ct}		
	М	m	М	m	М	m	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
ВАРІ	0,49	0,002	0,36	0,007	0,49	0,003	2,06*	0,00	2,06*
ВАРІ	0,78	0,003	0,57	0,011	0,76	0,005	2,28*	0,55	2,00*
САРІ	0,42	0,002	0,28	0,005	0,42	0,004	3,13**	0,00	3,13**
САРІ	0,62	0,003	0,42	0,008	0,59	0,007	3,16**	0,67	2,36*

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Результати дослідження загального аналізу крові та біохімічних досліджень відображені на табл. 3.19.

За результатами лабораторних методів дослідження суттєвої, вірогідної різниці між показниками окремих груп ми не відмітили.

В умовах стаціонару гістероскопія проведена у 161 жінки. У групи контролю проводилась діагностична гістероскопія з метою уточнення діагнозу.

Далі пацієнткам основної та групи порівняння було виконано роздільне

діагностичне вишкрібання порожнини матки в фазу проліферації, або, за показаннями, резекція поліпа ендометрія, що дозволило морфологічно верифікувати діагноз.

Таблиця 3.19

Дані ЗАК та біохімічних досліджень у респонденток досліджуваних груп

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коеф. Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
Загальний білок	73,1	6,0	74,5	6,0	73,3	8,2	0,16	0,02	0,12
Фібриноген	3,0	0,4	3,1	0,3	3,1	0,4	0,20	0,18	0,00
Сечовина	5,7	1,5	5,7	1,4	7,0	1,0	0,00	0,72	0,76
Креатинін	74,6	11,0	70,8	9,4	72,2	9,4	0,26	0,17	0,11
Білірубін	12,1	2,8	11,2	2,2	10,2	1,9	0,25	0,56	0,34
Глюкоза крові	4,4	0,6	4,5	0,5	4,5	0,6	0,13	0,12	0,00
Гемоглобін	133,3	9,9	129,3	11,4	130,5	8,6	0,26	0,21	0,08
Еритроцити	4,4	0,5	4,3	0,3	4,1	0,4	0,17	0,47	0,40
Лейкоцити	6,9	1,2	7,2	1,0	7,0	1,2	0,19	0,06	0,13

Вивчаючи експресію рецепторів естрадіолу і прогестерону в досліджуваних групах, були встановлені наступні результати (табл. 3.20).

За результатами нашого дослідження ми відмічаємо статистично достовірну різницю в експресії рецепторів в обох досліджуваних групах (основної та порівняння), проти групи контролю, в той же час необхідно відзначити, що в групах порівняння в залозах експресія рецепторів більш виражена, ніж в стромі. У здорових жінок контролю спостерігається зворотна

тенденція: експресія рецепторів більш виражена в стромі ніж в залозі. Так, рівень експресії до естрадіолу в залозі складав $187,1 \pm 11,0$ у жінок групи порівняння (ГЕ), та $194,5 \pm 16,6$ у респонденток основної групи, проти $70,3 \pm 3,2$ у групи контролю ($p < 0,01$), а в стромі – $163,0 \pm 10,4$ та $133,1 \pm 19,2$ проти $93,8 \pm 4,4$ відповідно ($p < 0,05$). Рівень експресії рецепторів до прогестерону в залозі складав $199,1 \pm 12,1$ та $205,7 \pm 14,3$ проти $166,8 \pm 9,5$ відповідно ($p < 0,05$), а в стромі $176,1 \pm 12,0$ та $163,2 \pm 13,8$ проти $238,8 \pm 13,7$ відповідно ($p < 0,01$). Статистично вірогідної різниці в показниках досліджуваних груп: основної та порівняння виявлено не було. В той же час ми спостерігали підвищення в обох групах експресії рецепторів до естрадіолу, як в залозі, так і в стромі, та прогестерону в залозі, при зниженні експресії прогестерону в стромі.

Таблиця 3.20

Експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону у жінок досліджуваних груп

Експресія рецепторів	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
До естрадіолу (залоза)	187,1	13,91	194,7	11,35	70,3	6,68	0,371	10,19 **	7,347 **
До естрадіолу (строма)	163,1	13,4	133,7	8,85	93,8	9,57	1,488	6,128 **	2,213 *
До прогестерону (залоза)	199,1	15,75	205,6	12,56	166,8	14,46	0,352	2,099 *	2,266 *
До прогестерону (строма)	176,1	13,88	163,4	11,89	238,8	17,59	0,705	3,442 **	3,888 **

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Враховуючи відсутність патологічних змін в ендометрії жінок групи контролю, ми наводимо характеристики ендометрія у жінок досліджуваних груп (основної та порівняння) див. табл. 3.21.

Таблиця 3.21

Характеристика ендометрія за результатами гістреоскопії

Симптом	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Коефіцієнт Фішера ϕ
	n	%	n	%	
Нерівномірна товщина ендометрія	28	48,3	24	33,8	1,677*
Вогнищева гіпертрофія	4	6,9	7	9,9	0,615
Поліпоподібні розростання	26	44,8	38	53,5	0,988
Нерівномірне зафарбовування	15	25,8	14	19,7	0,826
Гіперемія слизової	8	13,7	33	46,5	4,208**
Точкові крововиливи	2	3,4	10	14,1	2,261*
Нерівномірний малюнок судин разом з ділянками атрофії	1	1,7	10	14,1	2,881**

Примітка. * $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$.

Ендометрій пацієток групи порівняння (ГЕ) характеризувався компактною стромою, нерівномірною товщиною ендометрія (у 48,3% респонденток), поодинокими точковими крововиливами, нерівномірним

розташуванням залоз з призматичним епітелієм (25,8%), дифузним характером змін, поліпоподібними розрастаннями (44,8%). Для основної групи (ГЕ+ХЕ) були характерні фрагментарні розташування ділянок гіперпластичних змін разом з характерними рисами запального процесу в ендометрії (гіперемія слизової – у 46,5%, точкові крововиливи у 14,1%, тощо). Необхідно відмітити, що статистично достовірно перевага показників гіперемії слизової, точкових крововиливів, нерівномірного судинного малюнку для основної групи пацієнток з ГЕ+ХЕ, над респондентками групи порівняння з ГЕ.

Так, гіперемія слизової спостерігалась в 46,5% проти 13,7% відповідно, $p < 0,01$; точкові крововиливи в 14,1% проти 3,4% відповідно ($p < 0,05$), а нерівномірний малюнок судин – у 14,1% проти 1,7% відповідно ($p < 0,01$). В той же час нерівномірна товщина ендометрія більш характерна для групи порівняння (ГЕ) і складала 48,3% проти 33,8% основної групи (ГЕ+ХЕ), $p < 0,05$.

3.4 Результати морфологічного дослідження

Морфологічне дослідження ендометрія для верифікації діагнозу ХЕ і ГЕ було проводилось у 129 жінок з морфологічно верифікованими клінічними спостереження патологічних процесів ендометрія.

Результати морфологічного дослідження представлені в табл. 3.22.

За нашими даними, у респонденток досліджуваних груп в 44,2% випадків відмічалась гіперплазія ендометрія без атипії, при чому показники в групі порівняння (ГЕ) – 44,8% та в основній групі (ГЕ+ХЕ) статистично не відрізнялись.

У 55,8% виявлена локальна гіперплазія ендометрія (поліп), з майже однаковими показниками в групах порівняння та основної, у 55,0% жінок ознаки хронічного ендометриту, при чому всі ці жінки були в основній групі, у 55,8% - експресія CD138, крім цього відмічались поодинокі випадки порушень відторгнення ендометрія (3,9%), поліпів шийки матки (0,8%).

**Результати морфологічного дослідження у респонденток
досліджуваних груп**

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Група основна (n=71)		Коефіцієнт Фішера φ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
Гіперплазія ендометрія без атипії	26	44,8	30	42,2	0,13	57	44,2
Поліпи ендометрія	32	55,2	41	57,8	0,13	72	55,8
Хронічний ендометрит	0	0	71	100	17,75**	71	55,0
Експресія CD138	1	1,7	71	100	16,14**	72	55,8
Порушення відторгнення ендомет.	1	1,7	4	5,6	1,22	5	3,9
Поліпи шийки матки	0	0	1	1,4	1,34	1	0,8

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

З метою ранньої діагностики онкологічних захворювань ми проводили жінкам цитологію шийки матки. Результати представлені в табл. 3.23 і рис. 3.10.

За результатами власного спостереження ми встановили, що у жінок досліджуваних груп (основної та порівняння) не спостерігалось статистично достовірних відмінностей між групами, серед досліджуваних респонденток найчастіше (80,6%) зустрічався II клас цитології шийки матки, значно менше I та III класи (10,1% та 9,3% відповідно).

Порівнюючи результати досліджуваних груп (основної та порівняння) з групою контролю ми констатуємо, що у групи контролю є статистично вірогідна

перевага за цитології I класу (28,1 проти 10,1 % відповідно, $p < 0,05$), в той же час значима перевага жінок груп порівняння над контролем у показниках II (80,6 проти 6,2% відповідно, $p < 0,001$) та III класів (9,3 проти 0% відповідно, $p < 0,05$).

Таблиця 3.23

Результати цитології шийки матки у респонденток досліджуваних груп

Захворювання	Група порівняння (n=58)		Група основна (n=71)		Коефіцієнт Фішера	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
I тип	7	12,1	6	8,4	0,67	13	10,1
II тип	46	79,3	58	81,7	0,34	104	80,6
III тип	5	8,6	7	9,9	0,25	12	9,3

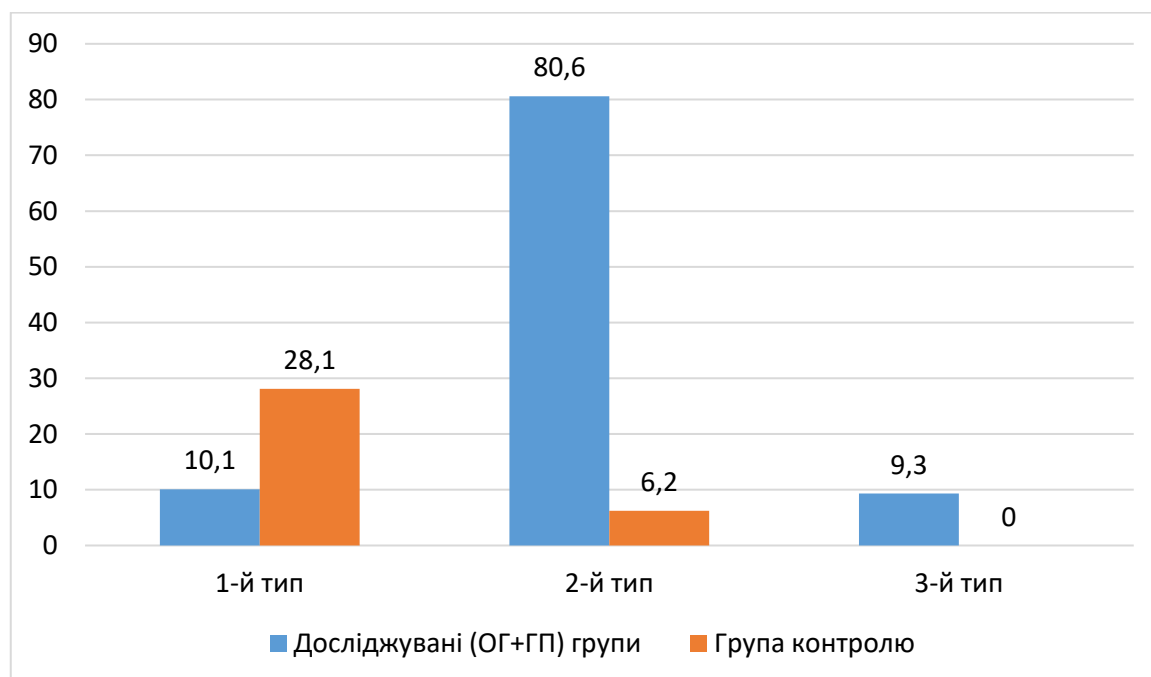


Рис. 3.10. Результати цитології шийки матки жінок досліджуваних груп.

Вивчаючи морфометричні показники стану ендометрія у жінок досліджуваних груп ми отримали наступні результати (табл. 3.24).

За результатами нашого дослідження ми з'ясували, що діаметр ядер в

досліджуваних групах (основної та порівняння) майже не відрізнявся.

В той же час, ми спостерігали збільшення інших показників в цих групах, порівняно з групою контролю. Так, діаметр залоз був суттєво збільшений, і склав в групі порівняння (ГЕ) $47,4 \pm 6,0$ мкм, а в основній групі (ГЕ+ПЕ) $57,1 \pm 8,6$ мкм проти $29,8 \pm 2,3$ мкм в групі контролю ($p < 0,01$). Відносна площа залоз складала $35,4 \pm 5,1\%$ в групі порівняння (ГЕ), $23,7 \pm 1,8\%$ в основній групі (ГЕ+ПЕ), та $16,2 \pm 1,3\%$ в групі контролю.

Таблиця 3.24

**Результати морфометричного дослідження стану ендометрія у жінок
досліджуваних груп**

Експресія рецепторів	Група порівняння (n=58)		Основна група (n=71)		Група контролю (n=32)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	ГП-ОГ	ГП-ГК	ОГ-ГК
Діаметр залоз (мкм)	47,5	3,96	57,1	6,18	29,8	2,29	0,925	2,739**	3,067**
Товщина стінки (мкм)	13,2	0,88	19,3	1,57	10,3	0,82	3,193**	1,044	3,297**
Площа залоз (%)	35,4	2,46	23,8	1,85	16,2	1,81	2,163*	3,648**	3,378**
Діаметр ядер (мкм)	0,45	0,06	0,47	0,036	0,48	0,03	0,157	0,263	0,088

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

При чому показники групи порівняння з гіперпластичними процесами ендометрія статистично достовірно переважали як показники основної групи з

поєднанням гіперпластичного процесу й хронічного ендометриту ($p < 0,05$), так і показники групи контролю ($p < 0,01$). Товщина стінки залози була найбільшою в основній групі (ГЕ+ПЕ) та складала $19,3 \pm 1,3$ мкм, та статистично вірогідно перевищувала товщину стінки в групі порівняння (ГЕ) ($13,2 \pm 1,4$ мкм, $p < 0,01$) та групи контролю ($10,3 \pm 1,4$ мкм, $p < 0,01$). А в показниках контролю й групи порівняння (ГЕ) статистичної різниці в показниках знайдено не було.

Отже, для гіперпластичного процесу в ендометрії є характерним збільшення діаметру та площі залоз, а при виникненні гіперпластичного процесу на фоні хронічного запалення характерним буде збільшення діаметру та товщини залоз при тому, що відносне збільшення площі залоз буде не таким значним за рахунок запального інфільтрату.

3.5 Результати діагностики впливу інфекційного агенту

Інфекційний агент має різноманітний вплив на різні ланки патогенетичного процесу при гіперплазії ендометрія. Ми вважали важливим оцінити стан статевих органів жінок за допомогою мікроскопії мазка з піхви та визначення ступеню чистоти виділень (табл. 3.25 та рис.3.11).

Таблиця 3.25

Ступінь чистоти виділень у жінок досліджуваних груп

Ступінь чистоти	Група Порівняння (n=58)		Основна Група (n=71)		Коефіцієнт Фішера φ	Загалом (n=129)	
	n	%	n	%		n	%
1 ступінь	0	0	1	1,4	1,34	1	0,8
2 ступінь	47	81,0	37	52,1	3,54**	84	65,1
3 ступінь	11	19,0	32	45,1	3,22**	43	33,3
4 ступінь	0	0	1	1,4	1,34	1	0,8

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

У жінок обох досліджуваних груп відмічається перевага 2 ступеню чистоти (65,1%), менше (33,3%) – 3 ступінь чистоти, при незначній кількості (0,8%) 1 ступеню та 4 ступеню чистоти.

Порівнюючи дані дослідження виділень між респондентками досліджуваних груп нашу увагу привертає факт, що в групі порівняння (ГЕ) достовірно переважають мазки 2 ступеню чистоти з кількістю лейкоцитів до 10, велика кількість лактобактерій, помірна мікрофлора.

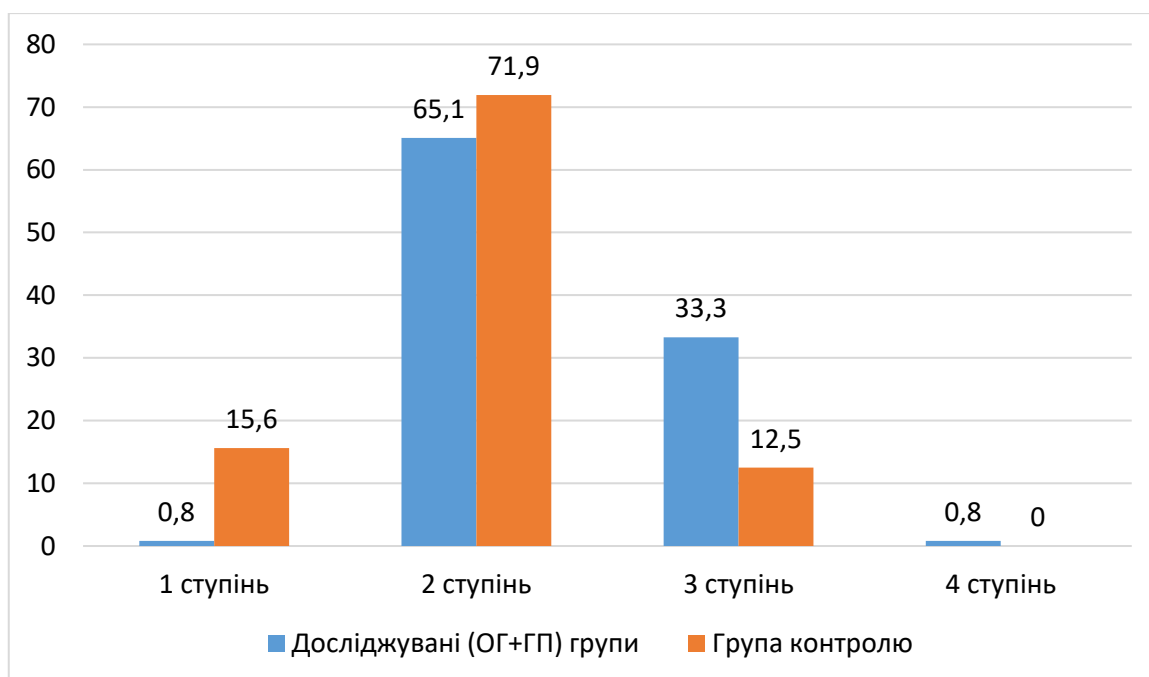


Рис 3.11. Результати мікроскопії мазків з піхви жінок досліджуваних груп.

Рівень цього показника - 81,0% в групі порівняння проти 52,1% в основній групі жінок (ГЕ+ХЕ), $p < 0,01$. Також в цій групі достовірно менший показник 3 ступеню чистоти мазків (19,0% проти 45,1% відповідно, $p < 0,01$). Отже, в основній групі (ГЕ+ХЕ) переважають мазки з кількістю лейкоцитів 10-30, невеликою кількістю лактобактерій, помірною змішаною мікрофлорою.

Ми маємо можливість констатувати, що в групі порівняння (ГЕ) переважають мазки, характерні для здорових жінок, які вже живуть статевим життям, а в основній групі (ГЕ+ХЕ) високий відсоток респонденток з високим ризиком розвитком запальних захворювань (вульвовагініт, тощо). Ці дані

підтверджують роль запального агенту в виникненні патологічних змін в основній групі респонденток (ГЕ+ХЕ).

За нашими даними в групі контролю переважають жінки з нормальною мікрофлорою (1 та 2 ступінь чистоти) – 87,5% проти 65,9% в жінок досліджуваних груп (основної та порівняння), $p < 0,05$. У жінок досліджуваних груп переважають показники з високим ризиком розвитку інфекційних захворювань (3-4 ступінь чистоти) – 34,1% проти 12,5% відповідно ($p < 0,05$).

Щоб з'ясувати спектр інфекційного агенту, який присутній у жінок досліджуваних груп, ми провели ПЛР тест. Результати його проведення представлені на рис. 3.12.

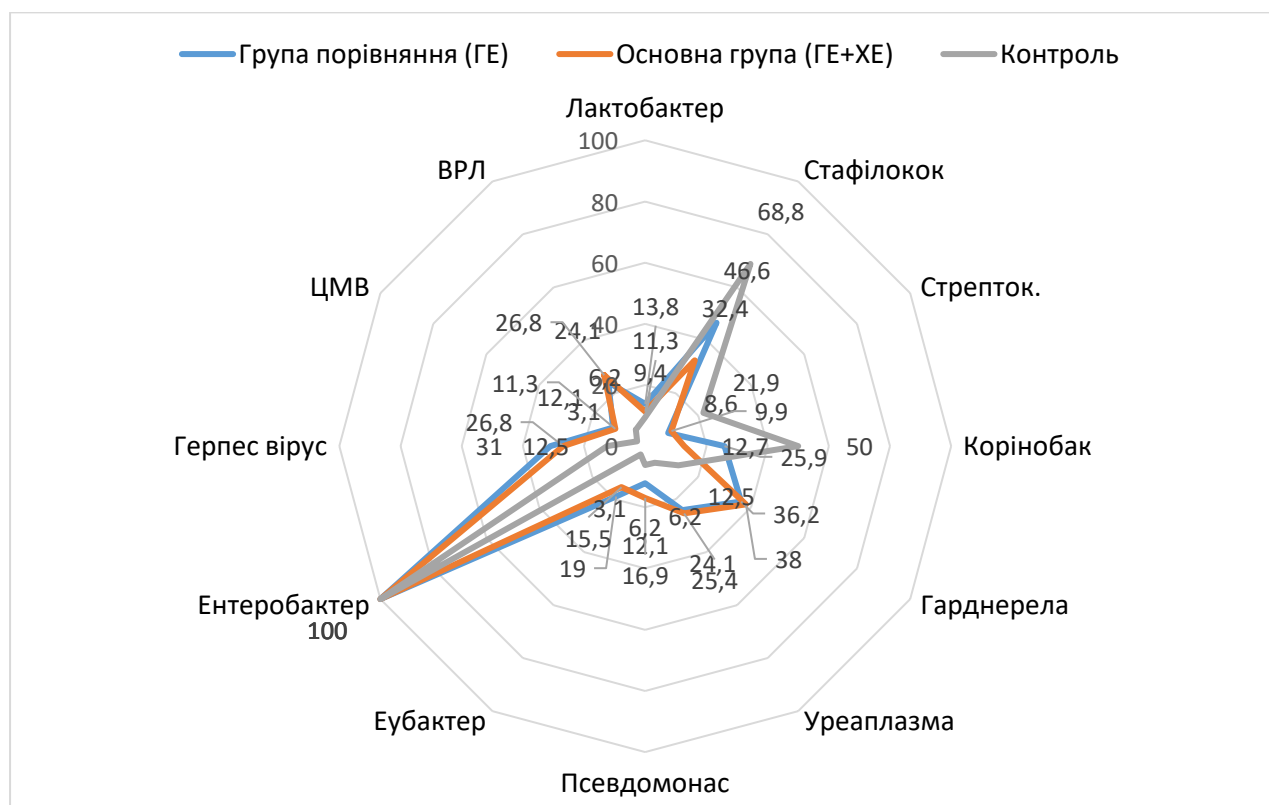


Рис 3.12. Результати ПЛР тесту у жінок досліджуваних груп.

За даними ПЛР тесту в групах порівняння рівень показників мікроорганізмів нормофлори значно відрізняється як в самих групах, так і щодо рівнів в групі контролю. Так, рівні стафілококу, стрептококу та корінобактерій були найбільшими в групі контролю (68,8%, 21,9% та 50,0% відповідно),

меншими вони були в групі порівняння (ГЕ) (46,6%, 6,9% та 24,1% відповідно), а ще меншими – в основній групі, у респонденток з ГЕ+ХЕ (31,0%, 9,9%, 12,7% відповідно). Необхідно відмітити, що перевага показників в групі контролю була статистично вірогідна, з $p < 0,05$ та $p < 0,01$.

В той же час, перевага рівнів стафілококу та корінобактерій в групі порівняння (ГЕ) над основною групою (ГЕ+ПЕ) була також статистично значимою ($p < 0,05$). Привертає на себе увагу факт й стовідсоткової присутності в тестах ентеробактеральної мікрофлори у жінок усіх досліджуваних груп. Взагалі ми відмічаємо стовідсоткове інфікування порожнин матки у жінок досліджуваних груп, в тому числі й контролю, головними відмінностями стає спектр мікроорганізмів, виявлених в біоценозі порожнини матки, так у всіх жінок відмічається наявність ентерококку. Резидент мікробіоценозу товстої кишки – *Enterococcus faecalis*, виявляли в ендометрії представниць всіх досліджуваних груп. Звертає на себе увагу досить високий відсоток серед показників факультативної нормофлори рівнів *Streptococcus spp.*, який зустрічається у 68,8% жінок контрольної групи, менший відсоток (46,6%) у пацієнок групи порівняння (ГЕ), та найменший – у жінок основної групи (ГЕ+ХЕ). Необхідно відмітити, що факультативний мікробіоценоз найбільш виражений в групі контролю, дещо менший у групі респонденток з гіперпластичними процесами, та найменший – у жінок основної групи з наявністю гіперплазії на фоні хронічного ендометриту.

Результати нашого дослідження вірусного агенту представлені на рис. 3.13.

Показники наявності вірусного агенту статистично не відрізняються в групах основної та порівняння, та в обох з них достовірно вище за показники групи контролю. Так, вірус герпесу був виявлений у 31,0% жінок з ГЕ, 26,8% жінок з ГЕ+ПЕ проти 12,5% респонденток групи контролю ($p < 0,05$). Цитомегаловірус був виявлений у 12,1 %, 11,3% проти 3,1% відповідно ($p < 0,05$), а вірус папіломи – у 24,1% та 28,2% проти 6,3% ($p < 0,01$) відповідно. Спектр вірусів, виділених з ендометрія жінок був малочислений і значимо не відрізнявся

від такого в контрольній групі. В той же час нашу увагу привертали досить високі показники виявляємості вірусного агенту в групах основної та порівняння. Це спонукало нас до більш детального вивчення питання саме розподілу вірусного агенту в групах та за підгрупами (рис. 3.14).

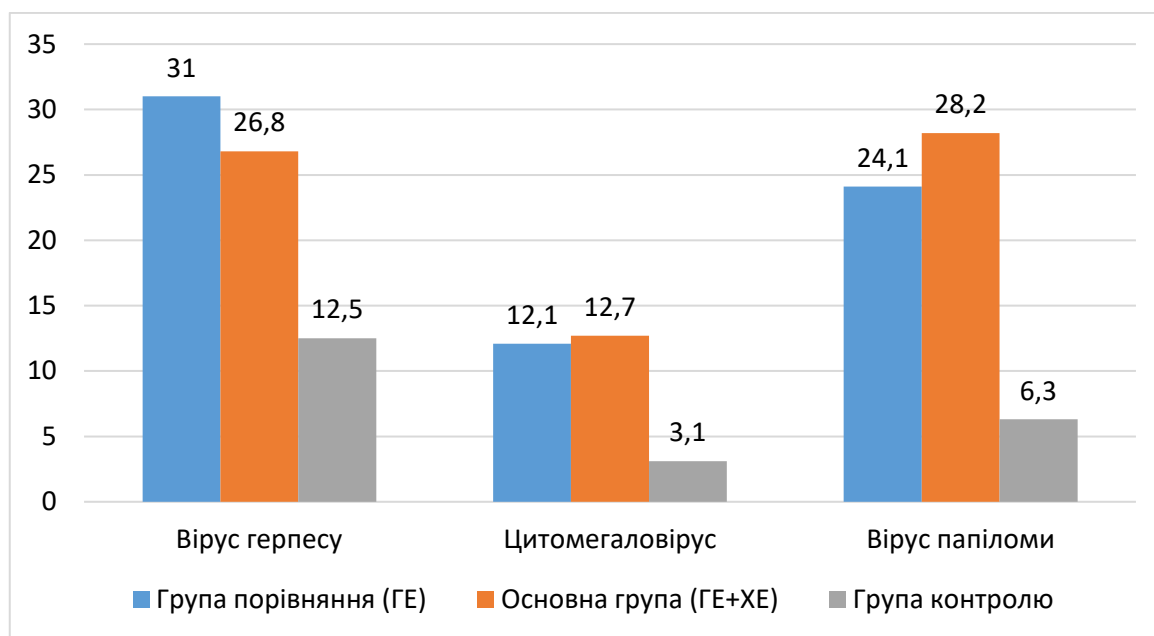


Рис. 3.13. Розподіл виявлених вірусних агентів в досліджуваних жінок в залежності від груп за даними ПЛР тесту.

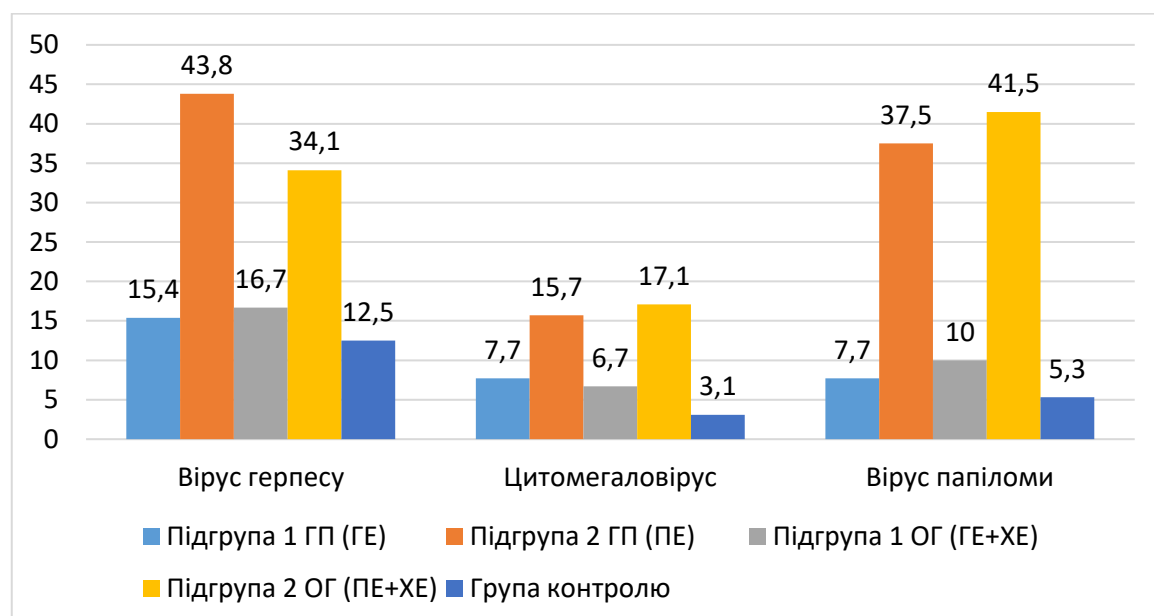


Рис. 3.14. Розподіл виявлених вірусних агентів в досліджуваних жінок в залежності від підгруп в досліджуваних групах за даними ПЛР тесту.

За нашими даними наявність вірусного агенту набагато більше в підгрупах з папіломами в порівнянні з підгрупами з генералізованим гіперпластичним процесом та контролем. Так, в вірус герпесу був найбільшим в підгрупі 2 групи порівняння (жінки з ПЕ) – 43,8% та підгрупі 2 основної групи (жінки з ПЕ+ХЕ) – 34,1%, що було статистично достовірною більше ніж у жінок підгрупи 1 групи порівняння (ГЕ) – 15,4% та підгрупи 1 основної групи (ГЕ+ХЕ) – 16,7% ($p < 0,05$), та групи контролю (12,5%) ($p < 0,05$). При чому статистично вірогідної різниці між двома останніми підгрупами та групою контролю ми не знайшли.

Аналогічна картина була виявлена з показниками цитомегаловірусу, де найбільші рівні спостерігались в підгрупах з папіломами, так в підгрупі 2 групи порівняння (ПЕ) цей показник складав 15,7%, в підгрупі 2 основної групи (ПЕ+ХЕ) - 17,1%, що було достовірною більше ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Вірус папіломи людини спостерігався найбільш часто в підгрупі 2 групи порівняння (ПЕ) - 37,5% та підгрупі 2 основної групи (ПЕ+ХЕ) - 36,6%, що було також статистично достовірною більше ніж в групі контролю ($p < 0,05$). Якщо порівнювати між собою підгрупи в групах порівняння, то ми можемо констатувати, що в групі порівняння, жінок без хронічного запального процесу, перевага була в усіх показниках виявлення вірусного агенту в підгрупі 2 з ПЕ, над підгрупою 1 з ГЕ, при чому рівні цитомегаловірусу не біли вищими статистично достовірною, а вірусу герпесу та папіломи людини мали статистично достовірною перевагу. В групі з поєднанням гіперпластичних процесів з хронічним запальним процесом перевага в виявлених вірусах була за підгрупою 2 (ПЕ+ХЕ), при чому за всіма трьома агентами статистично достовірною ($p < 0,05$). Отже, в групах порівняння перевага над групою контролю була за рахунок більш високого рівня виявленого вірусного агенту в групах з поліпами ендометрія, що свідчить про вірогідний вплив вірусного агенту на розвиток ПЕ.

Ми вважали за доцільне вивчити не тільки спектр інфекційного агенту, а й їх комбінації за результатами ПЛР тесту, що може надати нам важливу інформацію (рис. 3.15).

Ми виявили, що в усіх трьох групах стовідсотково жінки мають як

нормофлору, так і ентеробактеріальну флору, в той же час ми відмічаємо підвищені відсотки показників асоційованої патогенної мікрофлори, в тому числі з вірусним агентом. Так, асоціація вірусного та бактеріального агенту виявлена у 34,5% жінок групи порівняння (ГЕ), 28,1 % жінок основної групи (ГЕ+ХЕ), проти 6,2% у групи контролю ($p < 0,01$). Звертає на себе увагу високий рівень асоційованої патогенної мікрофлори, особливо в основній групі (ГЕ+ХЕ), де він складає 66,2%, що значно вище за показник групи порівняння (ГЕ) - 39,6%, $p < 0,05$, та показників контролю (9,4% $p < 0,001$).

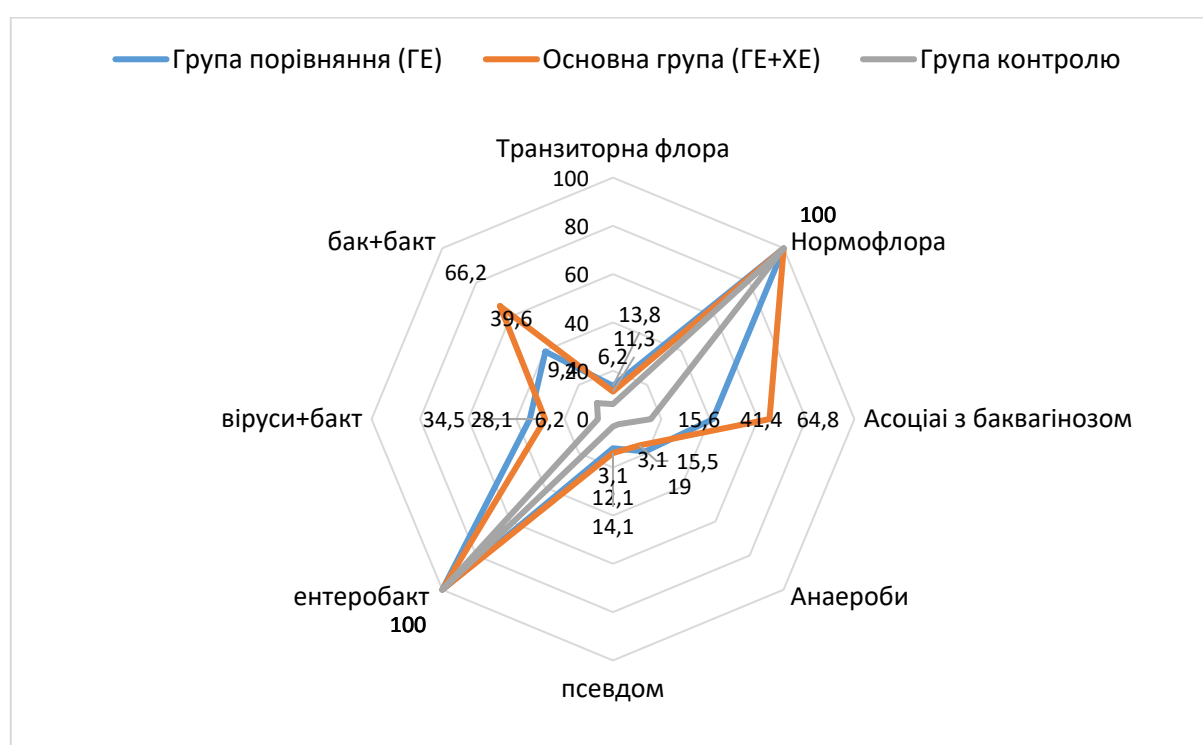


Рис. 3.15. Асоціації інфекційного агенту за даними ПЛР тесту.

Нами не було виявлено грибової мікрофлори (ознак кандідозу) та специфічної уrogenітальної інфекції (трихомонади, гонокок та інш.).

Необхідно зазначити, що ми вважали за позитивним тест ПЛР лише з показниками вище 10^3 КОЕ/мл. В той же час ми вважали, що показники ПЛР $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл є варіантом латентного інфікування без наявності активного запального процесу. Більш високий титр ПЛР $10^4 - 10^5$ КОЕ/мл свідчить про наявність запального процесу, а більш високий титр $- 10^6$ та вище говорить про

наявність активних вогнищ запального процесу. З огляду на це ми вважали за можливим більш детально розглянути ситуацію з ПЛР тестом на ентеробактеріальну флору (рис. 3.16).

Інтерпретуючи показники титрів до ентеробактерій ми звернули увагу на показову картину, що отримали: в групі контролю переважають тести з невисоким титром бактерій ($10^3 - 10^4$) – 97,1%, що достовірно більше ніж в групах жінок з ГЕ (10,3%) та жінок з ГЕ+ХЕ (0%), $p < 0,001$. В групі порівняння - жінок з гіперпластичними процесами без запалення найбільшим був середній титр $10^4 - 10^5$, (89,7%), що достовірно більше основної групи (ГЕ+ХЕ) - 2,9% та групи контролю за результатами ПЛР тесту жінок досліджуваних груп (9,4%), $p < 0,001$ що свідчить про тісний зв'язок гіперпластичних та запальних процесів.

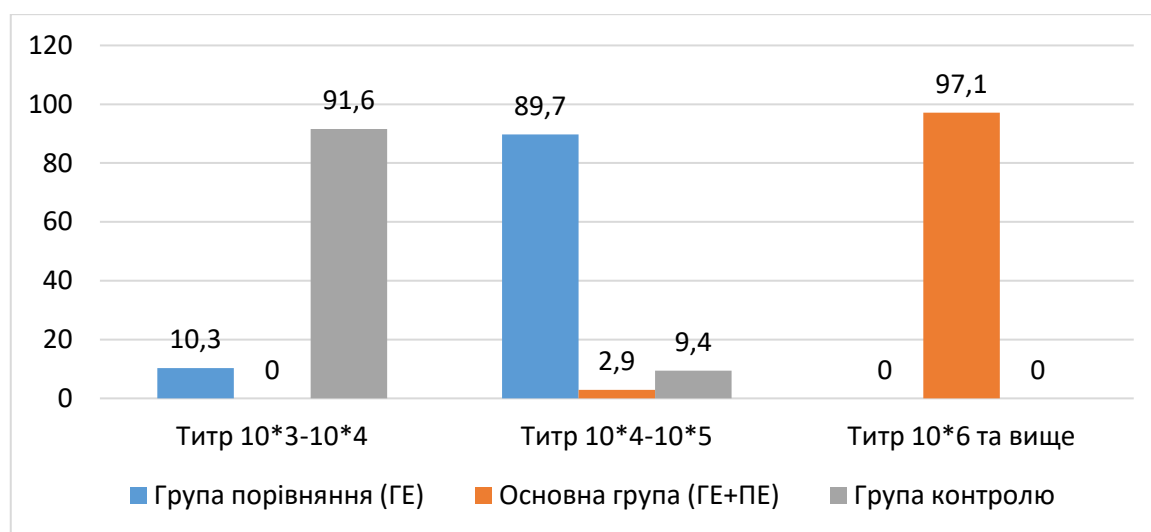


Рис. 3.16. Показники інфікованості ентеробактеріями в залежності від титру.

В основній групі жінок з поєднанням гіперпластичних процесів та хронічного ендометриту найбільшим був показник високого титру за даними ПЦР ($>10^6$) – 97,1%, що значно перевищує нульові показники в обох інших групах та свідчить про наявність запального процесу.

За результатами проведеного дослідження ми не знайшли статистично

достовірних відмінностей в значній більшості показниках підгруп між жінками з генералізованою неатиповою гіперплазією ендометрія (підгрупа 1 групи порівняння) та пацієнток з поліпами ендометрія (підгрупа 2 групи порівняння). Аналогічна картина відмічена при порівнянні підгрупи 1 основної групи (ГЕ+ХЕ) та підгрупи 2 основної групи (ПЕ+ХЕ), дані наведені в Додатку Б. За нашими даними, критеріями, за якими ці підгрупи відрізнялись, стали рівні гормонів в крові та наявність вірусного біоценозу, який є більш характерним для жінок підгруп з поліпами, незалежно від наявності хронічного ендометриту.

Виявлені особливості клініко-анамнестичного обстеження вказують на наявність запальних процесів різного (бактеріального й вірусного) генезу у пацієнток з гіперпластичними процесами та з поєднанням ГЕ+ХЕ.

Визначена статистично вірогідне збільшення рівнів гонадотропних гормонів в сироватці крові пацієнток з гіперпластичними процесами, як в групі ГЕ, так і в групі ГЕ+ХЕ. При вивченні рівнів стероїдних гормонів звертає на себе увагу збільшення рівнів естрадіолу та тестостерону при зменшенні прогестерону.

Нами виявлено, що ехографічні і гістероскопічні показники дозволили визначити значимі ознаки гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом

а) неоднорідність М-ехо (більш, ніж його збільшення);

б) вогнищеві макроскопічні зміни, що змушує виконувати тотальний вишкріб ендометрія

Були виявлені й такі морфологічні ознаки хронічного ендометриту, як:

1. наявність в ендометрії запальних інфільтратів, які складаються переважно з лімфоїдних елементів з включенням макрофагів і еозинофілів і розташованих частіше навколо залоз і кровоносних судин, рідше дифузно;

2. наявність в інфільтратах плазматичних клітин;

3. осередкове фіброзування строми;

4. склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія.

При вивченні результатів доплерографії судин ендометрія ми виявили, що

при гіперпластичних процесах ми на знайшли достовірних відмінностей від контролю, в той же час при приєднанні запального процесу відбувалось збільшення показників резистентності та пульсаційного індексу як базальних, так і спіральних судин.

Нами виявлено збільшення експресії рецепторів до естрадіолу (як в залозі так і в стромі) та експресії прогестерону в залозі в обох групах порівняння проти контролю, в той же час експресія прогестерону в стромі була зменшеною щодо показників групи контролю.

Наявність впливу інфекційного агенту підтверджується як результатами мазків так і проведеними ПЛР тестами.

Нами виявлено наявність зменшеного факультативного біотопу в групах основної та порівняння проти групи контролю, при чому найбільш виражені ці зміни в основній групі з поєднанням GE+XE, високий рівень умовно патогенної мікрофлори, насамперед, резидента кишкової мікрофлори *Enterococcus faecalis*, та вірусних агентів. При чому збільшення вірусного агенту характерно для жінок з ПЕ, як без запалення, так і при поєднання ПЕ+XE.

Звертає на себе увагу, що в групі жінок з поєднанням гіперпластичного та запального процесів ми спостерігали значне збільшення асоційованих інфекційних агентів, як мікроорганізмів, так і вірусів. Звертає на себе увагу стовідсоткова присутність ентеробактерій у респонденток усіх груп. При чому при гіперпластичних процесах характерним є наявність середніх показників титрів до ентеробактерій, що свідчить про схильність до запального процесу чи хронічний перебіг запалення, в групі жінок з наявністю хронічного ендометриту титр виявлених ентеробактерій є високим, що свідчить про більш активний хронічний запальний процес з ймовірними вогнищами активного запалення. В групі контролю цей показник є низьким і свідчить про наявність інфекційного агенту, без ушкодження ендометрія. Виявлення представників кишкової мікробіоти в ендометрії, свідчить про ймовірну роль дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту (наприклад, як наслідок некоректного застосування антибіотикотерапії) в інфікованості порожнини матки. На нашу думку, показник

титру ентеробактерій за ПЛР тестом може бути маркером запального процесу й діагностичним критерієм для обрання методу лікування.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях:

1. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2021). Особливості інструментальних методів дослідження при поєднанні гіперплазії ендометрія з хронічним ендометритом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 623-627. **(Фахове видання України).**

2. Abdullaiev, V.E. (2022). The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of morphology*, 28(1), 48-53. **(Фахове видання України).**

3. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту. *Здоров'я жінки*, 3(160), 4-8. **(Фахове видання України).**

5. Hryhorenko, A., Abdullaiev, V., Slyvka, E., Dusyk, A. (2020). Clinico-pathogenic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. *World medicine journal*, 1, 237-244. **(Фахове видання Польщі).**

7. Абдуллаєв, В.Е. Роль гістероскопії у гіперпроліферативних процесів асоційованих з хронічним ендометритом. «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р., С. 56-58. **(Тези).**

8. Абдуллаєв, В.Е. Порівняння результатів патоморфологічного та імуногістохімічного методів дослідження ендометрію з методами діагностики біоценозу нижніх відділів статевого тракту у пацієнток з гіперпроліферативними процесами ендометрію та хронічним ендометритом. «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р., С. 101-103. **(Тези).**

РОЗДІЛ 4

ПРОГРАМА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЕНДОМЕТРІЇ

З урахуванням проведених нами досліджень, ми вважали за доцільним провести етапне лікування у означеного контингенту жінок з гіперпластичними процесами ендометрія і оцінити ефективність лікування через шість, дванадцять та двадцять чотири місяці після проведення гістероскопії.

На наш погляд, загальний алгоритм обрання методу лікування ГЕ буде виглядати наступним чином (рис 4.1)



Рис 4.1. Алгоритм вибору методу лікування при ГЕ.

Метою лікування є зменшення ризику рецидивування гіперплазії будь якого генезу, враховуючи той факт, що рецидив гіперпластичного процесу є загрозливим симптомом, який свідчить про високий ризик подальшої малігнізації та є одним з показань до проведення радикального оперативного втручання.

На другому етапі дослідження ми поділили відібраних жінок репродуктивного віку на три групи: основну, порівняння і контрольну. Обсяги досліджень вказані на табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Методи проведених досліджень та їх обсяги

Методи досліджень	Обсяги досліджень	
	n	Кількість досліджень
1. Анамнестичне дослідження	161	161
2. Гінекологічний огляд	161	775
3. Клініко-лабораторні дослідження	161	775
3.1. Антропометричні дослідження	161	161
3.2. Загальний аналіз крові	161	161
3.3. Загальний аналіз сечі	161	161
3.4. Біохімічний аналіз крові	161	161
3.6. Бактеріоскопічне дослідження	161	161
3.7. ПЛР	161	161
4. УЗД та доплерометрія	161	504
5. Гістероскопія	161	202
6. Морфологічне дослідження	161	202
7. Імуногістохімічне дослідження	161	161

Після проведеного курсу лікування жінкам проводились контрольні

дослідження, що включали УЗД та доплерометричне дослідження ендометрія. За показаннями проводилось повторне діагностичне вишкрібання з подальшою гістероскопією. Ми вважали за доцільне провести контрольні дослідження через 6, 12 та 24 місяці після запропонованого нами лікування та порівняти його з результатами традиційного лікування. Гістероскопію проводили лише на останньому етапі контролю.

Після роздільного вишкрібання всім пацієнткам була призначена гормональна терапія. Обов'язковою умовою призначення гормональної терапії була відсутність протипоказань. Призначались гестагени, з 5 по 25-й день циклу, в дозі 5 мг 1 раз на день на протязі 6 місяців.

Зважаючи на патогенетичну роль хронічного запального процесу та наявність дії інфекційних агентів, з жінок груп порівняння ми обрали наступні групи: група порівняння, основна група та група контролю. В групу контролю увійшли 23 жінки з гіперпластичними процесами без наявності хронічного ендометриту та титром *Enterococcus faecalis* 10^4 - 10^5 , які лікувались за традиційною методикою – гестагенами за описаною схемою протягом 6 місяців. В групу порівняння біли включені 29 жінок з гіперпластичними процесами без супутнього хронічного ендометриту, які мали за даними ПЛР титр до *Enterococcus faecalis* 10^4 - 10^5 та лікувались крім циклу гестагенів протизапальними нестероїдними препаратами на протязі 3 місяців. До основної групи ми віднесли 49 жінок з поєднанням гіперпластичних процесів та хронічного ендометриту, з титром *Enterococcus faecalis* 10^6 та вище, які отримували крім гормональної терапії гестагенами за означеною методикою, ще й антимікробну терапію, а також протизапальну терапію нестероїдними препаратами на протязі 4 місяців. Жінки, які починали запроповану терапію та з будь яких причин її не завершили та не пройшли контрольних обстежень в групи не враховувались.

Для антимікробної терапії широкого спектру дії використовували поєднання перорального фторхінолону та доксицикліну протягом 7-10 днів на фоні призначення курсу фізіотерапії. (таблиця 4.2).

За необхідністю призначались препарати кальцію та вітаміну D₃ для профілактики остеопорозу, який є найчастішим ускладненням довготривалого використання гестогенів. У жінок експериментальних груп при появі больових симптомів в ділянці шлунку, диспептичних розладів – інгібітор протонної помпи пантопрозол 40 мг на добу 5-7 днів. У жінок при використанні антимікробної терапії призначали пробіотики, підбираючи їх індивідуально. Всім жінкам було рекомендовано зменшити калорійність раціону на 10-15% з метою профілактики набору ваги.

Таблиця 4.2

Схеми лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія

Патологія ендометрія	n	Схема лікування
Контрольна група Гіперплазія ендометрія без хронічного ендометриту (титр Enterococcus faecalis 10*4-10*5)	23	1. Норетистерон по 5 мг внутрішньо, 1 раз на добу протягом 6 місяців.
Експериментальна група № 1 Гіперплазія ендометрія без хронічного ендометриту (титр Enterococcus faecalis 10*4-10*5)	29	1. Норетистерон по 5 мг внутрішньо, 1 раз на добу протягом 6 місяців. 2. Мелоксікам 15 мг на добу 1 місяць, 7,5 мг на добу – 2 місяці.
Експериментальна група № 2 Поєднання гіперплазії ендометрія та хронічного ендометриту (титр Enterococcus faecalis 10*6 та вище)	49	1. Норетистерон по 5 мг внутрішньо, 1 раз на добу протягом 6 місяців. 2. Мелоксікам 15 мг на добу 1 місяць, 7,5 мг на добу – 2 місяці. 3. Офлоксацин 400 мг на добу та доксциклін 100 мг двічі на добу – 10 днів.

При призначенні лікування ми враховували схему патогенезу виникнення

гіперплазії ендометрія на фоні хронічного запального процесу (рис. 4.2).

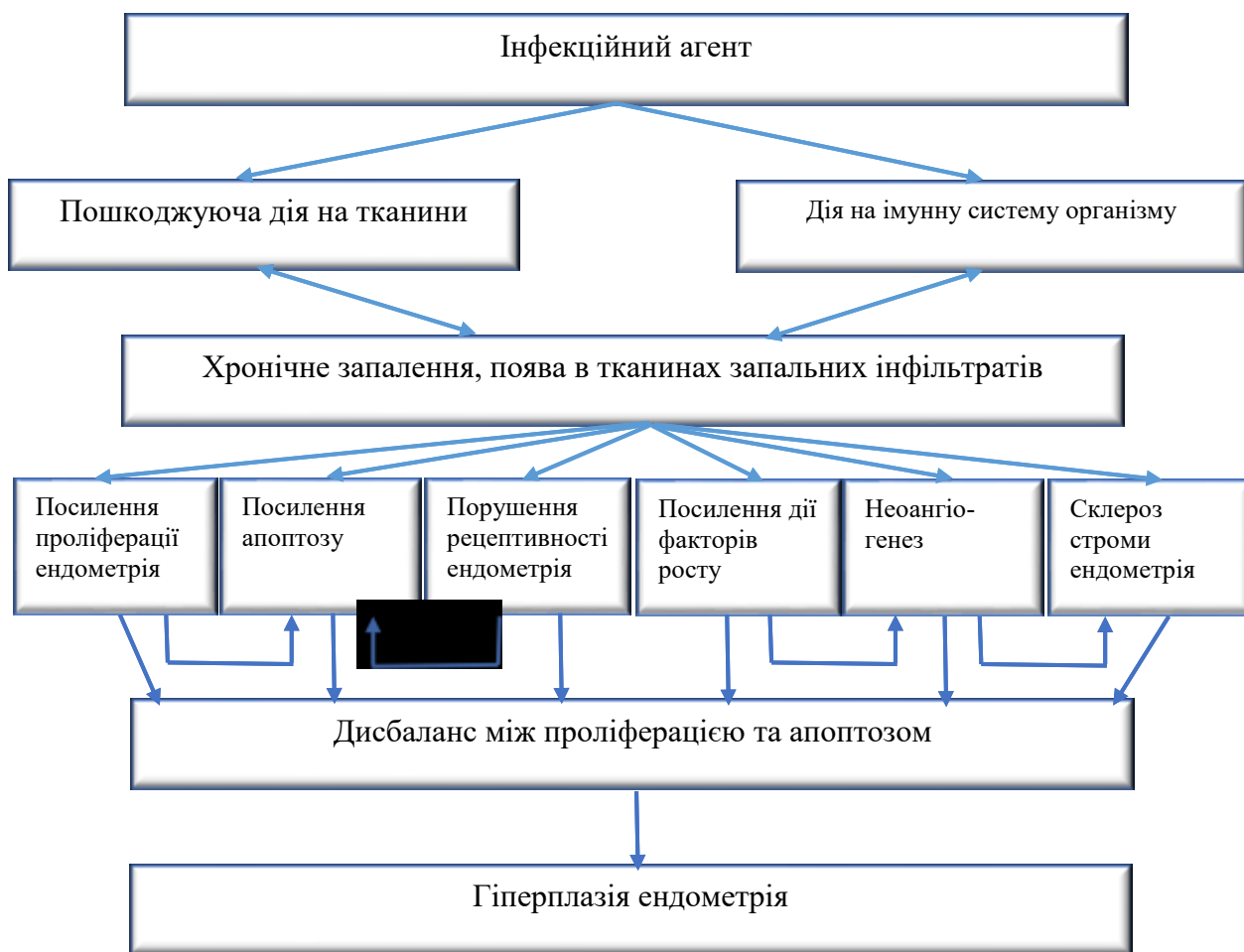


Рис. 4.2. Патогенетична схема виникнення гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту.

Використання протизапальних нестероїдних засобів, пригнічує синтез простагландинів, через що відбувається його протизапальний ефект. Це надає нам можливість уявити його ефективний вплив на нормалізацію дисбалансу між проліферацією та апоптозом, в основі якої лежить вплив хронічного запального процесу.

У 94 пацієток ми відмічали різні побочні ефекти як від тривалого використання гестогенів, так і від прийому інших груп препаратів. Так, необхідно зазначити, що близько у половини жінок (44 жінки – 44,8%), які використовували гестагени, з'являлися різні побічні ефекти, які наведені на рис. 4.3.

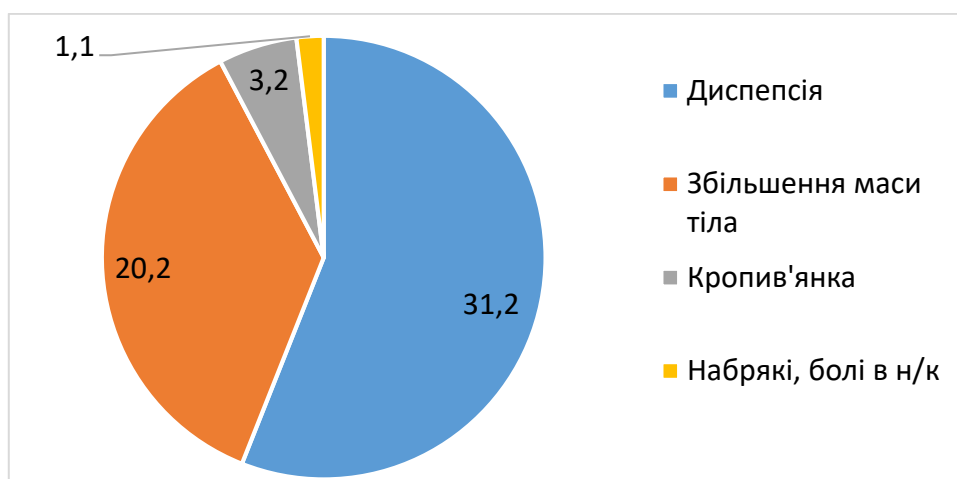


Рис. 4.3. Побічні ефекти від довготривалої гормональної терапії.

Показаннями для побічного ефекту після лікування гестагеном пацієнок з'явилися: диспепсія - 30 (31,2%), збільшення маси тіла - 19 (20,2%), кропив'янка – 3 (3,2%), набряки нижніх кінцівок, больові відчуття по ходу вен нижніх кінцівок – 1 (1,1%).

Контроль ефективності проведеного лікування включав ехорафію через 6, 12, 24 місяців. після закінчення курсу лікування, а також цитологічне дослідження аспірату із порожнини матки та аналіз повернення клінічних симптомів. Результати оцінки ефективності приведені на рис 4.4.

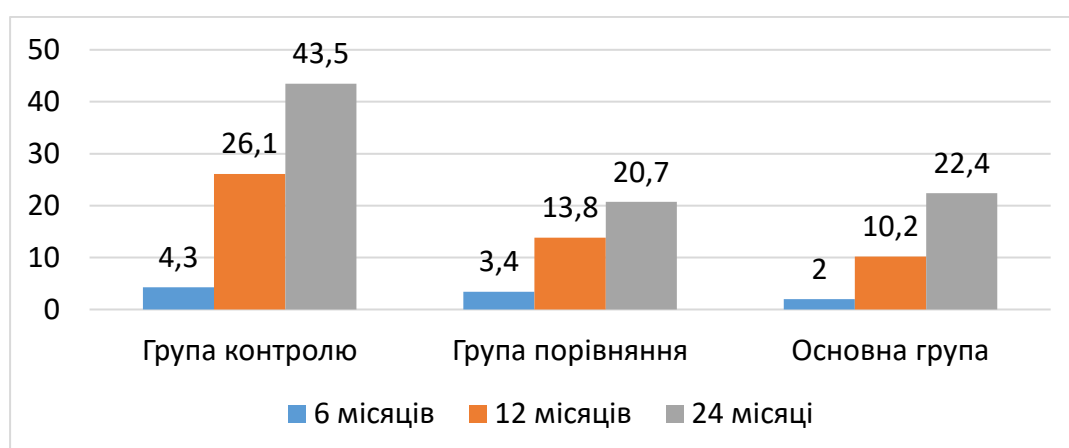


Рис. 4.4 Ступінь рецидиву гіперплазії ендометрія в залежності від терміну після проведення гістероскопії.

Рецидив ГЕ через 6, 12 та 24 місяців спостереження склав 2,0%; 10,2%, та

22,4% у пацієнток з ХЕ та ГЕ відповідно.

Рецидив ГЕ у пацієнток із ГЕ без ХЕ відповідно склав через 6 міс. у 3,4% спостережень, через 12 міс. у 13,8% спостережень та через 24 міс. у 20,7% спостережень. У групи контролю з ГЕ без ознак ХЕ та титром *Enterococcus faecalis* (10^4 - 10^5) частота рецидивів складала 4,3% через 6 місяців лікування, 26,1% через 12 місяців та 43,5% після 24 місяців, що приблизно відповідає даним щодо ефективності гормональної терапії гестагенами у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія [50, 53, 54, 119, 120, 122, 125, 134]. Якщо розглядати динаміку розвитку рецидивів, то дані через 6 місяців в усіх досліджуваних групах суттєво не відрізняються. Через рік ми вже відмічаємо статистично вірогідну різницю між показниками рецидивів в групах ГЕ+ХЕ та контролю (10,2% проти 26,1% відповідно, $p < 0,05$), проте з групою порівняння (ГЕ без ХЕ) різниця хоча й суттєва, та не знайшла статистичного підтвердження (13,8% проти 26,1% в групі контролю $p > 0,05$). В термін через 2 роки (24 місяці) ми спостерігали деяку перевагу рецидування в основній групі (ГЕ+ХЕ) проти групи порівняння (ГЕ), та вона не була статистично достовірною (22,2% проти 20,7% відповідно), в той же час показники в обох групах статистично достовірно відрізняються від показників групи контролю (43,5%, $p < 0,05$).

За результатами проведення УЗД з доплерометрією ми отримали наступні результати (див. табл. 4.3).

За нашими даними ми відмічаємо тенденцію щодо зменшення розмірів матки в групах основній та порівняння щодо групи контролю, в той же час ця тенденція не є статистично достовірною ($p > 0,05$). Зменшення М-еха відмічається також в обох експериментальних групах, так, в групі порівняння (ГЕ) вона склала $11,9 \pm 0,4$ мм, в основній (ГЕ+ХЕ) $11,6 \pm 0,3$, а в групі контролю $13,2 \pm 0,6$ та при порівнянні групи жінок з ГЕ+ХЕ з контролем має статистичну достовірність ($p < 0,05$). На наш погляд це свідчить про те, що з певним часом у жінок, які мають навіть середній титр умовнопатогенної флори виникають ознаки хронічного запального процесу в ендометрії, в той же час, призначення тривалого курсу нестероїдних протизапальних засобів нівелює симптоми запалення, та

нормалізує стан жінок.

Таблиця 4.3

Дані УЗД у респонденток досліджуваних груп після лікування

Симптом	Група порівняння (n=29)		Основна група (n=49)		Група контролю (n=23)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	П-О	П-К	О-К
Довжина тіла матки (мм)	41,1	3,2	41,3	3,3	45,5	1,7	0,044	1,214	1,131
Передньозадній розмір матки (мм)	36,6	3,8	36,1	3,5	37,6	3,3	0,097	0,199	0,312
Ширина тіла матки (мм)	46,1	3,3	45,7	2,4	47,1	2,6	0,098	0,238	0,396
Об'єм тіла матки (мм ³)	46,7	5,8	45,3	4,3	51,3	4,1	0,194	0,648	1,010
Об'єм правого яєчника (мм ³)	4,8	1,8	4,5	1,0	5,4	0,7	0,146	0,311	0,737
Об'єм лівого яєчника (мм ³)	4,9	0,9	4,7	1,1	5,2	0,8	0,141	0,249	0,368
Розмір М-ехо (мм)	11,9	0,4	11,6	0,3	13,2	0,6	0,600	1,803	2,385*

Примітка. * - $p < 0,05$.

Патологічні зміни міометрію за результатами УЗД див. табл. 4.4.

За нашими даними відмічається тенденція до зменшення патологічних змін міометрію в обох групах з проведеним запропонованим лікуванням порівняно з групою контролю, де лікування проводилось за стандартною

методикою. Так зменшились показники неоднорідності та збільшеності М-ехо та розширення судин міо- та ендометрія, в той же час ці зміни не були підтверджені статистично ($p>0,05$). Дані щодо зміни показників в динаміці представлені на рис. 4.5.

Таблиця 4.4

Патологічні зміни міометрію у респонденток досліджуваних груп після проведеного лікування за даними УЗД

Симптом	Група порівняння (n=29)		Основна група (n=49)		Група контролю (n=23)		Коефіцієнт Фішера ϕ		
	n	%	n	%	n	%	П-О	П-К	О-К
Неоднорідність та збільшення М-ехо	3	10,3	5	10,2	5	21,7	0,014	1,131	1,262
Розширення судин міо- та ендометрія	6	20,7	12	24,5	8	34,7	0,388	1,129	0,887
Ділянки атрофії ендометрія	2	6,9	2	4,1	2	6,3	0,528	0,087	0,394

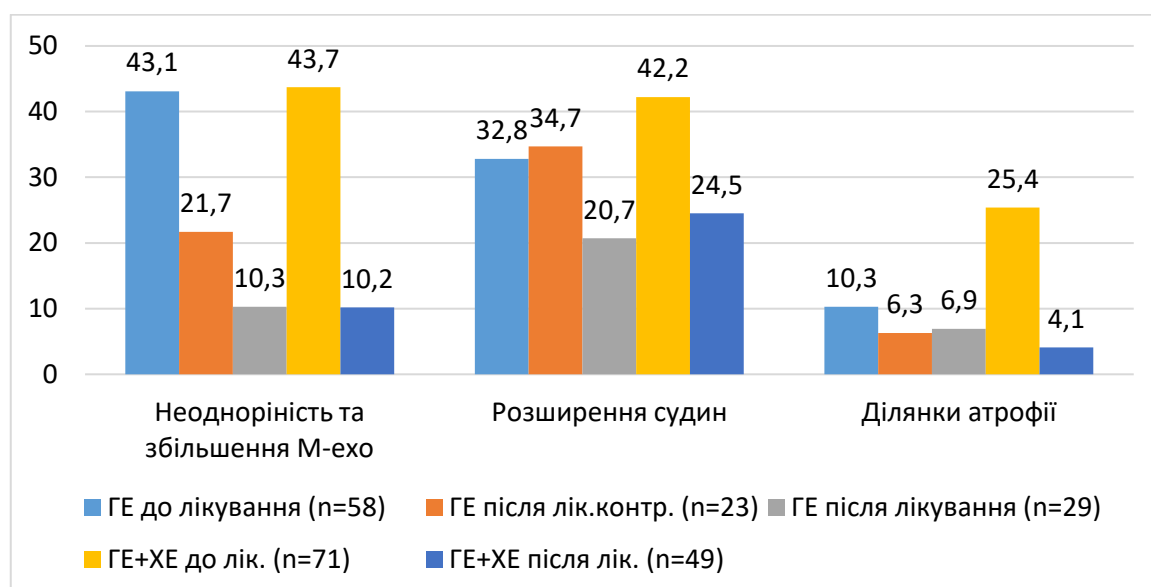


Рис. 4.5 Патологічні зміни міометрію у пацієнток досліджуваних груп до та після проведеного лікування за даними УЗД

На нашу думку досить показовою є зміни показників в динаміці, в залежності від лікування. Так, ми бачимо статистично вірогідну різницю в зменшенні показників патологічних змін як в групі жінок з ГЕ так і ГЕ+ХЕ до та після запропонованої схеми лікування практично за всіма показниками ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Нас зацікавило питання, чи викликані ці зміни проведеним лікуванням або пов'язані із випадковими факторами. Для цього ми використали Z критерій порівняння, прийнявши відсутність симптому за 1, а наявність за 2. Візьмем за приклад симптом неоднорідності та збільшення М-ехо в групі жінок з ГЕ+ХЕ до та після запропонованого лікування.

$$\bar{x}'_{0Г} = (31*2+40*1)/71=1,437, \text{ а } \bar{x}''_{0Г} = (5*2+44*1)/49=1,102.$$

Різниця $x_p=0,335$, доведемо, що вона не є випадковою, а є результатом проведеного лікування. Для цього ведемо нульову гіпотезу H_0 – «різниця показників в основній групі до і після проведеного лікування є випадковою, тобто $\bar{x}'_{0Г} \geq \bar{x}''_{0Г}$ та альтернативну (протилежну) гіпотезу H_1 – «різниця між показниками в ЕГ до і після лікування не є випадковою», тобто $\bar{x}'_{0Г} < \bar{x}''_{0Г}$.

$$S'^2_{0Г} = (71/70)*((31*4+40*1)/71-1,437*1,437)=0,248$$

$$S''^2_{0Г} = (49/48)*((5*4+44*1)/49-1,102*1,102)=0,094$$

$$Z_{cn} = 0,335/0,053 = 6,321, \text{ а } Z_{кр} = 2,32, \text{ отже } Z_{cn} > Z_{кр}$$

Отже, ми відхиляємо нульову гіпотезу та приймаємо альтернативно, тобто різниця між значеннями не є випадковою та викликана проведеним лікуванням.

Аналогічним чином нами підтверджено, що достовірні зміни: зменшення неоднорідності та М-ехо у жінок з ГЕ та проведеним лікуванням; зменшення розширення судин та ділянок атрофії у жінок з ГЕ+ХЕ на фоні проведеного експериментального лікування не були випадковими, та викликані саме умовами запропонованого лікувального комплексу. Інші дані такого підтвердження не знайшли.

Результати проведеної доплерометрії судин ендометрія у жінок з ГЕ після лікування наведені в табл.4.5 та рис. 4.6.

В той же час ці тенденції не знайшли статистично достовірного

підтвердження ($p > 0,05$).

Таблиця 4.5

Дані доплерографії судів ендометрія у респонденток досліджуваних груп після проведеного лікування

Симптом	Група порівняння (n=29)		Основна група (n=49)		Група контролю (n=23)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	П-О	П-К	О-К
BARI	0,46	0,02	0,45	0,02	0,41	0,02	0,200	1,179	1,200
BAPI	0,71	0,03	0,72	0,04	0,66	0,03	0,224	1,768	1,342
CARI	0,38	0,02	0,39	0,04	0,33	0,02	0,600	0,707	1,200
CAPI	0,52	0,03	0,55	0,04	0,49	0,03	0,200	1,179	1,200

За нашими даними, стан базальних та спіральних судин ендометрія був кращим у жінок груп порівняння та основної порівняно з групою жінок контролю (з ГЕ та традиційним лікуванням гестагенами).

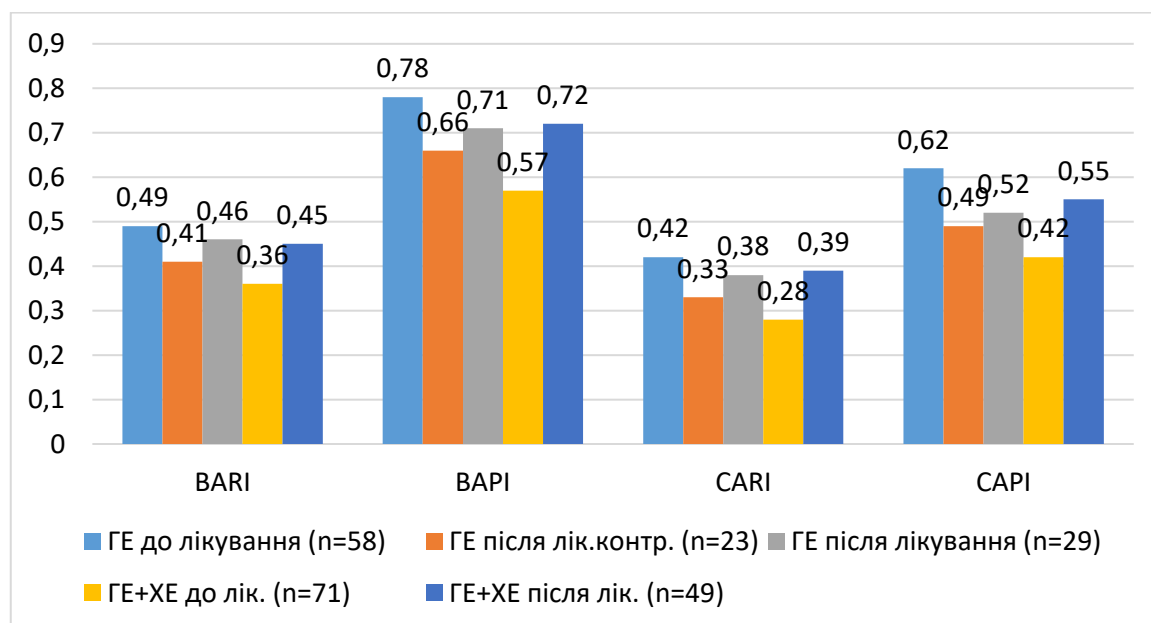


Рис.4.6. Дані доплерографії судин ендометрія у пацієток досліджуваних груп до та після проведеного лікування.

Стан судинної стінки за нашими даними не мав статистично достовірних змін, що також підтверджується за допомогою порівняння та використання Z-методу. Отже зміни стану судин мали більш випадковий характер, що говорить про певні недоліки в запропонованій системі лікування.

У 12 жінок групи контролю (ГЕ), 13 жінок групи порівняння (ГЕ) та 16 жінок основної групи були проведені діагностичні вишкрібання порожнини матки, з проведенням гістероскопії та морфологічного дослідження, з вивченням стану експресії до рецепторів естрадіолу та прогестерону та морфометрії. Рівні експресії рецепторів ендометрія до прогестерону та естрадіолу наведені в табл. 4.6. та рис.4.7.

Таблиця 4.6

Експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону в досліджуваних групах (H-score) після проведеного лікування

Експресія рецепторів	Група порівняння (n=13)		Основна група (n=16)		Група контролю (n=12)		Коефіцієнт Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	П-О	П-К	О-К
До естрадіолу (залоза)	97,4	6,0	114,5	7,6	143,2	6,2	1,766	5,308 **	2,926 **
До естрадіолу (строма)	113,1	7,1	103,3	7,4	153,5	8,4	0,956	3,673 *	4,484 **
До прогестерону (залоза)	178,3	8,0	165,7	5,9	196,4	9,5	1,268	1,457	2,745 *
До прогестерону (строма)	196,4	8,2	173,2	9,8	221,5	9,7	1,816	1,976	3,503 **

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

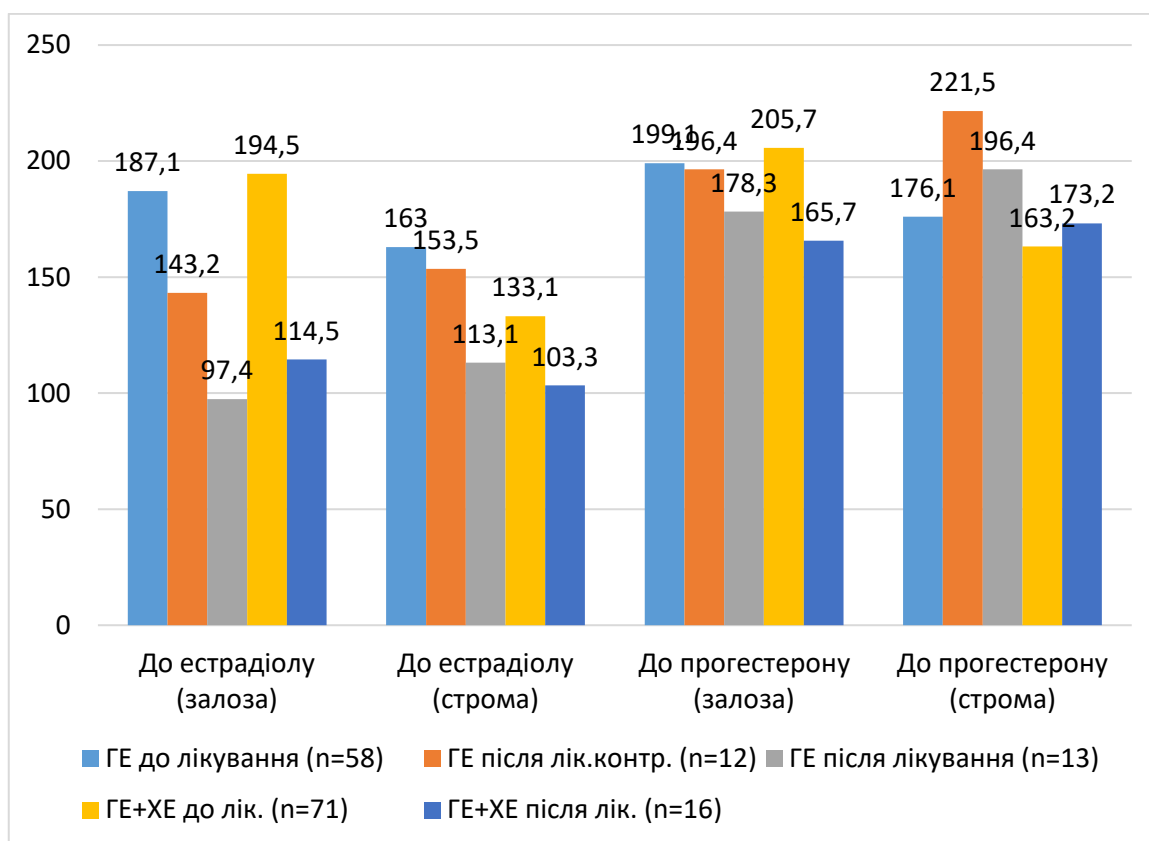


Рис. 4.7. Експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону в досліджуваних групах (H-score) до та після проведеного лікування.

Ми відмічаємо статистично достовірне зменшення експресії до естрадіолу та прогестерону у обох груп жінок, яким проводили лікування, при чому ми спостерігаємо статистично достовірну різницю між цими показниками та показниками групи контролю, де лікування проводилось за традиційною методикою ($p < 0,05$, $p < 0,01$). На наш погляд це свідчить про те, що протизапальні засоби посилюють нормалізуючий вплив гормональної терапії саме на стан рецепторного апарату в ендометрії.

За нашими даними, рецепція до естрадіолу має тенденції до покращення значно більш виражено ніж до прогестерону.

Так, у жінок з ГЕ після проведеного лікування спостерігалось статистично достовірне зниження експресії рецепторів естрадіолу як в залозі (з $187,1 \pm 11,0$ до $97,4 \pm 6,0$ після проведеного експериментального лікування, $p < 0,01$), так і в стромі (з $163,0 \pm 10,4$ до $113,1 \pm 7,1$, відповідно, $p < 0,01$). Аналогічна ситуація в

групі жінок з поєднанням ГЕ+ХЕ, в залозі експресія естрадіолу змінилась з $194 \pm 16,6$ до лікування до $114,5 \pm 7,6$ після лікування, $p < 0,01$). В стромі з $133,1 \pm 19,2$ до $103,3 \pm 7,4$, відповідно, $p < 0,05$.

Ці зміни ми перевірили за допомогою Z-критерію. Враховуючи, що ми використовували середні величини, нам необхідно було перетворити їх на параметричні, отже, ми прийняли рівень експресії нижче за 120 за низький і оцінили в 1 бал, від 121 до 170 – середній і оцінили в 2 бали, а вище 171 – в високий і оцінили в 3 бали. виявили, що $Z_{сп}$ в групі ГЕ до та після лікування для естрадіолу в залозі склав 23,5, тобто був вищий за критичне значення і ми довели, що ці зміни не були випадковими, а стали наслідком проведеного лікування. Аналогічним чином ми перевірили всі інші показники, за якими знайшли статистично вагомі відмінності, всі вони були викликані умовами запропонованого нами лікування. Інші зміни статистичного підтвердження за допомогою Z-критерію не знайшли.

Результати проведеної гістероскопії наведені в таблиці 4.7.

За результатами нашого дослідження ми маємо тенденцію до зменшення показників патологічних змін за даними гістероскопії в групах порівняння та основній, порівняно з групою контролю (ГЕ із стандартним лікуванням), в той же час ці відмінності не мають статистичної достовірності ($p > 0,05$).

Результати морфометричного дослідження наведені в таблиці 4.8. та на рис. 4.8.

За нашими даними, морфометрія вказує на те, що наше лікування впливає на стан залозистого компоненту ендометрія.

Так, насамперед, відбувається зменшення діаметру залоз та їх площі, менш показовим є стан товщини стінки залоз, де тенденція до її зменшення не була статистично достовірною, в той же час зменшення діаметру залоз в групі порівняння (ГЕ) – $37,1 \pm 4,1$ мкм проти $49,8 \pm 3,3$ мкм в групі контролю (ГЕ) було статистично достовірним ($p < 0,05$). Площина залоз складала $18,4 \pm 1,5$ % в групі жінок з ГЕ та експериментальним лікуванням та $20,1 \pm 1,1$ % в групі ГЕ+ХЕ з запропонованим лікуванням, проти $29,3 \pm 1,1$ % в групі жінок з ГЕ, які лікувались

за стандартною методикою, різниця статистично достовірна (в обох випадках $p < 0,01$).

Таблиця 4.7

Результати гістероскопії у жінок досліджуваних груп після проведеного лікування

Симптом	Група порівняння (n=13)		Основна група (n=16)		Група контролю (n=12)		Коефіцієнт Фішера ϕ		
	n	%	n	%	n	%	П-О	П-К	О-К
Нерівномірна товщина ендометрія	3	15,4	2	12,5	3	25,0	0,224	0,601	0,850
Вогнищева гіпертрофія	1	7,7	1	6,2	2	16,7	0,158	0,698	0,887
Поліпоподібні розростання	1	7,7	1	6,2	3	25,0	0,158	1,211	1,424
Нерівномірне зафарбовування	2	15,4	2	12,5	2	16,7	0,224	0,088	0,312
Гіперемія слизової	1	7,7	3	18,8	3	25,0	0,896	1,211	0,393
Точкові крововиливи	1	7,7	2	12,5	2	16,7	0,430	0,698	0,312
Нерівномірний малюнок судин разом з ділянками атрофії	1	7,7	2	12,5	2	16,7	0,430	0,698	0,312

Результати морфометричного дослідження стану ендометрія у жінок досліджуваних груп після лікування

Експресія рецепторів	Група порівняння (n=13)		Основна група (n=16)		Група контролю (n=12)		Коеф. Стьюдента $t_{ст}$		
	М	m	М	m	М	m	П-О	П-К	О-К
Діаметр залоз (мкм)	37,1	4,1	40,1	4,6	49,8	3,3	0,487	2,413*	1,713
Товщина стінки (мкм)	11,2	1,4	12,1	1,1	15,2	1,4	0,505	2,020	1,741
Площа залоз (%)	18,4	1,5	20,1	1,1	29,3	1,1	0,914	5,860**	5,914**
Діаметр ядер (мкм)	0,48	0,08	0,47	0,07	0,46	0,07	0,094	0,188	0,101

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

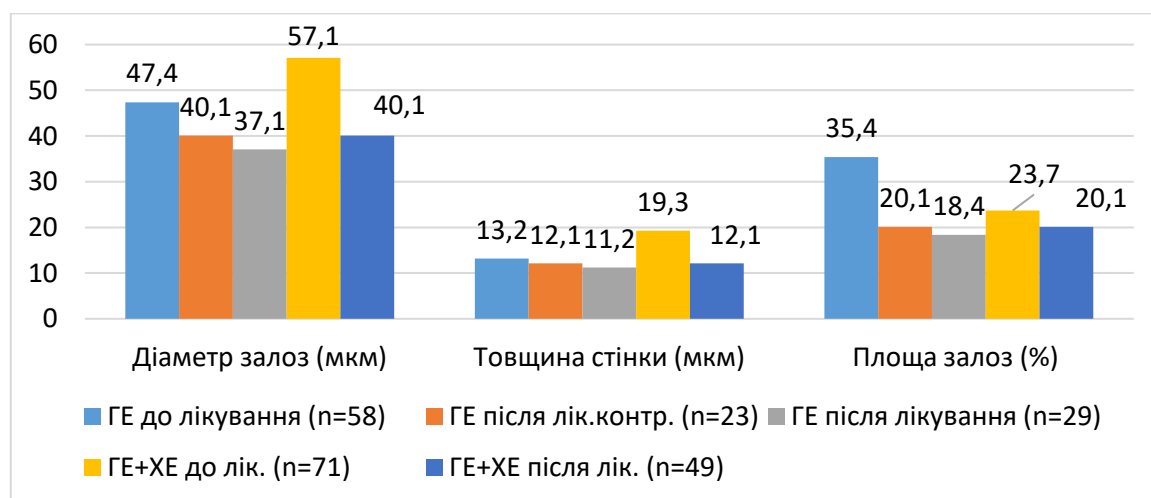


Рис. 4.8. Результати морфометричного дослідження стану ендометрія у жінок досліджуваних груп до та після лікування.

За нашими даними, в динаміці спостерігається у жінок з ГЕ – статистично достовірне зменшення діаметру та площини залоз на фоні проведеного лікування, так діаметр залоз зменшився з $47,4 \pm 6,0$ мкм до $37,1 \pm 4,1$ мкм, $p < 0,05$. Площа залоз також зменшилась з $35,4 \pm 5,1$ до $18,4 \pm 1,5$ мкм відповідно, $p < 0,05$. При цьому зменшення товщини стінки статистичної достовірності не мало. Дещо інша картина спостерігалась в групі ГЕ+ХЕ, де найбільші зміни відмічені в показниках зменшення діаметру залоз (з $57,1 \pm 8,6$ мкм до $40,1 \pm 4,6$ мкм, $p < 0,01$) та товщини стінки залоз (з $19,3 \pm 1,3$ мкм до $12,1 \pm 1,1$ мкм $p < 0,01$), при чому відсоток площі залоз зменшився незначно. Ми перевірили вищевказані зміни за допомогою Z-методу та встановили, що всі вказані показники змінились не випадковим чином, а внаслідок проведеного лікування. Інші зміни носили випадковий характер. На наш погляд морфометрія вдало доповнює наше уявлення про ефективність лікування ГЕ.

Ряд авторів вказують, що хронічний запальний процес внутрішніх геніталій є суттєвим фактор підвищеного ризику рецидиву ГЕ [43, 48, 245, 248]. Адекватна протизапальна терапія з урахуванням особливостей біоценозу ендометрія (за даними ПЛР) та правильним підбором тактики лікування (в тому рахунку й антибіотиків) дає можливість значимо знизити ризик виникнення рецидиву гіперпластичного процесу, також при наявності супутнього хронічного ендометриту.

На наш погляд, наявність у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія різних варіантів умовнопатогенної мікрофлори та її асоціативних варіантів, в тому числі з вірусами говорить про постійний ризик розвитку в подальшому запального процесу різної інтенсивності, що, в свою чергу, підвищує ймовірність рецидування патології. Блокування пов'язаних з запаленням ланок патогенетичного процесу має можливість значно знизити ризик рецидивів, тому ми вважаємо за доцільне включення протизапальних нестероїдних засобів до схем лікування форм гіперплазії ендометрія без атипії.

Основні положення даного розділу відображені в публікаціях:

1. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Результати лікування гіперплазії ендометрія із застосуванням протизапальних нестероїдних засобів на тлі хронічного ендометриту та без супутнього запального процесу. *Буковинський медичний вісник*. 3(103), 3-8. **(Фахове видання України)**.

2. Абдуллаєв, В.Е. Результати лікування гіперплазії ендометрію на фоні хронічного ендометриту. «Modern research in world science»: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 4-6 вересня 2022 р., С. 85-86. **(Тези)**.

РОЗДІЛ 5

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Хронічне запалення розглядається сприятливим фоном для розвитку дисрегенераторних гіперпластичних і неопластичних процесів різної локалізації. Проведені дослідження дозволило виявити, що хронічний ендометрит характеризується тривалим і малосимптомним перебігом, порушенням менструального циклу і репродуктивної функції (безпліддя, невиношування вагітності), стертими формами захворювання. Від початку гострого, або підгострого ендометриту до появи симптомів гіперплазії ендометрія проходить не менше 5-8 років, коли з'являються аномальні маткові кровотечі, більш виражений больовий синдром, ознаки анемії [279, 280]. У патогенезі розвитку гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту провідну роль відіграють інфекційно-запальні фактори, реінфікування, травматичні ушкодження (вишкрібання матки при аборті і мимовільному викидні, внутрішньоматкові маніпуляції, в тому числі встановлення ВМС), зниження імунологічної захисту в результаті повторних соматичних і інфекційних захворювань (гастрит, холецистит, ГРВІ, грип), дисгормональних порушень [25, 58, 75]. Отже, в основі патогенезу ХЕ лежить тривалий вплив цитокінів, інших факторів на тканину ендометрія, що призводить до багаторівневих патологічних змін, порушенню нормальної циклічної трансформації і рецептивності тканини з розвитком аномальних маткових кровотеч, больового синдрому, порушення кровотоку в матці з переважанням пошкодження на рівні базальних і спіральних артерій матки, порушення перфузії тканини [32, 202, 204, 224, 225].

В той же час, особливості впливу інфекційно-запальних факторів на розвиток гіперпластичних процесів, їх реалізація на молекулярному рівні вивчені недостатньо. Розуміння ключових молекулярних механізмів розвитку ГЕ на тлі ХЕ сприяє формуванню базових критеріїв для створення нових підходів до тактики лікування, а також лікарських препаратів. В наше

дослідження було включено 161 пацієнтка, в залежності від наявності гістологічних ознак ХЕ пацієнти розділені на дві групи: групу порівняння 1 склали 58 жінок з ГЕ (в тому числі з ПЕ); основну групу (поєднання ГЕ з ХЕ) – 71 жінка (в тому числі з ПЕ). Групу контролю склали 32 жінки, які знаходились на стаціонарному обстеженні та у яких патології ендометрія не було виявлено.

Найбільша вікова категорія в групі порівняння (ГЕ) складала 40-49 років (53,4%) проти 26,7% в основній групі з поєднанням ГЕ + ХЕ, $p < 0,01$, а в основній групі (ГЕ з ХЕ) максимальна кількість респонденток була в віковій категорії 30-39 років (53,6% проти 31,1% в групі порівняння (ГЕ), $p < 0,01$).

З метою виявлення клініко-анамнестичних і діагностичних особливостей гіперплазії ендометрія на фоні хронічного ендометриту у обстежених пацієнток нами проведено детальний порівняльний аналіз показників в сформованих групах жінок. При аналізі віку пацієнток були виявлені наступні особливості: хронічний ендометрит після перенесеного гострого запального процесу геніталій, або внутрішньоматкового втручання (аборту, ручного відділення плаценти і виділення посліду), в 53,6% зустрічається в молодому віці 30-39 років, на віковий інтервал найбільш важливий в реалізації репродуктивної функції. ГЕ мали місце частіше в інтервалі 40-49 років (53,4%). Відзначено, що пацієнтки з ГЕ на тлі ХЕ характеризуються більш раннім появою гіперпластичних змін слизової оболонки матки (на 5-10 років раніше) в порівнянні з пацієнтками з ГЕ без ХЕ. Збільшення частоти проліферативних процесів в ендометрії з віком відзначено багатьма авторами [5, 281, 282].

Аналіз клінічної симптоматики дозволив виявити, що пацієнтки часто скаржилися на менорагію і астеничний синдром, причому достовірної відмінності між групами за цими симптомами не було виявлено. В той же час інші симптоми частіше мали місце у жінок основної групи, у яких ГЕ в поєднанні з ХЕ. Так, больовий синдром (35,2% проти 5,2%, $p < 0,01$), метрорагія (31,0% проти 10,3%, $p < 0,01$), дисменорея (45,1% проти 19,0%, $p < 0,01$) достовірно частіше зустрічалися в основній групі з поєднанням гіперпластичних процесів з хронічним ендометритом проти групи порівняння з виключно гіперпластичними

процесами. Отримані дані не суперечать даним інших дослідників, що розглядають мено-метрорагію як основний клінічний прояв ГЕ і больовий синдром часто у жінок з ХЕ [8, 10, 15, 18, 32, 38, 46-48, 76, 84, 202, 225, 240].

Для уточнення ролі анамнестичних факторів у розвитку гіперплазії ендометрія у пацієнток, ми проаналізували характер і особливості менструальної і репродуктивної функцій. Крім того, нами вивчені наявність у жінок в минулому загальносоматичних і гінекологічних захворювань, а також особливості та характер їх перебігу в даний час. При вивченні анамнестичних даних щодо соматичного статусу у обстежених пацієнток, проведено аналіз частоти захворювань, перенесених респондентками в дитинстві, ми відзначили досить високий рівень інфекційних захворювань в основної групи (грип 93,8%; краснуха 74,4%; ГРВІ 2 раз в рік і більше 54,3%, ГРВІ 1 раз на рік 45,0%, дещо менше вітряна віспа 24,8% та епідемічний паротит 17,1%), що свідчить про високий інфекційний індекс у даної категорії хворих, та статистично вірогідно більший показників групи контролю (здорових жінок).

Статистично значущих відмінностей між частотою спадкової навантаженості хворих на онкологічні захворювання не виявлено. Наші дані дещо суперечать дослідникам, які відмічають високий ступінь спадкової навантаженості хворих з ГЕ з розвитку пухлинних захворювань статевих органів [5, 7, 12, 14, 37, 38, 47]. При анамнезі менструальної функції, визначено, що середній вік менархе склав в групі жінок з ГЕ склав $13,8 \pm 1,6$ років, у групі жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ склав $13,1 \pm 1,5$ років, в групі контролю $13,3 \pm 1,9$ років. На відміну від ряду дослідників, ми не отримали достовірних відмінностей цих показників [48, 112]. Більшість обстежених жінок відзначали регулярний менструальний цикл (81,4%), нерегулярний лише у 18,6%. Середня тривалість менструацій склала 5 -6 днів, варіюючи від 2 до 9 днів. Звертає на себе увагу, при аналізі інтенсивності кров'яних виділень під час менструації, що 6,2% скаржились на мізерні кров'яні виділення, в той же час 49,6% жінок вказували на рясні кров'яні виділення. Метрорагія відмічалась у 21,7% а дисменорея у 33,3% жінок досліджуваних груп основної та порівняння). Ми відмічаємо

вагому, статистично достовірну перевагу респонденток групи контролю в регулярних (96, 9% проти 81,4%, $p < 0,01$), середньої тривалості 5-7 днів (90,6% проти 74,4%, $p < 0,01$) та помірної інтенсивності (84,3% проти 44,2%, $p < 0,01$) менструацій. Отже, саме ХЕ і ГЕ в цих випадках викликали порушення нормальної циклічної десквамації ендометрія з розвитком кровотечі. Отримані дані не суперечать даним інших дослідників [36, 77, 84]. Перименструальні кров'яні виділення зі статевих шляхів при ХЕ за даними літератури є «ключовим» симптомом захворювання [36, 46, 48]. За нашими даними перименструальні кров'яні виділення мали місце у 19 (33,3%) хворих з ХЕ. При цьому кров'яні виділення до менструації відзначили 6 (10,5%) жінок, кров'яні виділення після менструації відзначили 9 (15,8%) жінок, серединні кров'яні виділення протягом декількох днів скаржилися 4 (7,0%) жінок.

При аналізі репродуктивної функції у 28,7% жінок досліджуваних груп спостерігається безпліддя, на пологи вказували 67,4% пацієнток, з них повторні пологи – 38,0%; штучні аборти - 34,1%, з них повторні переривання вагітності - 13,9% жінок; невиношування -1,6%; безпліддя – 28,7%; ускладнення після пологів 8,5% і абортів 5,4% випадків. На порушення репродуктивної функції у таких пацієнток вказують і інші дослідники [27, 29, 30, 42].

Важливу роль у розвитку ХЕ грає носіння ВМС. Вивчення даних анамнезу пацієнток про використання різних методів контрацепції після початку статевого життя показало, що переважна кількість жінок контрольної групи використовувала контрацепцію (93,7%), при чому спостерігалась статистично достовірна перевагу в усіх методах контрацепції окрім використання ВМС. Використання внутрішньоматкових контрацептивів характерно для жінок обох груп порівняння та основної, в той же час необхідно враховувати, що застосування даного методу контрацепції є фактором ризику розвитку хронічного запального процесу в порожнині матки. На сьогоднішній день використання ВМС виправдано тільки після реалізації жінкою репродуктивної функції або з лікувальною метою.

Анамнез супутніх екстрагенітальної захворювання у обстежених жінок

виявив наступні відмінності: 75,2% досліджуваних жінок не мали екстрагенітальної патології, 16,3% мали поодинокі екстрагенітальні захворювання в анамнезі, а 8,5% - поєднання декількох екстрагенітальних захворювань. Привертає увагу те, що в групі порівняння жінок з ГЕ статистично достовірно переважають поєднання декількох захворювань (17,3% проти 1,4% групи № 2, $p < 0,01$). У жінок контрольної групи достовірно переважає кількість респонденток з відсутністю екстрагенітальної патології (90,6% проти 75,2%, $p < 0,05$). Розглядаючи структуру екстрагенітальної захворюваності за групами, необхідно звернути увагу на статистично достовірну перевагу в групі порівняння жінок з ГЕ серцево-судинних захворювань (24,1% проти 7,0% в основній групі з поєднанням ГЕ з ХЕ, $p < 0,01$) та захворювань шлунково-кишкового тракту (12,1% проти 1,4%, $p < 0,01$ відповідно).

Ми також провели детальний аналіз частоти гінекологічних захворювань в анамнезі. У жінок досліджуваних груп ми відмічаємо високі рівні запальних захворювань органів малого тазу (76,7%), та міоми матки (аденоміозу) – 15,5%. Найбільш часто запальні захворювання органів малого тазу зустрічалися в основній групі, та були достовірно вищими ніж в групі порівняння (ГЕ) - 87,3% проти 63,6%, $p < 0,01$, що узгоджується з даними деяких авторів [25, 28, 29]. Випадки позаматкової вагітності, зовнішнього ендометріозу, кіст і пухлин яєчників, СПКЯ, доброякісної патології шийки матки в анамнезі достовірно не розрізнялися між групами. При обстеженні пацієнток в стаціонарі була виявлена супутня гінекологічна патологія. При чому найчастіше зустрічаються запальні захворювання (хронічний сальпінгофорит – 28,7% та хронічний цервіцит – 23,3%). Порівнюючи стан супутніх гінекологічних захворювань, виявлених в стаціонарі, ми відмітили достовірну перевагу основної групи жінок з поєднанням ГЕ з ХЕ в кількості хронічного сальпінгофориту (47,9% проти 5,2% в групі порівняння з ГЕ, $p < 0,01$) та хронічного цервіциту (35,2% проти 8,6%, $p < 0,01$ відповідно). Ці дані свідчать про участь запальних процесів у формуванні гіперпластичних процесів ендометрія, що підтверджується іншими дослідниками [25, 29, 35, 245-247].

При вивченні гормонального статусу звертає на себе увагу її наступні особливості: визначена статистично вірогідне збільшення рівнів гонадотропних гормонів в сироватці крові пацієток з гіперпластичними процесами, як в основній групі, так і в групі порівняння. При вивченні рівнів стероїдних гормонів звертає на себе увагу збільшення рівнів естрадіолу та тестостерону при зменшенні пролактину. Згідно з даними нашого дослідження, ми відмічаємо відмінності в середніх показниках рівнів гонадотропнів у груп основної та порівняння відносно групи контролю. Так в групі порівняння (ГЕ) рівень ЛГ склав $11,71 \pm 0,59$ МО/л проти $8,04 \pm 0,43$ МО/л, $p < 0,05$ в групі контролю; а в основній групі жінок з ПЕ+ХЕ $12,03 \pm 0,60$ що також статистично відмінно від групи контролю, $p < 0,05$. Середні рівні ФСГ не мали суттєвих відмінностей в досліджуваних групах і склали $5,33 \pm 0,2$ МО/л в групі жінок з ГЕ, $5,28 \pm 0,21$ МО/л в групі жінок з ГЕ+ХЕ, та $4,78 \pm 0,19$ в групі контролю ($p > 0,05$). Проте співвідношення ЛГ/ФСГ виявило статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) між показниками досліджуваних груп порівняно з групами контролю, при відсутності статистичної достовірності в показниках між групами: основною та порівняння ($p > 0,05$). Крім того відмічається достовірне збільшення показників E_2 та прогестерону, так в групі порівняння рівень E_2 склав $341,8 \pm 33,9$ пмоль/л, а в основній групі – $352,1 \pm 35,4$ пмоль/л проти $261,6$ пкмоль/л в групі контролю ($p < 0,05$ в обох випадках). Також ми констатуємо достовірне зменшення рівнів прогестерону, який склав $14,22 \pm 1,02$ нкмоль/л в групі порівняння (ГЕ), та $16,21 \pm 1,23$ нкмоль/л в основній групі жінок (ГЕ+ХЕ), проти $29,5 \pm 1,99$ нмоль/л в групі контролю ($p < 0,05$). Достовірної різниці в рівнях тестостерону ми не відмічали, хоча є тенденція до деякого збільшення цих показників в групах порівняння, так, він склав $1,88 \pm 0,24$ нмоль/л в групі порівняння (ГЕ), $2,06 \pm 0,2$ нмоль/л в основній групі (ГЕ+ХЕ), та $1,67 \pm 0,13$ нмоль/л в групі контролю ($p > 0,05$). Враховуючи, що вплив гормонів є однією з головних ланок патогенезу гіперпластичних процесів в ендометрії, наші дані підтверджуються цілим рядом авторів [10, 11, 13-15, 18, 30, 42, 47, 76, 84].

Найціннішим методом дослідження для встановлення діагнозу була

трансвагінальна ехографія. За даними УЗД ми виявили наступні зміни: достовірне збільшення в обох групах порівняння довжини тіла матки, порівняно з групою контролю, так, середня довжина склала $50,1 \pm 3,7$ мм у жінок групи порівняння (ГЕ) та $51,3 \pm 5,3$ мм у жінок основної групи (ГЕ+ХЕ), порівняно з групою контролю ($40,1 \pm 1,7$ мм), $p < 0,05$; збільшення як ширини тіла матки ($53,7 \pm 2,1$ мм проти $44,1 \pm 2,6$ мм в групі контролю, відповідно, $p < 0,05$), так і об'єму матки ($63,3 \pm 4,9$ мм³ проти $40,3 \pm 4,1$ мм³ в групі контролю, відповідно, $p < 0,05$). В той же час в обох групах (основної та порівняння) значно збільшені об'єми обох яєчників, та М-еха, так об'єм правого яєчника в групі порівняння (ГЕ) складав $5,6 \pm 1,8$ мм³, а в основній групі жінок (ГЕ+ПЕ) – $6,5 \pm 1,0$ мм³ проти $3,4 \pm 0,4$ мм³ в групі контролю ($p < 0,05$). За нашими даними в групі жінок з гіперпластичними процесами спостерігалось 41,4% респондентів з патологією малого тазу, при чому на першому місці був виявлений аденоміоз (19,0%), на другому – міома матки (13,8%), на третьому – кісти яєчників, в групі жінок з поєднанням гіперпластичних та запальних процесів ендометрія було виявлено 45,1% жінок з патологією малого тазу, при чому картина УЗД була іншою: на першому місці міома матки (26,8%), на другому – аденоміоз (8,4%), на третьому – поєднання міоми та аденоміозу, а також кісти яєчників (по 4,2%). Неоднорідність і збільшення розмірів М-ехо до 12-15 мм виявлені у 43,1% пацієток групи порівняння (ГЕ) та 43,7% пацієток основної групи (ГЕ+ХЕ), що статистично достовірно більше ніж показник групи контролю – 6,3% ($p < 0,01$). Розширення судин ендометрія і міометрію спостерігається у 32,8% пацієток групи порівняння (ГЕ) та 42,2% основної групи (ГЕ+ХЕ), що значно більше показника групи контролю – 15,6% ($p < 0,05$). Ділянки тонкого ендометрія до 2-3 мм (атрофія) набагато частіше зустрічається у пацієток з супутнім хронічним ендометритом, ніж у жінок з виключно гіперпластичним процесом ендометрія, так у основної групи цей рівень складає 25,4% проти 10,3% пацієток групи порівняння ($p < 0,05$). Ультразвукове дослідження має значну інформативністю у визначенні стану ендометрія, що досягає 72,1-85,5% за даними літературами [36, 62, 77, 105-107, 112]. Для більш точного попереднього

клінічного діагнозу, в комплекс діагностичного дослідження необхідно включати: УЗД, гістероскопію і морфологічні дослідження зразків ендометрія.

Додатковим важливим діагностичним дослідженням ми маємо вважати доплерографію судин ендометрія. Можна констатувати, що індекс резистентності та пульсаційний індекси базальних та спіральних артерій був практично однаковим в групі порівняння (жінок з ГЕ) та респонденток групи контролю та достовірно вищим показника основної групи (жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ). Ми маємо можливість зробити висновок, що наявність хронічного ендометриту зменшує індекси резистентності та пульсаційний індекси судин ендометрія. Це протирічить даними деяких авторів [71-73, 115].

При вивченні морфологічного стану отриманого матеріалу, ми виявили, що рівень експресії до естрадіолу в залозі складав $187,1 \pm 11,0$ у жінок групи порівняння (ГЕ), та $194,5 \pm 16,6$ у респонденток основної групи (ГЕ+ХЕ), проти $70,3 \pm 3,2$ у групи контролю ($p < 0,01$), а в стромі – $163,0 \pm 10,4$ та $133,1 \pm 19,2$ проти $93,8 \pm 4,4$ відповідно ($p < 0,05$). Рівень експресії рецепторів до прогестерону в залозі складав $199,1 \pm 12,1$ та $205,7 \pm 14,3$ проти $166,8 \pm 9,5$ відповідно ($p < 0,05$), а в стромі $176,1 \pm 12,0$ та $163,2 \pm 13,8$ проти $238,8 \pm 13,7$ відповідно ($p < 0,01$). Статистично вірогідної різниці в показниках групи порівняння та основної групи виявлено не було. В той же час ми спостерігали підвищення в обох групах експресії рецепторів до естрадіолу, як в залозі, так і в стромі, та прогестерону в залозі, при зниженні експресії прогестерону в стромі. Наші дані підтверджуються досить значною кількістю досліджень [20-23, 53, 63-65, 280].

Ендометрій пацієнток групи порівняння (ГЕ) характеризувався компактною стромою, нерівномірною товщиною ендометрія (у 48,3% респонденток), поодинокими точковими крововиливами, нерівномірним розташуванням залоз з призматичним епітелієм (25,8%), дифузним характером змін, поліпоподібними розрастаннями (44,8%). Для основної групи (ГЕ+ХЕ) були характерні фрагментарні розташування ділянок гіперпластичних змін разом з характерними рисами запального процесу в ендометрії (гіперемія слизової – у 46,5%, точкові крововиливи у 14,1%, тощо). Необхідно відмітити,

що статистично достовірно перевага показників гіперемії слизової, точкових крововиливів, нерівномірного судинного малюнку для групи пацієнток з GE+XE, над респондентками групи з GE. Так, гіперемія слизової спостерігалась в 46,5% проти 13,7% відповідно, $p < 0,01$; точкові крововиливи в 14,1% проти 3,4% відповідно ($p < 0,05$), а нерівномірний малюнок судин – у 14,1% проти 1,7% відповідно ($p < 0,01$). В той же час нерівномірна товщина ендометрія більш характерна для групи порівняння (GE) і складала 48,3% проти 33,8% в основній групі жінок з поєднанням GE+XE ($p < 0,05$).

За нашими даними, у пацієнток досліджуваних груп в 44,2% випадків відмічалась гіперплазія ендометрія без атипії, при чому показники в групах порівняння (GE) – 44,8% та в 43,7% в основній групі (GE+XE) статистично не відрізнялись. У 55,8% виявлена локальна гіперплазія ендометрія (поліп), з майже однаковими показниками в групах порівняння, у 55,0% жінок ознаки хронічного ендометриту, при чому всі ці жінки були в основній групі, у 55,8% - експресія CD138, крім цього відмічались поодинокі випадки порушень відторгнення ендометрія (3,9%), поліпів шийки матки (0,8%).

Нами виявлено, що ехографічні і гістероскопічні дані дозволили визначити значимі ознаки гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом: 1) неоднорідність M-ехо (більш, ніж його збільшення), 2) вогнищеве макроскопічних змін, що змушує виконувати тотальне вишкрібання зішкріб ендометрія. Дещо подібні висновки належать іншим дослідникам [25, 247].

За результатами власного спостереження ми встановили, що у жінок груп порівняння та основної не спостерігалось статистично достовірних відмінностей між групами, серед досліджуваних респонденток найчастіше (80,6%) мав місце II клас цитології шийки матки, значно менше I та III класи (10,1% та 9,3% відповідно). Порівнюючи результати досліджуваних груп порівняння з групою контролю ми констатуємо, що у групи контролю є статистично вірогідна перевага по показникам цитології I типу (28,1 проти 10,1 % відповідно, $p < 0,05$), в той же час значима перевага жінок досліджуваних груп над контролем у

показниках II (80,6 проти 6,2% відповідно, $p < 0,001$) та III типів (9,3 проти 0% відповідно, $p < 0,05$).

За результатами морфометричного дослідження ми з'ясували, що діаметр ядер в досліджуваних групах майже не відрізнявся, в той же час, в групах порівняння та основній ми спостерігали збільшення інших показників в порівнянні з групою контролю. Так, діаметр залоз був суттєво збільшений порівняно з контролем і склав в групі порівняння (ГЕ) $47,4 \pm 6,0$ мкм, а в основній групі (ГЕ+ПЕ) $57,1 \pm 8,6$ мкм проти $29,8 \pm 2,3$ мкм в групі контролю ($p < 0,01$). Відносна площа залоз складала $35,4 \pm 5,1\%$ в групі порівняння (ГЕ), $23,7 \pm 1,8\%$ в основній групі (ГЕ+ПЕ), та $16,2 \pm 1,3\%$ в групі контролю. При чому показники групи з гіперпластичними процесами ендометрія статистично достовірно переважали як показники групи порівняння з поєднанням гіперпластичного процесу й хронічного ендометриту ($p < 0,05$), так і показники групи контролю ($p < 0,01$). Товщина стінки залози була найбільшою в основній групі (ГЕ+ПЕ) та складала $19,3 \pm 1,3$ мкм, та статистично вірогідно перевищувала товщину стінки в групі порівняння (ГЕ) ($13,2 \pm 1,4$ мкм, $p < 0,01$) та групи контролю ($10,3 \pm 1,4$ мкм, $p < 0,01$). А в показниках контролю й групи порівняння (ГЕ) статистичної різниці в показниках знайдено не було. Ці дані знаходять підтвердження у певній кількості дослідників [275, 277].

Отже, для гіперпластичного процесу в ендометрії є характерним збільшення діаметру та площі залоз, а при поєднанні гіперпластичного та запального процесу характерним буде збільшення діаметру та товщини залоз з дещо менш вираженим збільшенням площі залоз.

Вивчаючи мікробіоценоз статевих органів у респонденток досліджуваних груп, щоб оцінити вплив інфекційного агенту на перебіг гіперпластичних процесів в ендометрії, ми вивчали чистоту мазків з піхви у жінок досліджуваних груп. Необхідно зазначити, що за нашими даними в групі порівняння (ГЕ) достовірно переважають мазки 2 ступеню чистоти з кількістю лейкоцитів до 10, велика кількість лактобактерій, помірна мікрофлора ($81,0\%$ проти $52,1\%$ в основній групі жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ, $p < 0,01$). Також в цій групі

достовірно менший показник 3 ступеню чистоти мазків (19,0% проти 45,1% відповідно, $p < 0,01$). Отже, в основній групі переважають мазки з кількістю лейкоцитів 10-30, невеликою кількістю лактобактерій, помірною змішаною мікрофлорою. В групі жінок з ГЕ переважають мазки, характерні для здорових жінок, які вже живуть статевим життям, а в групі жінок з поєднанням ГЕ та ХЕ високий відсоток респонденток з високим ризиком розвитком запальних захворювань (вульвовагініт, тощо). В групі контролю переважають жінки з нормальною мікрофлорою (1 та 2 ступінь чистоти) – 87,5% проти 65,9% в жінок досліджуваних групах ($p < 0,05$). Отже, вплив інфекційного агенту підтверджується в обох групах порівняння, при чому він більш виражений в групі жінок з наявністю ХЕ.

За даними ПЛР тесту в групах порівняння рівень показників нормофлори значно відрізняється як в самих групах, так і щодо рівнів в групі контролю. Так, рівні стафілококу, стрептококу та корінобактерій були найбільшими в групі контролю (68,8%, 21,9% та 50,0% відповідно), меншими вони були в групі порівняння жінок з ГЕ (46,6%, 6,9% та 24,1% відповідно), а ще меншими – в основній групі у респонденток з ГЕ+ХЕ (31,0%, 9,9%, 12,7% відповідно). Привертає на себе увагу факт й стовідсоткової присутності в тестах ентеробактеральної мікрофлори в усіх досліджуваних групах.

Отримані дані вказують на перевагу показників нормофлори в групі контролю над групами порівняння, в той же час ми виявили дані щодо наявності у жінок досліджуваних груп й вірусного агенту, зокрема вірусів герпесу, цитомегаловірусу та вірусу папіломи. Показники наявності вірусного агенту статистично не відрізняються в групах порівняння, та в обох з них достовірно вище за показники групи контролю. Так, вірус герпесу був виявлений у 31,0% жінок групи порівняння (ГЕ), 26,8% жінок основної групи (ГЕ+ПЕ) проти 12,5% респонденток групи контролю ($p < 0,05$). Цитомегаловірус був виявлений у 12,1%, 11,3% проти 3,1% відповідно ($p < 0,05$), а вірус папіломи – у 24,1% та 26,8% проти 6,3%. ($p < 0,05$). Нами було виявлено, що збільшення вірусного біоценозу в групах відбувається за рахунок підгруп з ПЕ, як без запального процесу, так і

при поєднанні ПЕ+ХЕ. Це підтверджує роль вірусного біоценозу в виникненні поліпів ендометрія та не суперечить даним авторів [46, 144, 148, 158, 179].

Інтерпретуючи показники титрів до ентеробактерій ми звернули увагу на показову картину, що отримали: в групі контролю переважають тести з невисоким титром бактерій (10^3 - 10^4) – 97,1%, що достовірно більше ніж в групі порівняння (жінок з ГЕ) - 10,3% та жінок основної групи (ГЕ+ХЕ) - 0%, $p < 0,001$. В групі жінок з гіперпластичними процесами без запалення найбільшим був середній титр 10^4 - 10^5 , (89,7%), що достовірно більше основної групи ГЕ+ХЕ (2,9%) та групи контролю (9,4%), $p < 0,001$ що свідчить про тісний зв'язок гіперпластичних та запальних процесів, В групі жінок з поєднанням гіперпластичних процесів та хронічного ендометриту найбільшим був показник високого титру за даними ПЛР ($>10^6$) – 97,1%, що значно перевищує нульові показники в обох інших групах та свідчить про наявність запального процесу.

Звертає на себе увагу майже повна відсутність в ПЛР тестах даних щодо специфічних інфекційних агентів та грибової мікрофлори, що протирічить даним ряду авторів [58, 219, 225], а також невисокий рівень вірусного інфекційного агенту, так як ряд авторів вважають саме вірусний агент одним з частих чинників в патогенезі гіперплазій ендометрія, в тому числі – поліпів ендометрія [15, 46, 48, 77, 144, 146, 161, 179, 246]. В той же час дослідники вказують на високий рівень асоційованих інфекційних агентів, як різних варіантів патогенних бактерій, так і бактеріально-вірусних та бактеріально-грибових [25, 48, 136, 161, 264]. Необхідно відмітити, що наявність нормофлори, яка вважається стримуючим фактором для розвитку запального процесу відмічена у всіх досліджуваних жінок, проте за нашими даними, в усіх групах порівняння ми відмічаємо високий рівень умовнопатогенної мікрофлори, серед якої необхідно звернути увагу на рівні титру ентеробактерій, що становиться певним маркером впливу інфекційного агенту на розвиток хронічного запального процесу. Нами встановлено, що титр ентеробактерій за ПЛР тестом 10^4 - 10^5 свідчить про хронічний запальний процес чи схильність до запалення в ендометрії. А високий титр ентеробактерій (вище 10^6) свідчить про

наявність верифікованого хронічного запального процесу та ймовірну наявність вогнищ активного запалення.

Отже, ми можемо вважати, що хронічне запалення впливає на всі ланки виникнення гіперпластичного процесу, крім того, наявність хронічного запального процесу в ендометрії дозволяє нам запропонувати активне використання протизапальної терапії в комплексній терапії гіперпластичних процесів для профілактики рецидування гіперплазії та виникнення малігнізації ГЕ у пацієнток фертильного віку.

ВИСНОВКИ

1. Хронічний запальний процес негативно впливає на перебіг гіперпластичних процесів в ендометрії, провокуючи більш ранню появу патологічних змін, маскуючи клінічну картину під запальний процес, та ускладнюючи лікування та протирецедивну профілактику гіперплазії. Клініко-анатомічними особливостями жінок із гіперплазією ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом є більш ранній дебют захворювання у віці 30-39 років - через 5 років та більше після перенесеного гострого запального процесу геніталій або внутрішньоматкового втручання (аборту, ручного відділення плаценти і виділення посліду). Для них є характерними: больовий синдром (35,2%), метрорагія (31,0%), дисменорея (45,1%) та астенічний синдром (66,2%), ці симптоми достовірно частіше зустрічалися в групі з поєднанням гіперпластичних процесів з хронічним ендометритом проти групи жінок з виключно гіперпластичними процесами.

2. Гіперплазія ендометрія в поєднанні із хронічним ендометритом супроводжується гіпофізарно-яєчниковим дисбалансом і визначається статистично вірогідним збільшення рівнів гонадотропних гормонів в сироватці крові пацієнток з гіперпластичними процесами. Так, у жінок з ПЕ+ХЕ рівень ЛГ склав $12,03 \pm 0,60$ МО/л. Також статистично достовірно збільшено співвідношення ЛГ/ФСГ порівняно з контролем. При вивченні рівнів стероїдних гормонів констатовано достовірне збільшення рівнів естрадіолу E_2 ($352,1 \pm 35,4$ пмоль/л) та тестостерону ($2,06 \pm 0,2$ нмоль/л) при зменшенні пролактину ($16,21 \pm 1,23$ нмоль/л).

3. Критеріями діагностики гіперплазії ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом за даними ехографічного дослідження з кольоровим доплеровським картуванням, гістероскопії та морфометрії дозволяють виявити у жінок з поєднанням ПЕ та ХЕ наступні ознаки: неоднорідне М-ехо 43,7% і вогнищева неоднорідність ендометрія 42,2%, підкреслений судинний малюнок, що чергуються з ділянками атрофії 25,4%, наявність цього симптомокомплексу в

поєднанні із збільшенням розмірів матки, дозволяють запідозрити поєднання ГЕ з ХЕ і диктують необхідність виконання тотального вишкрібання ендометрія і інтраопераційного початку проведення антибактеріальної терапії. Морфологічна картина ГЕ в поєднанні з ХЕ характеризується гіперемією слизової (46,5%), наявністю точкових крововиливів (14,1%), нерівномірного судинного малюнку (14,1%). Для групи пацієнток з ГЕ+ХЕ, над респондентками групи з ГЕ. За результатами морфометричного дослідження ми з'ясували, що для поєднання ГЕ з ХЕ є характерним збільшення діаметру залоз ($57,1 \pm 8,6$ мкм), потовщення стінок залоз ($19,3 \pm 1,3$ мкм) та менш вираженим збільшенням відносної площини ($23,7 \pm 1,8\%$).

4. Мікробіоценоз піхви та порожнини матки у жінок з гіперплазією ендометрія в поєднанні із хронічним ендометритом характеризується високим відсотком жінок з високим ризиком розвитком запальних захворювань жіночого статевого тракту. Ці дані підтверджуються та деталізуються за допомогою ПЛР-тесту. Необхідно відмітити, що наявність нормофлори, яка вважається стримуючим фактором для розвитку запального процесу визначається в усіх досліджуваних жінок, проте за нашими даними, в усіх жінок досліджуваних групи ми відмічаємо високий рівень умовнопатогенної мікрофлори, а також мікробно-вірусних асоціацій. Ми вважаємо за доцільне звернути увагу на рівні титру ентеробактерій, резиденту кишкової мікрофлори, який діагностується у 100% жінок досліджуваних груп, і є певним маркером впливу інфекційного агенту на розвиток хронічного запального процесу.

5. Розроблено патогенетично обґрунтований алгоритм профілактично-лікувальних заходів, який базується на визначенні клініко-анамнестичних характеристик, результатів вивчення мікробіоценозу порожнини матки з використанням довготривалої терапії гестагенами, а також тривале використання у жінок з поєднанням ГЕ з ХЕ антибактеріальних і нестероїдних протизапальних засобів. У жінок з поєднанням гіперплазії ендометрія та хронічного ендометриту ефективність запропонованого комплексу доведена тим, що рецидив захворювання через 6, 12 і 24 місяці спостереження склав 2,0%; 10,2%, і 22,4% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для поліпшення результатів лікування хворих на гіперплазію ендометрія необхідно ретельно підходити до питання виявлення супутнього хронічного ендометриту. При проведенні морфологічного дослідження: звернути увагу на морфологічні критерії хронічного ендометриту. Розглядати лімфогістіоцитарну інфільтрацію, наявність плазматичних клітин і ознаки осередкового післязапального склерозу слизової оболонки матки, як ознаки ХЕ.

2. Включити до стандарту дослідження у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія ПЛР тест на виявлення комплексів біоценозу, що дозволяє більш раціонально будувати комплексну терапію та профілактику рецидивування захворювання.

3. Застосовувати титр *Enterococcus faecalis* як маркер вибору тактики лікування. Вважати титр більший ніж 10^6 показником до призначення антибактеріальних засобів широкого спектру дії та протизапальних засобів, а вище 10^4 – протизапальних нестероїдних лікарських препаратів.

4. Компонентами комплексної терапії хворих на гіперплазію ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом є використання препаратів стероїдних гормонів в циклічному режимі (гестагенів), антибактеріальної терапії широкого спектру дії, і призначення протизапальних засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Всесвітній день боротьби з раком. Ічнянська міська лікарня [Інтернет]. Ічня. Оптимальні ІТ рішення; 2022 [оновлено 2022 Квіт 19; цитовано 2022 Квіт 19]. Доступно: <https://ichnya.crl.net.ua/novyny/vsesvitnij-den-borotby-protu-raku-2/#page-content/>
2. У 2019 році новоутворення стали другою найчастішою причиною смерті українців. висновки з дослідження глобального тягара хвороб. ЦГЗ МОЗ Укр. [Інтернет] Київ. Держ. Уст. ЦГЗ МОЗ Укр. 2022 [оновлено 2022 Січ 20; цитовано 2022 Січ 20]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/u-2019-roci-novoutvorenniya-stali-drugoyu-naychastishoyu-prichinoyu-smerti-ukrainciv-visnovki-z>
3. Свінціцький ВС, Ренкас ОП. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування раку ендометрія // Клінічна онкологія. 2018 Вер. 27;8:3(31):185-90.
4. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ, Горох ЄЛ, Ришов АЮ, Сумкіна ОВ, Куценко ЛБ. Рак в Україні 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. Київ. 2018. 19, 136 с.
5. Mills AM, Longacre TA. Endometrial Hyperplasia. Semin Diagn Pathol. 2010 Nov;27(4):199-214. PMID: 21309256 DOI: 10.1053 / j.semmp.2010.09.002
6. Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Mollo A, De Placido G, Insabato L, et al. Endometrial hyperplasia and the risk of coexistent cancer: WHO versus EIN criteria // Histopathology. 2019 Apr;74(5):676-87. DOI: 10.1080/09513590.2019.1624716
7. Lacey JV, Chia V.M. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma // Maturitas. 2019; 63(1): 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.02.005>
8. Бенюк В, Гончаренко В, Кравченко Ю, Каленська О, Астанег Н.А. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія // Репродуктивне здоров'я жінки. 2021 Трав;(4):7–18. <https://doi.org/10.30841/2708->

8731.4.2021.238156.

9. Вдовиченко ЮП., Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Гіперпластичні процеси ендометрія: термінологія, етіопатогенез, діагностика, лікування // Дистанційне навчання. 2012 Дек;4 (28):32-41.

10. Носенко ОМ, Постолюк ІГ, Дорошенко ВЕ, Парницька ОІ. Патоморфогенез, діагностика та лікування комплексної неатипової гіперплазії ендометрія (КНГЕ) у пацієток із безпліддям // Гінек., Акуш., Репродук. Бер 2014; 1 (13): 48-51.

11. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ER α and ER β in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // In. J. Gynecological Cancer. 2005 May-Jun;15(3):537-41. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.15321.x.

12. Флаксемберг МА. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки (патогенез, молекулярно-генетичні механізми розвитку, лікування і реабілітація) [дисертація]. Київ: Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; 2021. 342с.

13. Kovalenko YP. Pro-inflammatory cytokines, proteolytic processes and estrogen-progesterone level in uterine lavage fluid in endometrial hyperplasia // Tavrich. Med.-Biol. Vestnik. 2011; 14.3(55): 114-8.

14. Громова ОЛ. Гіперпластичні процеси ендометрію у жінок в пременопаузі: генофенотипові особливості, таргетна діагностика та стратегія терапії [дисертація]. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет; 2021. 40с.

15. Гончаренко ВМ. Гіперпластичні процеси ендометрія (прогнозування, діагностика, лікування та реабілітація) [дисертація]. Київ: МОЗУ НМУ ім. О.О. Богомольця; 2017. 40с.

16. Altuchova OB, Demakova NA, Koneva OA, Pachomov SP, Orlova VS, Golovchenko OV. Genetic factors of uterine hyperplastic processes // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2014 Nov-Dec; 5(6): 1397–400.

17. Kaushal JB, Sankhwar P, Popli P, Kumari S, Shukla V, Hussain MK, et al. The regulation of Hh/Gli1 signaling cascade involves Gsk3 β - mediated mechanism in estrogen-derived endometrial hyperplasia // *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 6557.

18. Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещагіна ТВ. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) // *Акт. пит. педіатр., акуш. та гінек.* 2019; 1: 67-72.

19. Arafa M, Kridelka F, Mathias V, Vanbellinghen J-F, Renard I, Foidart J-M, et al. High frequency of RASSF1 A and RARb2 gene promoter methylation in morphologically normal endometrium adjacent to endometrioid adenocarcinoma // *Histopathology.* 2008 Nov;53(5):525-32. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03147.x. Epub 2008 Sep 8.

20. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019 Jun;126(7):936-43. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.

21. Bircan S, Ensari A, Ozturk S, Erdogan N, Dundar I, Ortac F. Immunohistochemical Analysis of c-Myc, c-Jun and Estrogen Receptor in Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium // *Pathology Oncology Research.* - 2005; 11 (1): 32-39.

22. Bozdogan O, Atasoy P, Erekul S, Bozdogan N, Bayram M. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. // *Int J Gynecol Pathol.* 2002; 21(4):375-82.

23. Ghabreau L, Roux JP, Niveleau A, Fontanière B, Mahe C, Mokni M, et al. Correlation between the DNA global methylation status and progesterone receptor expression in normal endometrium, endometrioid adenocarcinoma and precursors // *Virchows Arch.* 2004 Aug;445(2):129-34. DOI: 10.1007/s00428-004-1059-4.

24. Danková Z, Braný D, Dvorská D, Ňachajová M, Fiolka R, Grendár M, et al. Methylation status of KLF4 and HS3ST2 genes as predictors of endometrial cancer and hyperplastic endometrial lesions // *Int J Mol Med.* 2018 Dec;42(6):3318-3328. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3872.

25. Ханіна ОІ. Клініко-морфологічна характеристика, діагностика та лікування гіперпластичних процесів ендометрія в пременопаузі у жінок з хронічним ендометритом [дисертація]. Донецьк: ДНМУ; 2013. 20с.

26. Кишакевич ІТ., Коцабин НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування // Репродукт. ендокр. 2017 Квіт; 2: 24-27.

27. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій // Акт. пит. педіат., акуш. та гінек. 2019; 2:111-7. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.2.10930.

28. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges // Int J Fertil Steril. 2020 Jan;13(4):250-6. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.

29. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The role of inflammatory pathways in implantation failure: chronic endometritis and hydrosalpinges // Semin. Reprod. Med. 2015 Jul;33(4):298–304. DOI: 10.1055/s-0035-1554916.

30. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility // Clin Exp Reprod Med. 2016 Dec;43(4):185-192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.

31. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis // Modern Pathology. 2010 Aug;23(8):1136-46. DOI: 10.1038/modpathol.2010.98.

32. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts // Fertil Steril. 2018 Aug;110(3):344-50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.

33. Murata M. Inflammation and cancer // Health Prev Med. 2018 Oct 20;23(1):50. DOI: 10.1186/s12199-018-0740-1.

34. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B, et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? // Biomolecules. 2020 Apr 11;10(4):593. doi: 10.3390/biom10040593

35. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions // *Prz Menopauzalny*. 2020 Jul;19(2):90-100. doi: 10.5114/pm.2020.97863

36. Григоренко АМ. Прогностичні, діагностичні та лікувальні аспекти гіперпластичних процесів ендометрія [дисертація]. Вінниця: ВНМУ; 2004: 173с.

37. Truskinovsky AM, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B. Hyperplasia and carcinoma in secretory endometrium: a diagnostic challenge // *Int J Gynecol Pathol*. 2014 Mar;33(2):107-13. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182a2945d.

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

39. Ricci E, Moroni S, Parazzini F, Surace M, Benzi G, Salerio B, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study // *Int J Gynecol Cancer*. 2002. May-Jun;12(3):257-60. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x.

40. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review // *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):477-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.

41. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):804-11. DOI: 10.1002/cncr.21649.

42. Vovk YB, Horban NE, Borysiuk OI. Endometrial hyperplasia (clinical lecture) // *Woman's health*. 2016;5(111):10-7.

43. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, et al. Management of endometrial precancers // *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1160-75. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.

44. Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD, et al. 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 // *Menopause*. 2011 Apr;18(4):445-52. DOI: 10.1097/gme.0b013e31820786f1.

45. Татарчук ТФ, Єфіменко ОО, Мігайчук МВ. Комплексна терапія гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку // *Ліки Укр*. 2010;3(12):32-5.

46. Горбань НЄ. Гіперплазія ендометрія та поліп тіла матки у жінок репродуктивного віку (прогнозування, аспекти патогенезу, діагностики та лікування) [дисертація]. Київ: Держ. Установа ІПАГ ім. ак. ОМЛук'янової НАМНУ; 2021: 39с.

47. Поліщук ТП. Доброякісна патологія ендометрію в постменопаузальному періоді: діагностика та профілактика рецидивів [дисертація]. Київ: НУОЗУ ім. П.Л.Шупика МОЗ України; 2021: 143с.

48. Верецагіна ТВ. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія [дисертація]. Тернопіль: ТНМУ ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України; 2021: 249с.

49. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Di Maio A, Mollo A, Maskolo M, et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to conservative treatment // *Gynecol Endocrinol*. 2019 Nov;35(11):932-7. DOI: 10.1080/09513590.2019.1624716.

50. Gressel GM, Parkash V, Lubna Pal L. Management options and fertility-preserving therapy for premenopausal endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer // *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Dec;131(3):234-9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.031.

51. Topcu HO, Erkaya S, Guzel AI, Kokanali MK, Sarikaya E, Muftuoglu KH, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia concomitant endometrial polyps in pre- and post-menopausal women // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5423-5. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.13.5423.

52. Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with

postmenopausal bleeding // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):649-656. DOI: 10.1002/uog.15941.

53. Armstrong AJ, Hurd WW, Elguero S, Barker NM, Zanotti KM. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Sep-Oct;19(5):562-71. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.

54. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia // *J Gynecol Oncol.* 2016 Jan;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.

55. Shan H, Luo R, Guo X, Li R, Ye Z, Peng T, et al. Abnormal Endometrial Receptivity and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome // *Front Pharmacol.* 2022 Jul 25;13:904942. DOI: 10.3389/fphar.2022.904942.

56. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // *Hum Reprod Update.* 2021 Apr 21;27(3):584-618. doi: 10.1093/humupd/dmaa051.

57. Kumariya S, Ubba V, Jha RK, Gayen JR. Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective // *Autophagy.* 2021 Oct;17(10):2706-33. DOI: 10.1080/15548627.2021.1938914.

58. Zheng X-R, Pan X, Zhang J, Cao X. Hyperinsulinemia-induced PAX6 expression promotes endometrial epithelial cell proliferation via negatively modulating p27 signaling // *Biomed Pharmacother.* 2018 Jan;97:802-8. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.156.

59. Kaya S, Kaya B, Keskin HL, Tetik BK, Yavuz FA. Is there any relationship between benign endometrial pathologies and metabolic status? // *J Obstet Gynaecol.* 2019 Feb;39(2):176-183. DOI: 10.1080/01443615.2018.1469606.

60. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Brucato T, Pasanisi P. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women // *Gynecol Endocrinol.* 2013 Feb;29(2):119-24. DOI: 10.3109/09513590.2012.706671.

61. Shan W, Ning C, Luo X, Zhou Q, Gu C, Zhang Z, et al. Hyperinsulinemia is associated with endometrial hyperplasia and disordered proliferative endometrium: a prospective cross-sectional study // *Gynecol Oncol.* 2014 Mar;132(3):606-10. DOI:

10.1016/j.ygyno.2014.01.004

62. Кожарко ІО, Рак ЛМ, Никифор ЛВ. Сучасні підходи до діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку (огляд літератури) // Клінічна та експериментальна патологія. 2014;13(2):205–7.

63. Yu K, Huang Z-Y, Xu X-L, Li J, Fu X-W, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 28;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724.

64. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study // *BJOG*. 2019 Jun;126(7):936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.

65. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses // *Int J Surg Pathol*. 2022 Aug;30(5):492-498. DOI: 10.1177/10668969211065110.

66. Tica AA, Tica OS, Georgescu CV, Pirici D, Bogdan M, Ciurea T, et al. GPER and ER α expression in abnormal endometrial proliferations // *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):413-8.

67. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Яручик СП. Поліморфізм ферментів метаболізму естрогенів у пацієток з гіперплазією в ендометрії в пізньому репродуктивному віці // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012; 5(75):73-5.

68. Пирогова ВІ, Шурпяк СО. Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу // *Здоров'я жінки*. 2015; 6(102):60-4.

69. Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li H, et al. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, *In Vivo* and the Impact of Metformin *In Vitro* // *Int J Biol Sci*. 2019 Jan 24;15(3):714-25. DOI: 10.7150/ijbs.31425

70. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria // *Int J Gynecol Pathol*. 2018 Sep;37(5):431-440. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000442.

71. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DMDS, Heintz APM. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis // *Cell Oncol*. 2007;29(3):219-27. doi: 10.1155/2007/434731.

72. Näyhä V, Viitanen T, Stenbäck F. Altered extent, pattern and characteristics of microvascular density are indicators of neoplastic progression in the endometrium // *Int J Cancer*. 2005 Jul 20;115(6):975-80. DOI: 10.1002/ijc.20930.

73. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM, Hansen CC, Ghezzi F. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma // *Obstet Gynecol*. 1995 Oct;86(4 Pt 1):479-85. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00203-4.

74. Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlik M, et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women // *Transplant Proc*. 2006 Jan-Feb;38(1):177-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.12.007.

75. Невзгода О. Запальні чинники у розвитку гіперпластичних процесів ендометрію. Країна лікарів [Інтернет]. 2009 Гру [Цитовано: 2022 Гру 28]. <https://medstrana.com/articles/101/#contraception/>

76. Dobrohotova JJ, Saprykina LV. *Giperplazija jendometrija*. Essen: GJeOTAR-Media; 2021. 112p.

77. Холодняк Т.І. Діагностика та прогнозування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку [дисертація]. Київ: КМАПО ім. П.Л.Шупика МОЗ України; 2004. 147с.

78. Khandia R, Munjal A. Interplay between inflammation and cancer // *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;119:199-245. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2019.09.004.

79. Кузьміна ІЮ, Кузьміна ОО. Стан гіперпластичного ендометрію залежно від активності ферментів у жінок у перименопаузі // *Міжн. Мед. Ж*. 2017;2:44-7.

80. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma // *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1463-71. DOI: 10.1002/cncr.10876.

81. Amalinei C, Cianga C, Balan R, Cianga P, Giusca S, Caruntu I-D. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium // *Ann Anat*. 2011 Feb 20;193(1):43-55. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.09.009.

82. Witkiewicz AK, McConnell T, Potoczek M, Emmons RVB, Kurman RJ. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins // *Hum Pathol*. 2010 Jan;41(1):26-32. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.06.012

83. Lai Z-Z, Ruan L-Y, Wang Y, Yang H-L, Shi J-W, Wu J-N, et al. Changes in subsets of immunocytes in endometrial hyperplasia // *Am J Reprod Immunol*. 2020 Oct;84(4):e13295. doi: 10.1111/aji.13295

84. Григоренко АМ, Гордійчук АБ. Гіперплазія ендометрія: запитань більше, ніж відповідей // *Репрод ендокр*. 2017 Трав; 3(35):31-43.

85. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer // *Autophagy*. 2021 May;17(5):1077-1095. DOI: 10.1080/15548627.2020.1752548.

86. Tamiolaki D, Kotini A, Cheva A, Jivannakis T, Lambropoulou M, Bobos M, et al. Gains and losses of glycoprotein CD44 and secretory component expression in endometrial hyperplasia and neoplasia // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(5):453-6.

87. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Daraï E, Graesslin O. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical endometrial hyperplasia from grade 1 endometrial cancer // *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):205-10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.018.

88. Pal'tsev MA, Cherepakhina NE, Shoenfeld Y, Shogenov ZS, Tabaksoeva ZA, Agirov MM, et al. Post-infection clinico-immunologic syndrome: fundamentals

of etiopathogenesis and immunogenodiagnostic strategy // *Ter Arkh.* 2009;81(12):71-8.

89. Wu X, Miao J, Jiang J, Liu F. Analysis of methylation profiling data of hyperplasia and primary and metastatic endometrial cancers // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Oct;217:161-166. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.036.

90. Multinu F, Chen J, Madison JD, Torres M, Casarin J, Visscher D, et al. Analysis of DNA methylation in endometrial biopsies to predict risk of endometrial cancer // *Gynecol Oncol.* 2020 Mar;156(3):682-688. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.023.

91. Nishimura M, Saito T, Yamasaki H, Kudo R. Suppression of gap junctional intercellular communication via 5' CpG island methylation in promoter region of E-cadherin gene in endometrial cancer cells // *Carcinogenesis.* 2003 Oct;24(10):1615-23. DOI: 10.1093/carcin/bgg121

92. Saito T, Nishimura M, Yamasaki H, Kudo R. Hypermethylation in promoter region of E-cadherin gene is associated with tumor dedifferentiation and myometrial invasion in endometrial carcinoma // *Cancer.* 2003 Feb 15;97(4):1002-9. DOI: 10.1002/cncr.11157.

93. Pijnenborg JMA, Dam-de Veen GC, Kisters N, Delvoux B, van Engeland M, Herman JG, et al. RASSF1A methylation and K-ras and B-raf mutations and recurrent endometrial cancer // *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):491-7. DOI: 10.1093/annonc/mdl455.

94. Fiolka R, Zubor P, Janusicova V, Visnovsky J, Mendelova A, Kajo K, et al. Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes RASSF1A, GSTP1 and CDH1 in endometrial cancer // *Oncol Rep.* 2013 Dec;30(6):2878-86. DOI: 10.3892/or.2013.2752.

95. Nieminen TT, Gylling A, Abdel-Rahman WM, Nuorva K, Aarnio M, Renkonen-Sinisalo L, et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia // *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 15;15(18):5772-83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0506.

96. Liao X, Siu MKY, Chan KYK, Wong ESY, Ngan HYS, Chan QKY, et al.

Hypermethylation of RAS effector related genes and DNA methyltransferase 1 expression in endometrial carcinogenesis // *Int J Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):296-302. DOI: 10.1002/ijc.23494.

97. Ioachin E. Immunohistochemical tumour markers in endometrial carcinoma // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(4):363-71

98. Takahashi H, Yoshida T, Matsumoto T, Kameda Y, Takano Y, Tazo Y, et al. Frequent β -catenin gene mutations in atypical polypoid adenomyoma of the uterus // *Hum Pathol*. 2014 Jan;45(1):33-40. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.020

99. Lindberg ME, Stodden GR, King ML, MacLean 2nd JA, Mann JL, DeMayo FJ, et al. Loss of CDH1 and Pten accelerates cellular invasiveness and angiogenesis in the mouse uterus // *Biol Reprod*. 2013 Jul 11;89(1):8. DOI: 10.1095/biolreprod.113.109462. Print 2013 Jul.

100. Afify AM, Craig S, Paulino AFG, Stern R. Expression of hyaluronic acid and its receptors, CD44s and CD44v6, in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Ann Diagn Pathol*. 2005 Dec;9(6):312-8. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2005.07.004.

101. Чумак ЗВ, Зелінський ОО, Шаповал МВ. Перспективи клінічної значущості визначення активності теломерази в клітинах ендометрія // *Одеський медичний журнал*. 2017;2(160):31-4.

102. Narangama DK, Kamal A, Saretzki G. Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology // *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):166-187. DOI: 10.1093/humupd/dmw044.

103. Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.А. Сучасні принципи ведення жінок з аномальними матковими кровотечами з урахуванням системи згортання крові // *Міжнар мед жур*. 2020;3:34-40 <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2020-3-7>

104. Садигов ЮМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок постменопаузального віку: клініко-анамнестичні аспекти // *Сімейна медицина*. 2019;5-6:153-6.

105. Su Q, Sun Z, Lv G. Contrast enhanced ultrasound in diagnosis of endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*.

2018 Aug 30;64(11):88-91.

106. Dueholm M, Hjorth IMD, Dahl K, Pedersen LK, Ørtoft G. Identification of endometrial cancers and atypical hyperplasia: Development and validation of a simplified system for ultrasound scoring of endometrial pattern // *Maturitas*. 2019 May;123:15-24. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.01.017.

107. Латій КВ. 90-річний досвід застосування гістероскопії у клінічній практиці: досягнення та перспективи // *Одеський мед журн*. 2017;5:63-70.

108. Piriyeve E, Mellin W, Römer T. Comparison of aspirating pipettes and hysteroscopy with curettage // *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jun;301(6):1485-1492. doi: 10.1007/s00404-020-05551-0.

109. Visnovsky J, Zubor P, Galo S, Klobusiaková D, Fiolka R, Kajo K. Validity of hysteroscopy in clinical setting: single centre analysis of 605 consecutive hysteroscopies // *Ceska Gynekol*. 2008 Dec;73(6):365-9.

110. Кузик ЮІ, Чорненька ГМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із безплідністю: зіставлення результатів ультрасонографічних та патоморфологічних досліджень ендометрія // *Здоровье женщины*. 2018;7:129-33.

111. Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women - determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. // *J Obstet Gynaecol*. 2018 Nov;38(8):1146-9. DOI: 10.1080/01443615.2018.1458081.

112. Тоня АГ. Порівняльний аналіз ефективності методів діагностики гіперпластичних захворювань ендометрія [дисертація]. Одеса: ОДМУ МОЗ України; 2003. 133с.

113. Concin H, Bösch H, Schwärzler P. Hysteroscopy--applications and risks. Hysteroscopy versus fractionated curettage: therapeutic insufficiency of abrasion // *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 1995;35(2):114-6. DOI: 10.1159/000272495.

114. Селезньов ОО. Патоморфологічна діагностика гіперпластичних процесів ендометрію // *Жіночий лікар*. 2017;6(74):22.

115. Чумак ЗВ. Мікроциркуляторно-тканинні, клітинні та ендокринні фактори в розвитку проліферативних процесів ендометрія в

перименопаузальному періоді [дисертація]. Одеса: ОДМУ МОЗ України; 2021. 43с.

116. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надмірної маси тіла // Репродуктив. здоров'я жінки. 2020;3:28-31.

117. Волошина НН, Макарова ЖН, Самойленко АІ, Волошин МА, Грудинська ТВ. Лікування передпухлинних захворювань ендометрію у пацієнток репродуктивного віку // Сучас мед технології. 2016;4:81-7.

118. Земляна НА. Удосконалення діагностики та прогнозування перебігу гіперпластичних процесів ендометрія на підставі дослідження окремих маркерів онкогенезу [дисертація]. Запоріжжя: ЗДМУ МОЗ України; 2021. 155с.

119. Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia // J Obstet Gynaecol Can. 2019 Dec;41(12):1789-1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025

120. Uccella S, Zorzato PC, Dababou S, Bosco M, Torella M, Braga A, et al. Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer in Childbearing Age Women // Medicina (Kaunas). 2022 Sep 11;58(9):1256. DOI: 10.3390/medicina58091256.

121. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, et al. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer // Arch Gynecol Obstet. 2022 Aug;306(2):407-421. DOI: 10.1007/s00404-021-06380-5.

122. Koskas M, Yazbeck C, Walker F, Delorme P, Azria E, Luton D, et al. Fertility sparing management of endometrial adenocarcinoma and atypical hyperplasia: a literature review // Bull Cancer. 2012 Jan;99(1):51-60. DOI: 10.1684/bdc.2011.1516.

123. Железов ДМ. Диференційовані підходи до лікування хворих з поєднаними гіперпластичними процесами ендо- і міометрія [дисертація]. Одеса: ОДМУ МОЗ України; 2010. 20 с.

124. Жураківський ВМ. Оптимізація консервативного лікування жінок з гіперпластичними процесами матки і екстрагенітальною патологією. //

Таврический медико-биологический вестник. 2011;14(3),1(55):92-4.

125. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, Ganesan R, Gupta JK. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study // Hum Reprod. 2013 Nov;28(11):2966-71. DOI: 10.1093/humrep/det320.

126. Sirimusika N, Peeyananjarassri K, Suphasynth Y, Wootipoom V, Kanjanapradit K, Geater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital // J Med Assoc Thai. 2014 Mar;97(3):260-6.

127. Mikos T, Tsolakidis D, Grimbizis GF. Clinical presentation and management of atypical polypoid adenomyomas: Systematic review of the literature// Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 May;236:14-21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.027.

128. Степанова ЄВ. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні гіпотиреозу // Здоров'є жінщини. 2013; 5:107-9.

129. Raffone A, Travaglino A, Flacco ME, Iasevoli M, Mollo A, Guida M, et al. Clinical Predictive Factors of Response to Treatment in Patients Undergoing Conservative Management of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer // J Adolesc Young Adult Oncol. 2021 Apr;10(2):193-201. DOI: 10.1089/jayao.2020.0100.

130. Chen J, Cao D, Yang J, Yu M, Zhou H, Cheng N, et al. Management of Recurrent Endometrial Cancer or Atypical Endometrial Hyperplasia Patients After Primary Fertility-Sparing Therapy // Front Oncol. 2021 Sep 9;11:738370. DOI: 10.3389/fonc.2021.738370.

131. Piatek S, Michalski W, Sobiczewski P, Bidzinski M, Szewczyk G. The results of different fertility-sparing treatment modalities and obstetric outcomes in patients with early endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia: Case series of 30 patients and systematic review // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Aug;263:139-47. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.06.007.

132. He Y, Wang J, Wang Y, Zhou R, Lu Q, Liu G, et al. Maintenance Therapy Can Improve the Oncologic Prognosis and Obstetrical Outcome of Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: A Multicenter Retrospective Study // *Front Oncol.* 2021 Dec 17;11:808881. DOI: 10.3389/fonc.2021.808881

133. De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, Petrone M, Taccagni GL, Mangili G, et al. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy // *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov-Dec;22(7):1178-82. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.06.004

134. Rotenberg O, Fridman D, Doulaveris G, Renz M, Kaplan J, Gebb J, et al. Long-term outcome of postmenopausal women with non-atypical endometrial hyperplasia on endometrial sampling // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Apr;55(4):546-51. DOI: 10.1002/uog.20421

135. Andress J, Pasternak J, Walter C, Kommos S, Krämer B, Hartkopf A, et al. Fertility preserving management of early endometrial cancer in a patient cohort at the department of women's health at the university of Tuebingen // *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jul;304(1):215-21. DOI: 10.1007/s00404-020-05905-8.

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

137. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 6;9(9):CD012658. DOI: 10.1002/14651858.CD012658.pub2.

138. Garzon S, Uccella S, Zorzato PC, Bosco M, Franchi MP, Student V, et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature // *Minerva Med.* 2021 Feb;112(1):55-69. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X.

139. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions // *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 25;23(5):2531. DOI: 10.3390/ijms23052531.

140. De Rocco I, Buca D, Oronzii L, Petrillo M, Fanfani F, Nappi L, et al.

Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Jun;273:90-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.019

141. Татарчук ТФ, Кваша ТІ, Захаренко НФ, Косей НВ, Сольський ВС, Шмулян І.В. Терапевтичні опції менеджменту гіперплазії ендометрію. Сучасні рекомендації та перспективні напрями лікування // *Репродукт ендокрин.* 2019 Вер; 4(60):86-90.

142. Manukhin IB, Tikhomirov AL, Sharkova SM, Shapovalova MV. Prevention of the possible development of endometrial precancer in perimenopausal women // *Pharmateka.* 2007 Yan;1(136):55-9.

143. Medigović I, Ristić N, Živanović J, Šošić-Jurjević B, Filipović B, Milošević V, et al. Diosgenin does not express estrogenic activity: a uterotrophic assay // *Can J Physiol Pharmacol.* 2014 Apr;92(4):292-8. DOI: 10.1139/cjpp-2013-0419.

144. Герман ДГ. Оптимізація комплексу лікування поліпів ендометрія [дисертація]. Київ: Держ установа ІПАГ НАМНУ; 2017. 237с.

145. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Sardo ADS, Carugno J. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 May;260:70-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017

146. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity // *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):629-40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008.

147. Jiang J. Endometrial polyps // *Am J Obstet Gynecol.* 2022 May;226(5):734-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.013.

148. Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2021 Oct;30(5):278-287. DOI: 10.1080/13645706.2021.1948867

149. Namazov A, Gemer O, Ben-Arie A, Israeli O, Bart O, Saphier O, et al. Endometrial Polyp Size and the Risk of Malignancy in Asymptomatic Postmenopausal Women // *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Jul;41(7):912-915. DOI:

10.1016/j.jogc.2018.07.019

150. Assem H, Rottmann D, Finkelstein A, Wang M, Ratner E, Santin AD, et al. Minimal uterine serous carcinoma and endometrial polyp: a close clinicopathological relationship // *Hum Pathol*. 2021 Dec;118:1-8. DOI: 10.1016/j.humpath.2021.09.001

151. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? // *Minerva Ginecol*. 2007 Apr;59(2):117-24.

152. de Rijk SR, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical Endometrial Polyps and Concurrent Endometrial Cancer: A Systematic Review // *Obstet Gynecol*. 2016 Sep;128(3):519-525. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001566.

153. Ciscato A, Zare SY, Fadare O. The significance of recurrence in endometrial polyps: a clinicopathologic analysis // *Hum Pathol*. 2020 Jun;100:38-44. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.03.005.

154. Alansari LM, Wardle P. Endometrial polyps and subfertility // *Hum Fertil (Camb)*. 2012 Sep;15(3):129-33. DOI: 10.3109/14647273.2012.711499.

155. Ludwin A, Lindheim SR, Booth R, Ludwin I. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach // *Climacteric*. 2020 Aug;23(4):388-96. DOI: 10.1080/13697137.2020.1784870.

156. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Aug;89(8):992-1002. DOI: 10.3109/00016349.2010.493196.

157. Doria PLS, Moscovitz T, Tcherniakovsky M, Fernandes CE, Pompei LM, Wajman M, et al. Association of *IGF-1 CA(n)* and *IGFBP3 rs2854746* Polymorphisms with Endometrial Polyp Risk // *Biomed Res Int*. 2018 Dec 13;2018:8704346. DOI: 10.1155/2018/8704346.

158. Berceanu C, Cernea N, Căpitănescu RG, Comănescu AC, Paitici S, Rotar IC, et al. Endometrial polyps // *Rom J Morphol Embryol*. 2022 Apr-Jun;63(2):323-334. DOI: 10.47162/RJME.63.2.04.

159. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA,

et all. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? // *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):157-62. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.11.004.

160. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Сарапук ГС. Особливості апоптозу при різних патологічних процесах // *Неонатол, хірург та перинат медиц*. 2013;(10):118-22.

161. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.

162. Pinheiro A, Antunes AJ, Andrade L, De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity // *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2335-41. DOI: 10.3892/mmr.2014.2125.

163. Jiang R, Yang Y, Huang Q, Jin Y, Feng Y, Huang X, et all. Immunohistochemical expression of estrogen receptor α , Bcl-2 and NF- κ B P65 in the polyps of patients with and without endometriosis // *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Sep;46(9):1819-26. DOI: 10.1111/jog.14370.

164. Bergeron C. Effect of estrogens and antiestrogens on the endometrium // *Gynecol Obstet Fertil*. 2002 Dec;30(12):933-7. DOI: 10.1016/s1297-9589(02)00486-1.

165. Kosei N, Zakharenko N, Herman D. Endometrial polyps in women of reproductive age: clinical and pathogenetic variations // *Georgian Med News*. 2017 Dec;(273):16-22.

166. Antunes AJ, Andrade LALA, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? // *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2012 Oct;34(5):264-72.

167. Lopes RGC, Baracat EC, Neto LCDA, Ramos JFD, Yatabe S, Depesr DB, et all. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial

polyps // *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 May-Jun;14(3):300-3. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.10.022.

168. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters // *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Mar;281(3):479-83. DOI: 10.1007/s00404-009-1142-9

169. Antunes AJ, Vassallo J, Pinheiro A, Leão R, Neto AMP, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients // *Oncol Lett.* 2014 Jun;7(6):1944-50. DOI: 10.3892/ol.2014.2004

170. Revel A. Defective endometrial receptivity // *Fertil steril.* 2012 May;97(5):1028-32. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.

171. Maia HJ, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle // *BJOG.* 2004 Nov;111(11):1242-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00406.x.

172. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelius A, Davidson B, Karlsson MG. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications // *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Apr;21(2):155-60. DOI: 10.1097/00004347-200204000-00008.

173. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, Ziegler DD, Fanelli M, Bettocchi S, et al. Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Grow Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis // *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 8;11(3):471. DOI: 10.3390/diagnostics11030471.

174. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria // *Int J Gynecol Pathol.* 2018 Sep;37(5):431-40. DOI:

10.1097/PGP.0000000000000442.

175. Feng M, Zhang T, Ma H. Progesterone ameliorates the endometrial polyp by modulating the signaling pathway of Wnt and β -catenin via regulating the expression of H19 and miR-152 // *J Cell Biochem*. 2019 Jun;120(6):10164-74. DOI: 10.1002/jcb.28301.

176. Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding // *Menopause*. 2011 Apr;18(4):408-11. DOI: 10.1097/GME.0b013e31820bf288.

177. Xiao Y, Peng X, Ma N, Li TC, Xia E. The expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in the endometrium during the peri-implantation period in women with and without polyps // *Hum Fertil (Camb)*. 2014 Mar;17(1):67-71. DOI: 10.3109/14647273.2013.868933.

178. Xuebing P, Chiu LT, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Nov;159(1):198-203. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.036

179. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology // *Wiad Lek*. 2020;73(8):1600-4.

180. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, et al. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis // *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 24;11(12):2182. DOI: 10.3390/diagnostics11122182.

181. Li XH, Lu MY, Niu JL, Zhu DY, Liu B. cfDNA Methylation Profiles and T-Cell Differentiation in Women with Endometrial Polyps // *Cells*. 2022, Dec 9;11(24):3989. doi: 10.3390/cells11243989.

182. Татарчук ТФ, Коцей НВ, Занько ОВ, Юско ТІ. Поліпоз ендометрія: оптимізація протизапальної терапії // *Репрод ендокр*. 2018 Гру;6(44):8-12.

183. Peng J, Guo J, Zeng Z, Liang X, Zeng H, Li M Endometrial polyp is associated with a higher prevalence of chronic endometritis in infertile women // *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Nov;159(2):563-567. Doi: 10.1002/ijgo.14207.

184. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis // *Hum Reprod.* 2005 May;20(5):1386-9. DOI: 10.1093/humrep/deh779.

185. Mur P, García-Mulero S, Valle JD, Magraner-Pardo L, Vidal A, Pineda M, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer // *Genet Med.* 2020 Dec;22(12):2089-100. DOI: 10.1038/s41436-020-0922-2.

186. Lasmar BP, Lasmar RB. Endometrial polyp size and polyp hyperplasia // *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Dec;123(3):236-9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.06.027

187. Sardo ADS, Calagna G, Guida M, Perino A, Nappi C. Hysteroscopy and treatment of uterine polyps // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;29(7):908-19. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.06.005.

188. Amooee S, Akbarzadeh-Jahromi M, Motavas M, Zarei F Comparing endometrial hysteroscopic and histological findings of infertile women with polycystic ovary syndrome and unexplained infertility: A cross-sectional study // *Int J Reprod Biomed.* 2020 Jan 27;18(1):33-40. DOI: 10.18502/ijrm.v18i1.6195

189. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature // *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Sep-Oct;18(5):569-81. DOI: 10.1016/j.jmig.2011.05.018.

190. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Raad EA, Stavroulis A, Sleiman Z, et al. The management of polyps in female reproductive organs // *Int J Surg.* 2017 Jul;43:7-16. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.05.012.

191. van Dijk MM, van Hanegem N, de Lange ME, Timmermans A. Treatment of Women With an Endometrial Polyp and Heavy Menstrual Bleeding: A Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device or Hysteroscopic Polypectomy? // *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov-Dec;22(7):1153-62. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.06.016

192. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine

Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:89-104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005

193. Wortman M. "See-and-Treat" Hysteroscopy in the Management of Endometrial Polyps // *Surg Technol Int.* 2016 Apr;28:177-84.

194. Толстанова ГО. Профілактика рецидивів поліпів ендометрія у жінок репродуктивного віку // *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2021;(6):66–70. DOI:10.30841/2708-8731.6.2021.244385

195. Savelieva GM, Breusenko VG, Golova YA, Kappusheva LM, Shilina EA, Mishieva OI, et al. Modern methods of diagnosis and treatment for hyperplastic processes of the endometrium during menopause // *Int Med J.* 2005;2:73-7.

196. Solnik MJ, Munro MG. Indications and alternatives to hysterectomy // *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Mar;57(1):14-42. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000010.

197. Wong CLH, So PL. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps // *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Dec;155(3):433-41. DOI: 10.1002/ijgo.13656.

198. Elyashiv O, Sagiv R, Kerner R, Keidar R, Menczer J, Levy T. Hysteroscopic Resection of Premalignant and Malignant Endometrial Polyps: Is it a Safe Alternative to Hysterectomy? // *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Nov-Dec;24(7):1200-3. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.002.

199. Petrov YA. Information value of hysteroscopy in the diagnosis of chronic endometritis in early reproductive loss // *J Basic Research.* 2012;1:85-8.

200. Margulies SL, Flores V, Parkash V, Pal L. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity // *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Jul;158(1):194-200. DOI: 10.1002/ijgo.13962.

201. Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review // *JBRA Assist Reprod.* 2022 Aug 4;26(3):538-46. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015.

202. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists // *Int J Gynecol*

Pathol. 2021 Nov 1;40(6):556-62. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000737.

203. Herlihy NS, Franasiak JM. Lending clarity via specificity to the diagnosis of chronic endometritis // *Fertil Steril*. 2021 Sep;116(3):680-1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.058.

204. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis // *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 5;12(11):2711. DOI: 10.3390/diagnostics12112711.

205. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Hosseini VM, Choghakabodi PM. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry // *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Jan;27(1):116-21. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.02.016

206. Song D, Li TC, Zhang Y, Feng X, Xia E, Huang X, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis // *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):772-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.

207. Marca ALA, Giorgia Gaia G, Renzini MM, Alboni C, Mastellari E. Hysteroscopic findings in chronic endometritis // *Minerva Obstet Gynecol*. 2021 Dec;73(6):790-805. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04970-8.

208. Гайдук АД, Романенко ТГ. Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту // *Ukr J Health of Woman*. 2022;1(158):4-7. DOI 10.15574/HW.2022.158.4

209. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure // *Fertil Steril*. 2020 Jan;113(1):187-96.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001

210. Sukhikh GT, Shurshalina AV, Veryasov VN. Immunomorphological characteristics of endometrium in women with chronic endometritis // *Bull Exp Biol Med*. 2006 Jan;141(1):104-6. DOI: 10.1007/s10517-006-0105-4.

211. Коцабин НВ. Результати імуногістохімічного дослідження запальних процесів ендометрію у жінок з повторними невдачами імплантації // *Арх. клініч. медицини*. 2016;2:26-7.

212. Kushnir VA, Solouki S, Tal Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, et al. Systemic Inflammation and Autoimmunity in Women with Chronic Endometritis // *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jun;75(6):672-7. DOI: 10.1111/aji.12508.

213. Bouet PE, Hachem HE, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis // *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):106-10. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.

214. Снопкова ЛВ, Черепова ВІ, Кандиба ЛІ, Сикал ІМ. Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019;3:68-72.

215. Mishra K, Wadhwa N, Guleria K, Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis // *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Jun;34(3):371-8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00700.x.

216. Kazachkov EL, Kazachkova EA, Voropaeva EE, Miroshnichenko LE, Khelashvili IG. Morphofunctional characteristics of impaired endometrial receptivity in chronic endometritis // *Arkh Patol*. 2014 May-Jun;76(3):53-8.

217. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті // *Bukovinian Medical Herald*. 2020;24,1(93):3-9. DOI:10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1

218. Makarov OG, Likhachov VK, Taranovska OO, Dobrovolska LM, Vashchenko VL. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis // *Wiad Lek*. 2018;71(9):1719-21.

219. Cicinelli E, Trojano G, Vitagliano A. Management of chronic endometritis before in vitro fertilization: lights and shadows // *Fertil Steril*. 2022 Aug;118(2):347-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.022.

220. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):323-30.

DOI: 10.1093/humrep/deu292.

221. Semyatov S.M. Effect of adaptation on pregnancy and labor in women from different countries // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1997 Aug;76(167):89.

222. Kitaya K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment // *J Assist Reprod Genet*. 2022 Aug;39(8):1839-48. DOI: 10.1007/s10815-022-02528-7

223. Haggerty CL, Totten PA, Astete SG, Lee S, Hoferka SL, Kelsey SF, et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial *Mycoplasma genitalium* and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease // *Sex Transm Infect*. 2008 Oct;84(5):338-42. DOI: 10.1136/sti.2008.030486

224. Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A Review of the Challenges and Complexities in the Diagnosis, Etiology, Epidemiology, and Pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease // *J Infect Dis*. 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2):23-8. DOI: 10.1093/infdis/jiab116.

225. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology // *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012

226. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis // *J Reprod Med*. 2009 Jun;54(6):373-7.

227. Pape J, Gnehm F, Bajka M, Fink D, Samartzis EP. Pelvic Inflammatory Disease - Synergies between Family Practices and Gynaecological Specialised Assessment // *Praxis (Bern 1994)*. 2020;109(16):1251-9. doi: 10.1024/1661-8157/a003582.

228. Chatwani A, Nyirjesy P, Amin-Hanjani S. Chronic endometritis and positive *Mycoplasma* cultures: is there a correlation? // *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1995;3(1):3-6. DOI: 10.1155/S1064744995000226.

229. Lax SF. Endometritis : Rare disease with clinical importance? // *Pathologie*. 2016 Nov;37(6):521-5. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.

230. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, Babichenko II, Vandysheva RA. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects // *Arkh Patol*. 2017;79(6):22-9. DOI: 10.17116/patol201779622-29.

231. Yakovenko LA. Etiological aspects of chronic endometritis (review of literature) // *Int J of Applied and Fundam Res*. 2016;(4-3):574-7;

232. McNeeley SG. Pelvic inflammatory disease // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1992 Oct;4(5):682-6.

233. Lauper U, Schlatter C. Adnexitis and pelvic inflammatory disease // *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2005 Jan;45(1):14-8. DOI: 10.1159/000081712.

234. Skoropatskaya OA, Remneva OB, Yavorskaya SD, Levchenko IM. The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2018;95(4):41-7. DOI: 10.17116/kurort20189504141.

235. Hachem HE, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives // *Int J Womens Health*. 2017 May 17;9:331-45. DOI: 10.2147/IJWH.S100817.

236. Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту // *Reproductive endocrinology*. 2020 Sep;4(54):72-8.

237. Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Сімонова НВ, Петулько АП. Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності // *World Science*. 2018;10(38):28-32. DOI: 10.31435/rsglobal_ws/31102018/6175

238. Qu D, Yang M, Tong L, Yu X, Jing Q, Yang Y, et al. Combination of Dydrogesterone and Antibiotic Versus Antibiotic Alone for Chronic Endometritis: a Randomized Controlled Trial Study // *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3073-80. DOI: 10.1007/s43032-021-00583-6.

239. Liu Y, Yu X, Huang J, Du C, Zhou H, Yang Y, et al. Additional dydrogesterone for the treatment of chronic endometritis treated with antibiotic in premenopausal women with endometrial polyps: a retrospective cohort study // *BMC Womens Health*. 2022 Nov 5;22(1):435. DOI: 10.1186/s12905-022-02033-0.

240. Zarochentseva NV, Arshakyan AK, Menshikova NS, Titchenko YP. Chronic endometritis: etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment // *RVAG*. 2013;(5):21-7.

241. Ilizarova NA, Kuleshov VM, Marinkin IO, Bgatova NP. Analysis of morphostructural changes of endometrium after various regimens of preparation of pregnancy in patients with habitual miscarriage of pregnancy // *Bull of the Nat Med and Surg Center. N.I. Pirogova*. 2009;1(4):100-4.

242. Хміль СВ, Чудійович НЯ. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій // *Акт пит пед, акуш та гінек*. 2019;(2):111-7.

243. Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, et al. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone // *Am J Reprod Immunol*. 2019 Nov;82(5):e13177. DOI: 10.1111/aji.13177.

244. Воронкова НМ. Лікування хронічного ендометриту на етапі прегравідарної підготовки // *Клін ендокрин та ендокрин хірургія*. 2018;4:81.

245. Корнієнко СМ. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок в пізньому репродуктивному і пременопаузальному періоді: що впливає на рецидиви // *Вісник соці гігі та організ охор здор України*. 2017;2(72):37-42.

246. Афанасьєва ОЄ. Гіперпластичні процеси ендометрія на фоні папіломавірусної інфекції [дисертація]. Харків: Харк. нац. мед. ун-т. МОЗ України; 2012. 200с.

247. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Забудський ОВ, Ярмач ВС. Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія // *Здоровье женщины*. 2015;6(102):16-21.

248. Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу // Вісник Він нац мед унів-ту. 2017;1(21):302-6.

249. Orishchak IK, Makarchuk OM, Henyk NI, Ostrovska OM, Havryliuk HM. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women // J Med Life. 2022 Mar;15(3):397-404. DOI: 10.25122/jml-2021-0358.

250. Zhang Z, Li T, Xu L, Wang Q, Li H, Wang X. Extracellular superoxide produced by *Enterococcus faecalis* reduces endometrial receptivity via inflammatory injury // Am J Reprod Immunol. 2021 Oct;86(4):e13453. doi: 10.1111/aji.13453.

251. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // Am J Reprod Immunol. 2013 May;69(5):509-17. DOI: 10.1111/aji.12076.

252. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review // J Assist Reprod Genet. 2020 Dec;37(12):2897-911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.

253. Wang Q, Sun Y, Fan R, Wang M, Ren C, Jiang A, et al. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure // Reprod Biol. 2022 Dec;22(4):100698. DOI: 10.1016/j.repbio.2022.100698.

254. Ovcharuk EA. Chronic autoimmune endometritis as one of the main reasons of abnormal reproduction functions (literature review) // Bul of new med technol. 2013;1:1-11.

255. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells // Reprod Biol Endocrinol. 2017 Mar 4;15(1):16. doi: 10.1186/s12958-017-0233-x.

256. Demidova EM, Radzinsky VE, Melnikov AP, Demidov BS, Kovalenko MA. The role of the endometrium in the genesis of miscarriage // Obstet and Gynec.

2005;6:11-3.

257. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology // *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):487-501. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00237-9.

258. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, et al. Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis // *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 8;11(3):471. doi: 10.3390/diagnostics11030471.

259. Zhao Y, Nichols JE, Valdez R, Mendelson CR, Simpson ER. Tumor necrosis factor- α stimulates aromatase gene expression in human adipose stromal cells through use of an activating protein-1 binding site upstream of promoter 1.4. // *Mol Endocrinol*. 1996 Nov;10(11):1350-7. DOI: 10.1210/mend.10.11.8923461.

260. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis // *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):242-7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.

261. Liu J, Cao S, Ding G, Wang B, Li Y, Zhao Y, et al. The role of 14-3-3 proteins in cell signalling pathways and virus infection // *J Cell Mol Med*. 2021 May;25(9):4173-82. DOI: 10.1111/jcmm.16490.

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

263. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? // *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):799-804. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.076.

264. Rižner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases // *Front Pharmacol*. 2016 Feb 18;7:30. DOI: 10.3389/fphar.2016.00030.

265. Dimitriadis E, White CA, Jones RL, Salamonsen LA. Cytokines,

chemokines and growth factors in endometrium related to implantation // *Hum Reprod Update*. 2005 Nov-Dec;11(6):613-30. DOI: 10.1093/humupd/dmi023.

266. Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors // *J Endocrinol*. 2011 Jul;210(1):5-14. DOI: 10.1530/JOE-10-0461.

267. Siegfried S, Pekonen F, Nyman T, Ammälä M. Expression of mRNA for keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrium // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995 Jul;74(6):410-4. DOI: 10.3109/00016349509024400.

268. Möller B, Rasmussen C, Lindblom B, Olovsson M. Expression of the angiogenic growth factors VEGF, FGF-2, EGF and their receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle // *Mol Hum Reprod*. 2001 Jan;7(1):65-72. DOI: 10.1093/molehr/7.1.65.

269. Miyairi I, Byrne GI. Chlamydia and programmed cell death // *Curr Opin Microbiol*. 2006 Feb;9(1):102-8. DOI: 10.1016/j.mib.2005.12.004.

270. Fischer SF, Vier J, Kirschnek S, Klos A, Hess S, Ying S, et al. Chlamydia inhibit host cell apoptosis by degradation of proapoptotic BH3-only proteins // *J Exp Med*. 2004 Oct 4;200(7):905-16. DOI: 10.1084/jem.20040402.

271. Li L, Wang C, Wen Y, Hu Y, Xie Y, Xu M, et al. ERK1/2 and the Bcl-2 Family Proteins Mcl-1, tBid, and Bim Are Involved in Inhibition of Apoptosis During Persistent Chlamydia psittaci Infection // *Inflammation*. 2018 Aug;41(4):1372-83. DOI: 10.1007/s10753-018-0785-8.

272. Rajalingam K, Sharma M, Paland N, Hurwitz R, Thieck O, Oswald M, et al. IAP-IAP complexes required for apoptosis resistance of *C. trachomatis*-infected cells // *PLoS Pathog*. 2006 Oct;2(10):e114. DOI: 10.1371/journal.ppat.0020114.

273. Paskan NM, Nikonov SD, Antonyuk IV, Kolesnikova OA, Smirnova YA, Kozyreva EA. Hysteroscopic bactericidal photodynamic therapy of patients with chronic endometritis and hyperplasia of endometrium // *Bull of NGU. Ser: Biol, clin med*. 2011;9(2):7-13.

274. Шалаєв ВА, Діденко МН, Шалаєва ТА. Методи комп'ютерної морфометрії для аналізу зображення біологічних об'єктів // *Гіг праці*.

2000;31:247-53.

275. Baak JP. The use and disuse of morphometry in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma // *Pathol Res Pract*. 1984 Sep;179(1):20-3. DOI: 10.1016/S0344-0338(84)80056-4.

276. Hecht JL, Ince TA, Baak JPA, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis // *Mod Pathol*. 2005 Mar;18(3):324-30. DOI: 10.1038/modpathol.3800328.

277. Jussila T, Kauppila S, Bode M, Tapanainen J, Risteli J, Risteli L, et al. Synthesis and maturation of type I and type III collagens in endometrial adenocarcinoma // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Jul 15;115(1):66-74. DOI: 10.1016/S0301-2115(02)00406-2.

278. Norimatsu Y, Irino S, Maeda Y, Yanoh K, Kurokawa T, Hirai Y, et al. Nuclear morphometry as an adjunct to cytopathologic examination of endometrial brushings on LBC samples: A prospective approach to combined evaluation in endometrial neoplasms and look alikes // *Cytopathology*. 2021 Jan;32(1):65-74. DOI: 10.1111/cyt.12902

279. Donnez J, Carmona F, Maitrot-Mantelet L, Dolmans MM, Chapron C. Uterine disorders and iron deficiency anemia // *Fertil Steril*. 2022 Oct;118(4):615-24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.011.

280. Чайка ВК, Дьоміна ТН, Гошкодеря ІЮ, Селезньов АА, Постоліук ІГ. Стан гормонального статусу та рецепторного апарату ендометрію у жінок з хронічним запаленням геніталій // *Здоров'я жінки*. 2005;2:66-70.

281. Ip PCP, Irving JA, McCluggage WG, Clement FB, Young RH. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia // *Am J Surg Pathol*. 2013 Feb;37(2):167-77. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318272d428.

282. Moyer DL, Felix JC. The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation // *Contraception*. 1998 Jun;57(6):399-403. DOI: 10.1016/s0010-7824(98)00047-x.

ДОДАТОК А

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2021). Особливості інструментальних методів дослідження при поєднанні гіперплазії ендометрія з хронічним ендометритом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 4(25), 623-627. *(Фахове видання України)*.
2. Abdullaiev, V.E. (2022). The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of morphology*, 28(1), 48-53. *(Фахове видання України)*.
3. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту. *Здоров'я жінки*, 3(160), 4-8. *(Фахове видання України)*.
4. Абдуллаєв, В.Е., Григоренко, А.М. (2022). Результати лікування гіперплазії ендометрія із застосуванням протизапальних нестероїдних засобів на тлі хронічного ендометриту та без супутнього запального процесу. *Буковинський медичний вісник*. 3(103), 3-8. *(Фахове видання України)*.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

5. Hryhorenko, A., Abdullaiev, V., Slyvka, E., Dusyк, A. (2020). Clinico-pathogenic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. *World medicine journal*, 1, 237-244. *(Фахове видання Польщі)*.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

6. Абдуллаєв, В.Е. Результати лікування гіперплазії ендометрію на фоні хронічного ендометриту. «Modern research in world science»: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 4-6 вересня 2022 р., С. 85-86. *(Тези)*.
7. Абдуллаєв, В.Е. Роль гістероскопії у гіперпроліферативних процесів асоційованих з хронічним ендометритом. «Science, innovations and education:

problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р., С. 56-58. *(Тези)*.

8. Абдуллаєв, В.Е. Порівняння результатів патоморфологічного та імуногістохімічного методів дослідження ендометрію з методами діагностики біоценозу нижніх відділів статевого тракту у пацієнток з гіперпроліферативними процесами ендометрію та хронічним ендометритом. «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р., С. 101-103. *(Тези)*.

Апробація результатів дисертації:

- «Modern research in world science»: матеріали V міжнародна науково-практична конференції, м. Львів, 7-9 серпня 2022 р.
- «Science, innovations and education: problems and prospects»: матеріали XIII міжнародної науково-практичної конференції, м. Токіо, Японія, 28-30 липня 2022 р.
- «Modern research in world science»: матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції, м. Львів, 4-6 вересня 2022 р.

ДОДАТОК Б-1

Додаток В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи
Вінницького національного медичного
Університету ім. М. І. Пирогова
проф. О.В. Зласенко
« 6 » листопада 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики мікробіоценозу матки шляхом проведення ПЛР дослідження тканини ендометрію.
2. Установа розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розроблювач: Абдуллаєв Багіф Етібар огли
Джерело: стаття
Abdullaiev V.E. (2022). The results of morphological studies in women of reproductive age with hyperproliferative diseases of the endometrium. *Reports of Morphology*, №1 (28): 48-53.
Базова установа, яка проводить впровадження: КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя».
3. Результат застосування пропозиції за період з листопада 2018 по березня 2022 р.
4. Матеріали використовуються в практичній діяльності хірургічного та поліклінічного відділення КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя».
5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів дослідження у практичній діяльності дозволяє представити новітні погляди на походження хронічного ендометриу та вивчити склад мікробіоценозу матки в нормі та при хронічному ендометриті.
6. Зауваження, пропозицій: не винеслися.

Відповідальний за впровадження:

Директор
КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя»
Т.А. Юзвік



ДОДАТОК Б-2

Додаток В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи
Вінницького національного медичного
Університету ім. М. І. Пирогова
проф. О.В. Біженко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрію у поєднанні з хронічним ендометритом за допомогою інструментальних методів.
2. Установа розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розроблювач: Абдуллаєв Вагіф Етібар огли
Джерело: стаття
Абдуллаєв В.Е., Григоренко А.М. Особливості інструментальних методів дослідження при поєднанні гіперплазії ендометрія з хронічним ендометритом (2021). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. №4. 623-627.
Базова установа, яка проводить впровадження: КНП Вінницький міський клінічний пологовий будинок №1.
Результат застосування пропозиції за період з ауктопа 2019 по березень 2022 р.
3. Матеріали використовуються в практичній діяльності гінекологічного відділення.

4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів дослідження у практичній діяльності лікарів акушер-гінекологів дозволяє покращити якість діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрію асоційованих з хронічним ендометритом.
5. Зауваження, пропозиції: не виносилися.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Комп'ютерного некомерційного підприємства

«Вінницький міський клінічний пологовий будинок №1»

О.В. Астахова



ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи

Вінницького національного медичного

Університету ім. М. І. Пирогова

проф. О.В. Власенко

« 6 » жовтня

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб діагностики хронічного ендометриту шляхом проведення ПЛР ендометрію в реальному часі у пацієнток з позитивним маркером CD138 на фоні гіперпроліферативних процесів ендометрію.
2. Установа розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розроблювач: Абдуллаєв Вагіф Етібар огли
Джерело: стаття
Hryhorenk A.M., Abdullaiev V.E., Slyvka E.V., Dusyk A.V. (2020). Clinico-patogenic aspects of endometrial hyperproliferative processes associated with chronic endometritis. *World medicine journal*, №1: 237-244.
Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Подільський регіональний центр онкології»
3. Результат застосування пропозиції за період з жовтня 2018 по березня 2022 р.



4. Матеріали використовуються в процесі діагностики та лікування пацієнтів гінекологічного відділення ПРЦО.
5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів дослідження у лікуванні та діагностиці пацієнтів гінекологічного відділення дозволяє представити новітні погляди на походження хронічного ендометриту та вивчити новітні підходи у діагностиці хронічного ендометриту.
6. Зауваження, пропозиції: не виносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гінекологічного відділення

КНП «Подільський регіональний центр онкології»

Р.А. Пришак



ДОДАТОК Б-4

Додаток В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи

Вінницького національного медичного

Університету ім. М. І. Пирогова

проф. О.В. Власенко

« 6 » березня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб використання комбінації протизапальних нестероїдних засобів та антибактеріальної терапії у пацієнтів з гіперпроліферативними процесами ендометрію на тлі хронічного ендометриту.
2. Установа розробник: ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України», кафедра акушерства і гінекології №2, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна.
Розроблювач: Абдуллаєв Вагіф Етібар огли
Джерело: стаття
Абдуллаєв В., Григоренко А. Результати лікування гіперплазії ендометрія із застосуванням протизапальних нестероїдних засобів на тлі хронічного ендометриту та без супутнього запального процесу (2022). *Буковинський медичний вісник*. №3. 3-8.

Базова установа, яка проводить впровадження:

Результат застосування пропозиції за період з листопада 2018 поберезня 2022 р.

3. Матеріали використовуються в практичній діяльності поліклінічного та хірургічного відділення Медичного центру ТОВ «Універсальна подільська клініка».
4. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації: Використання результатів дослідження у практичній діяльності лікарів акушер-гінекологів дозволяє покращити ефективність діагностики та лікування хронічного ендометриу у поєднанні з гіперпроліферативними процесами ендометрію.
5. Зауваження, пропозиції: не виносилися.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Медичний центр ТОВ «Універсальна подільська клініка»

О.О. Процепко



ДОДАТОК В

Результати дослідження жінок у підгрупах груп основної та порівняння

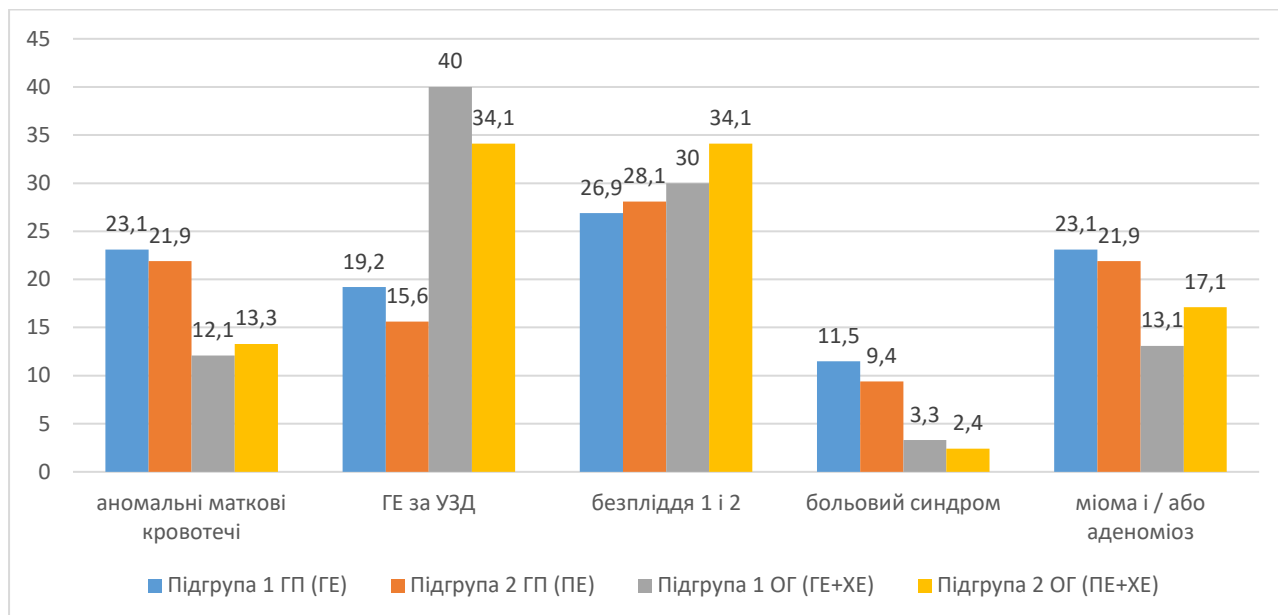


Рис. 1. Показання для госпіталізації пацієнток в підгрупах досліджуваних груп.

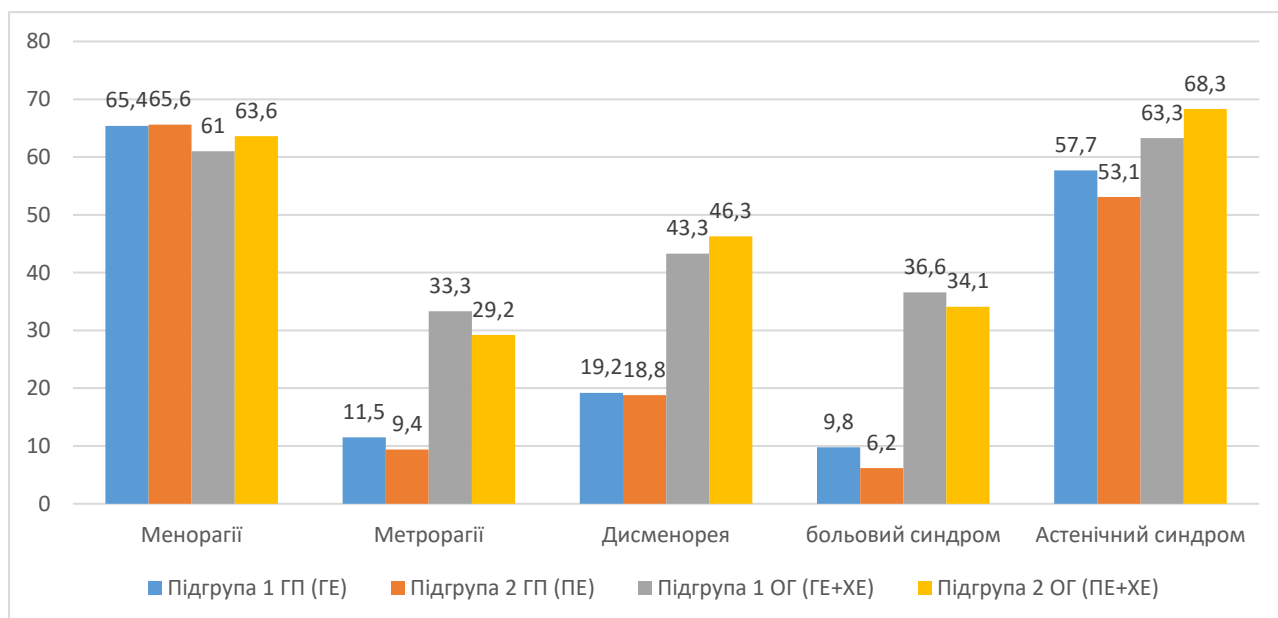


Рис. 2. Основні клінічні симптоми у жінок в підгрупах досліджуваних груп.

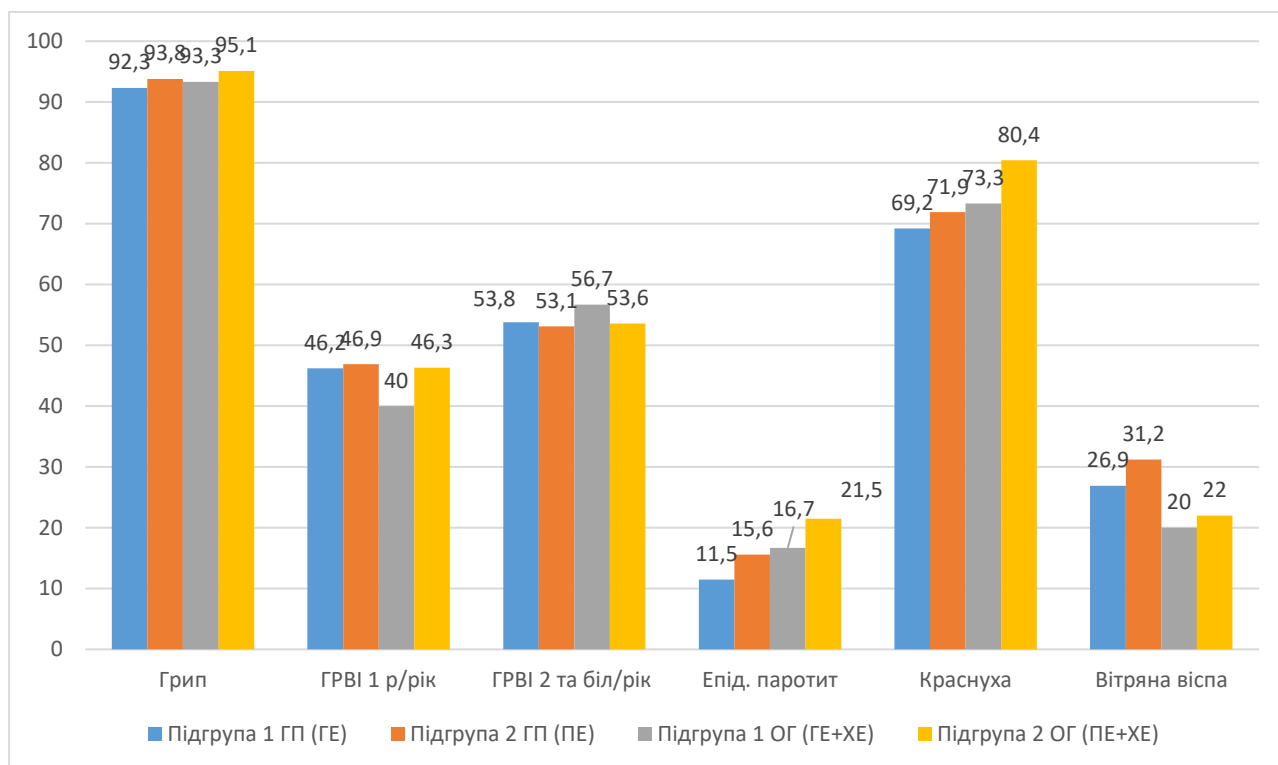


Рис. 3. Частота захворюваності дитячими інфекційними захворюваннями у жінок підгруп досліджуваних груп.

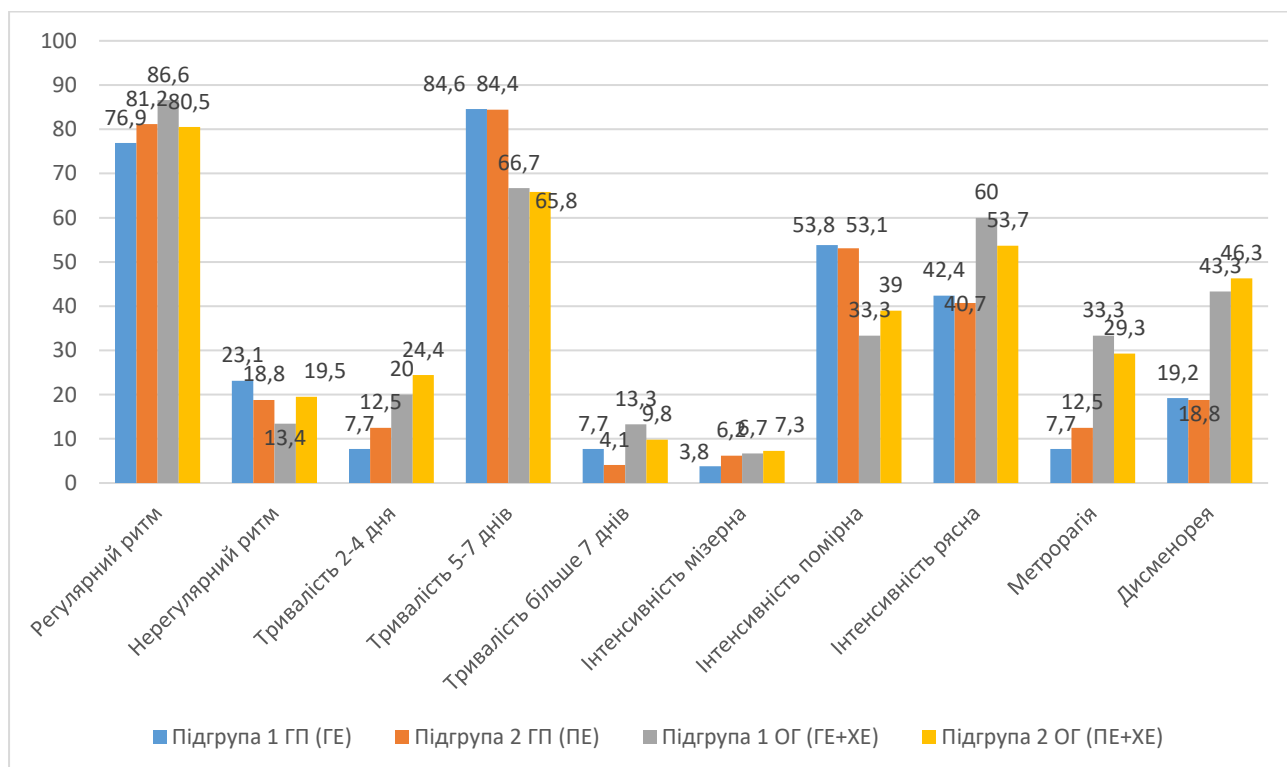


Рис. 4. Характер менструального циклу у жінок підгруп досліджуваних груп.

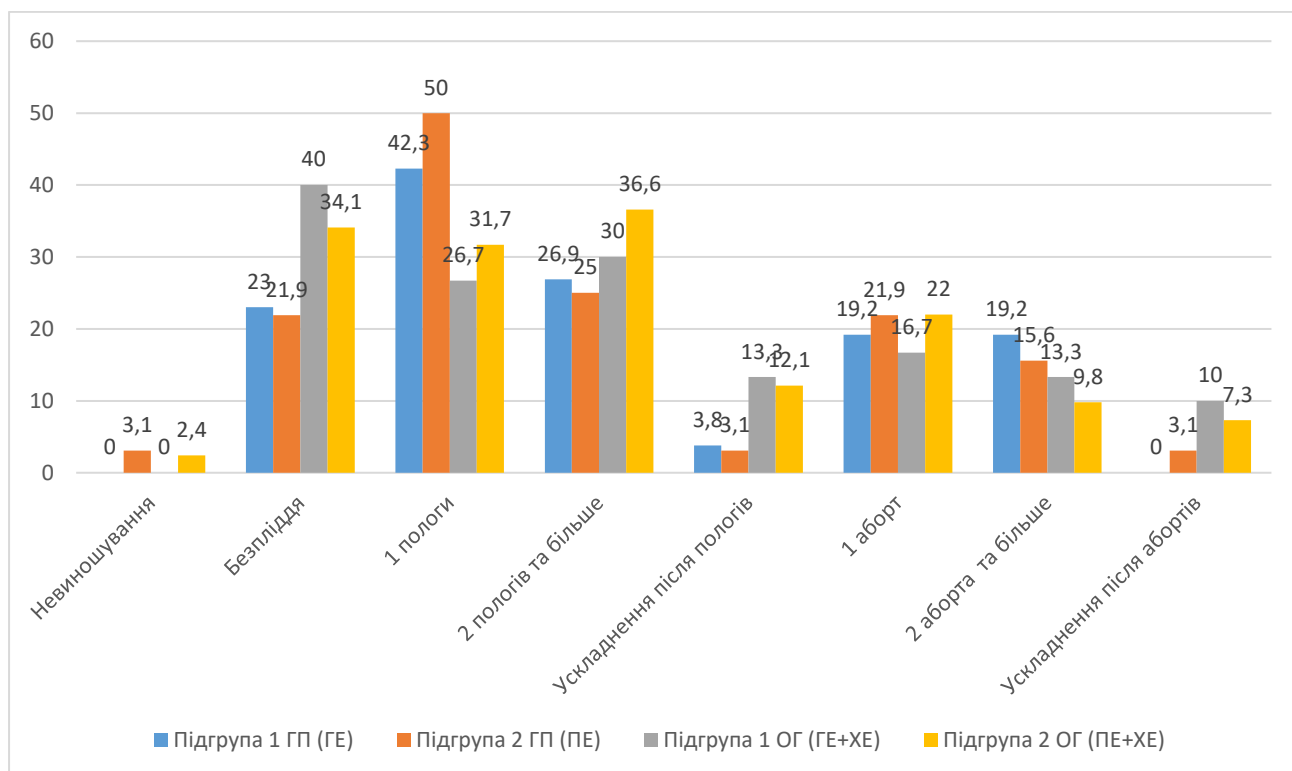


Рис. 5. Репродуктивний анамнез у жінок підгруп досліджуваних груп.

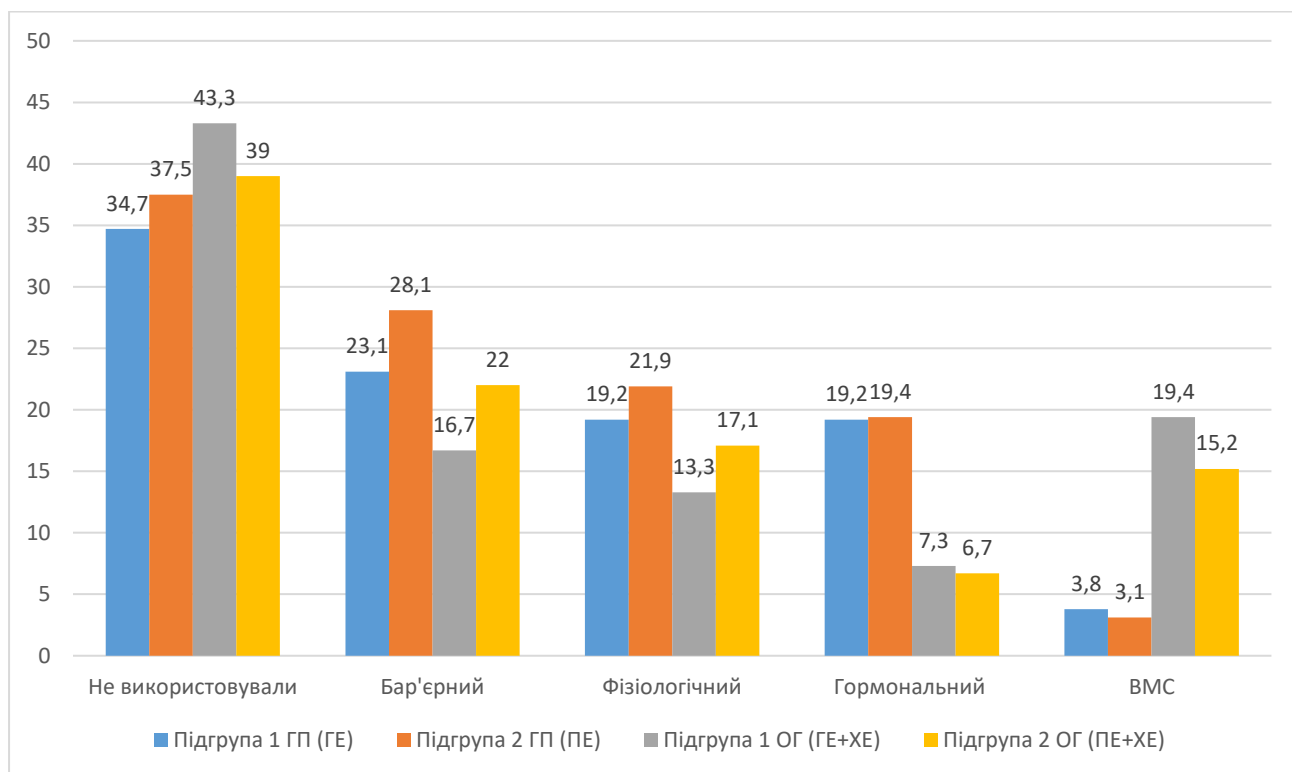


Рис. 6. Методи контрацепції у жінок підгруп досліджуваних груп.

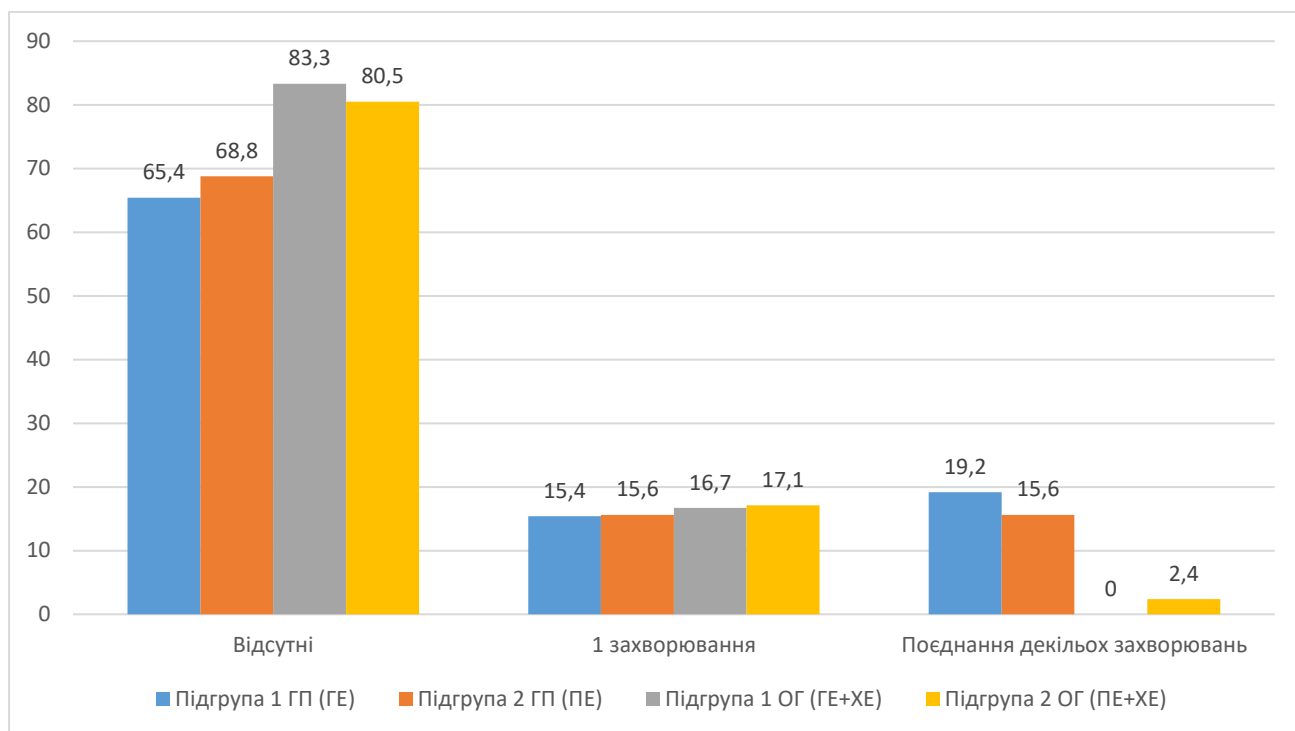


Рис. 7. Загальний стан екстрагенітальних захворювань у жінок підгруп досліджуваних груп.

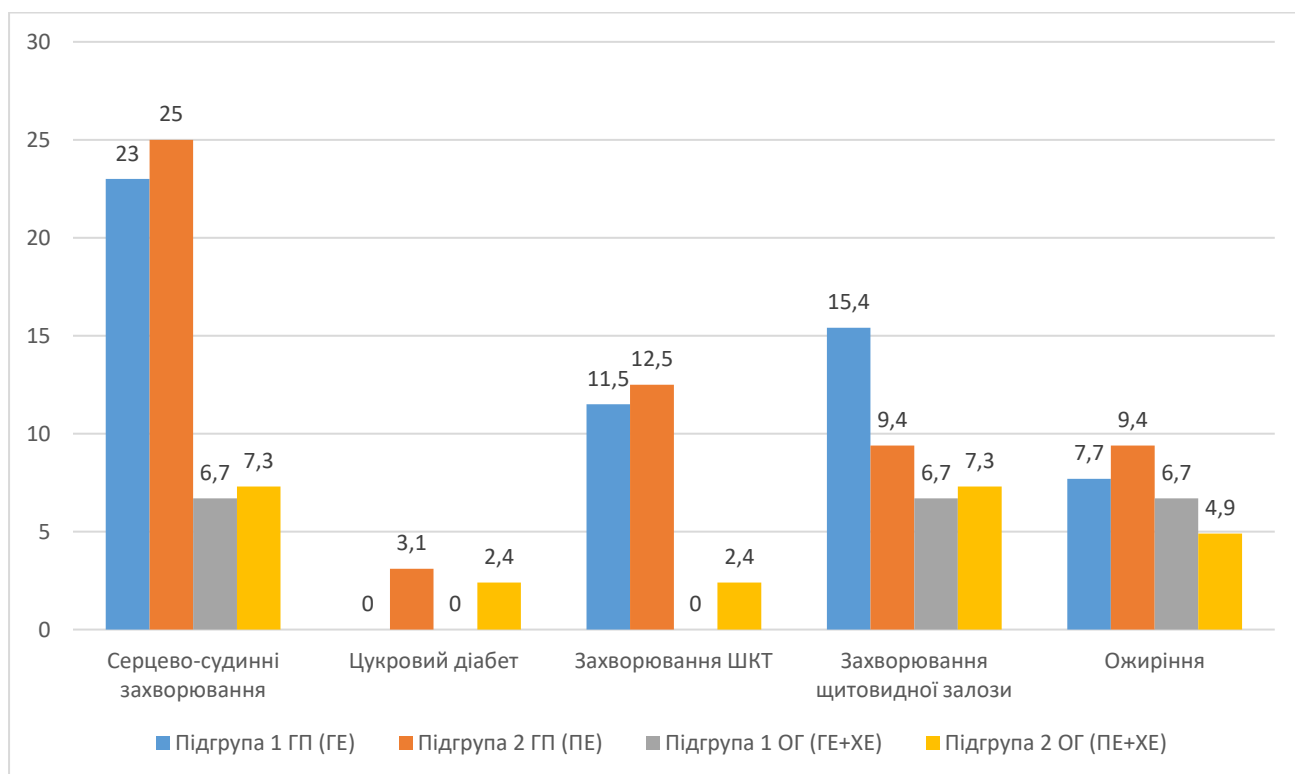


Рис. 8. Загальна структура екстрагенітальних захворювань у жінок підгруп досліджуваних груп.

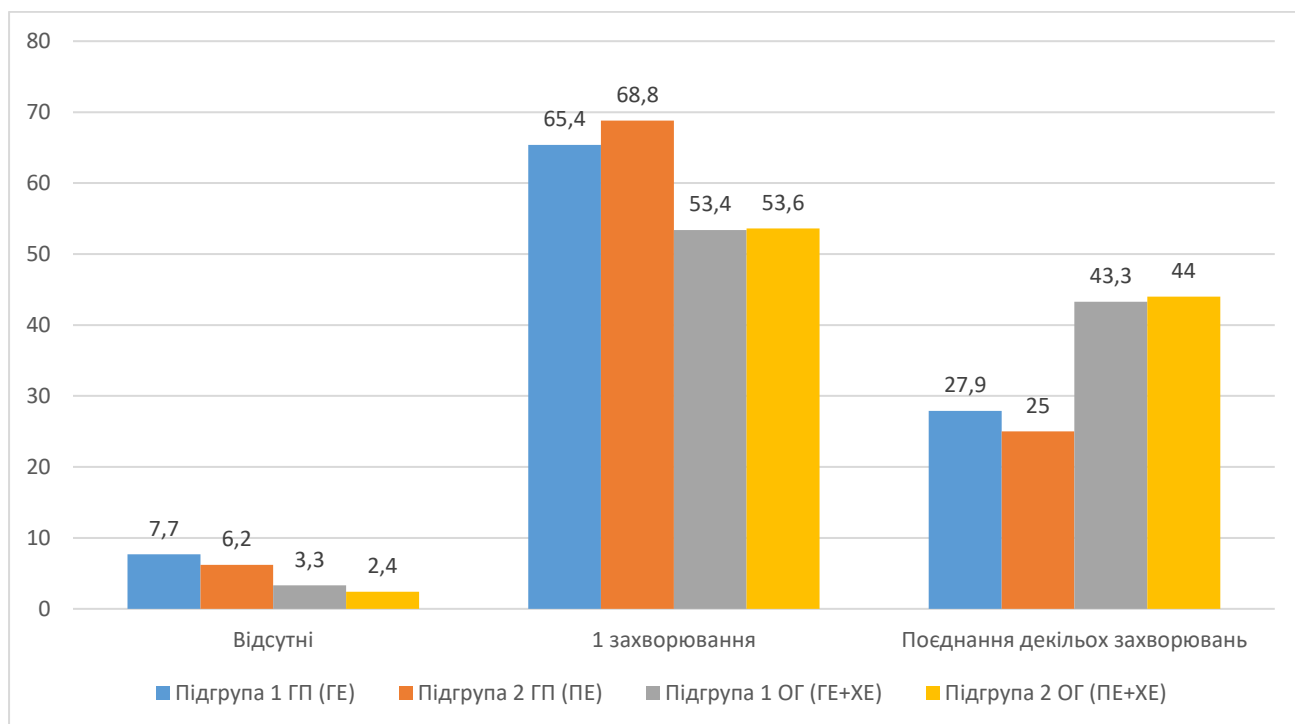


Рис. 9. Загальний стан гінекологічних захворювань у жінок підгруп досліджуваних груп.

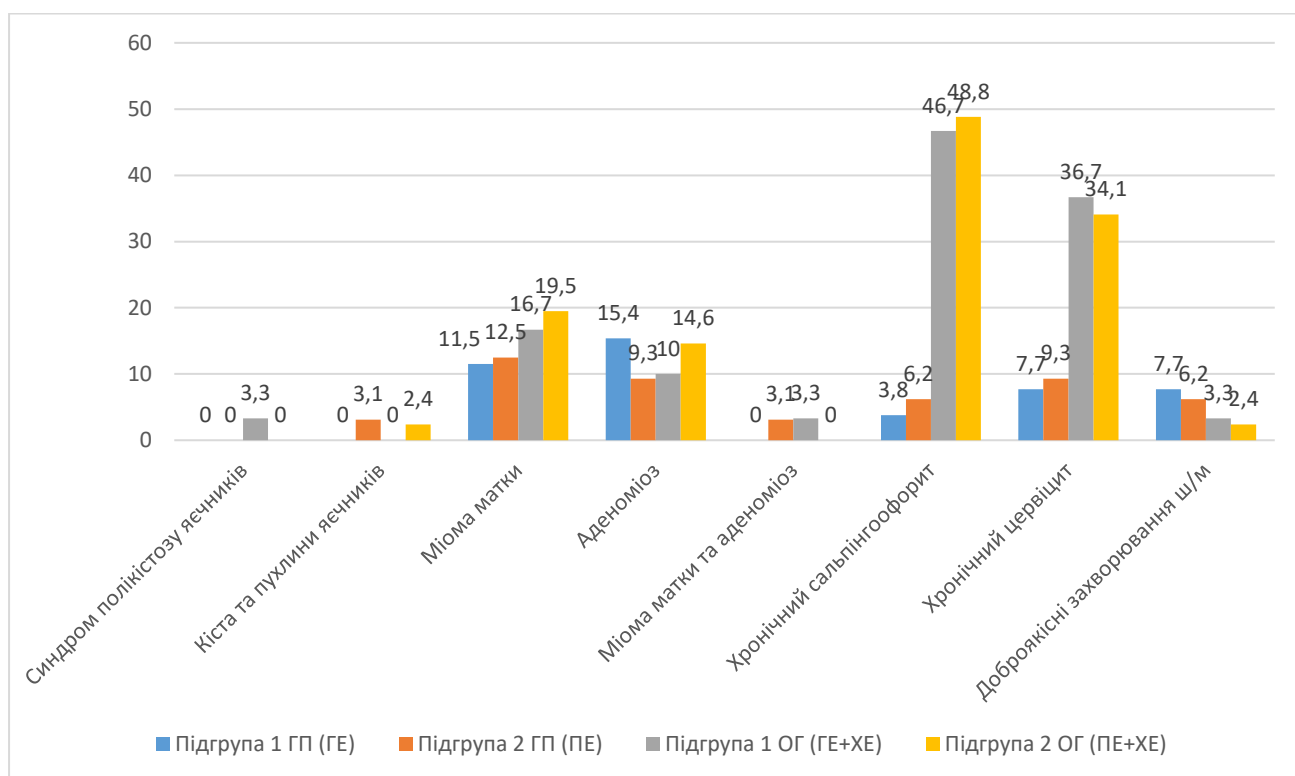


Рис. 10. Загальна структура супутніх гінекологічних захворювань у жінок підгруп досліджуваних груп.

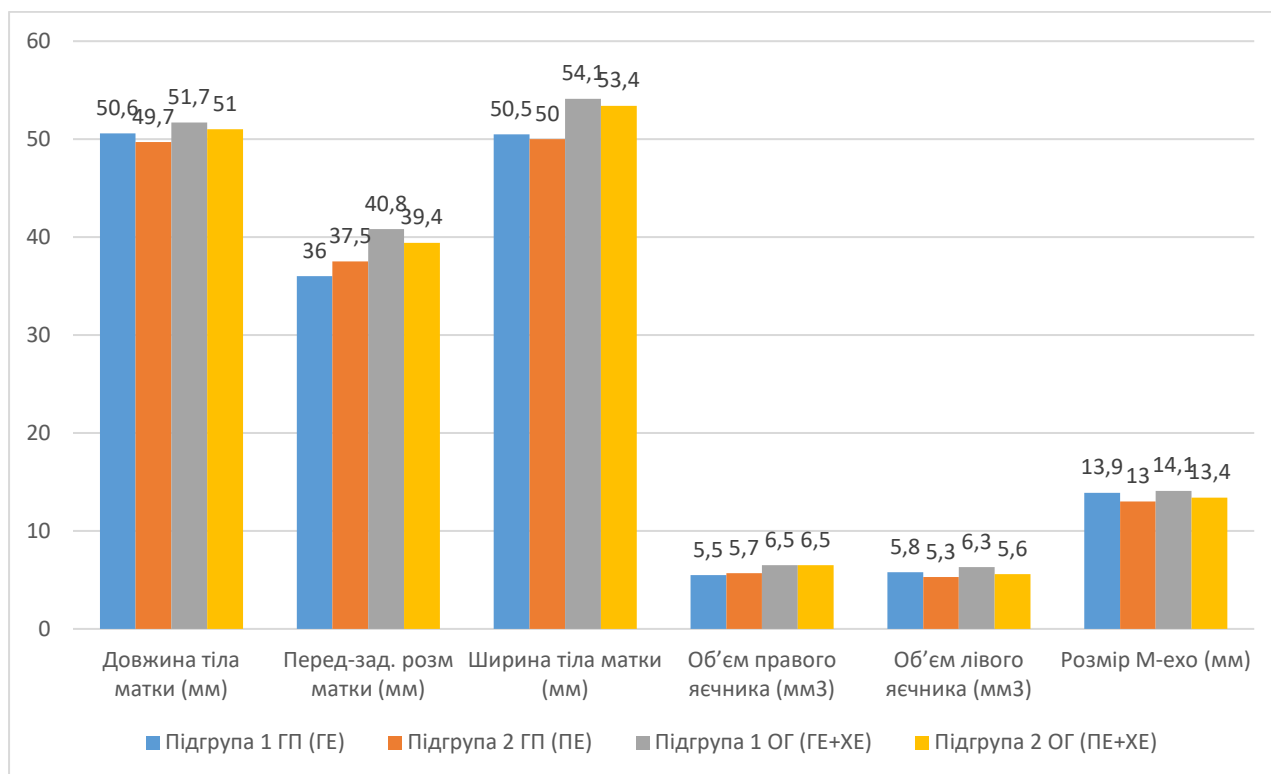


Рис. 11. Дані УЗД у жінок підгруп досліджуваних груп.

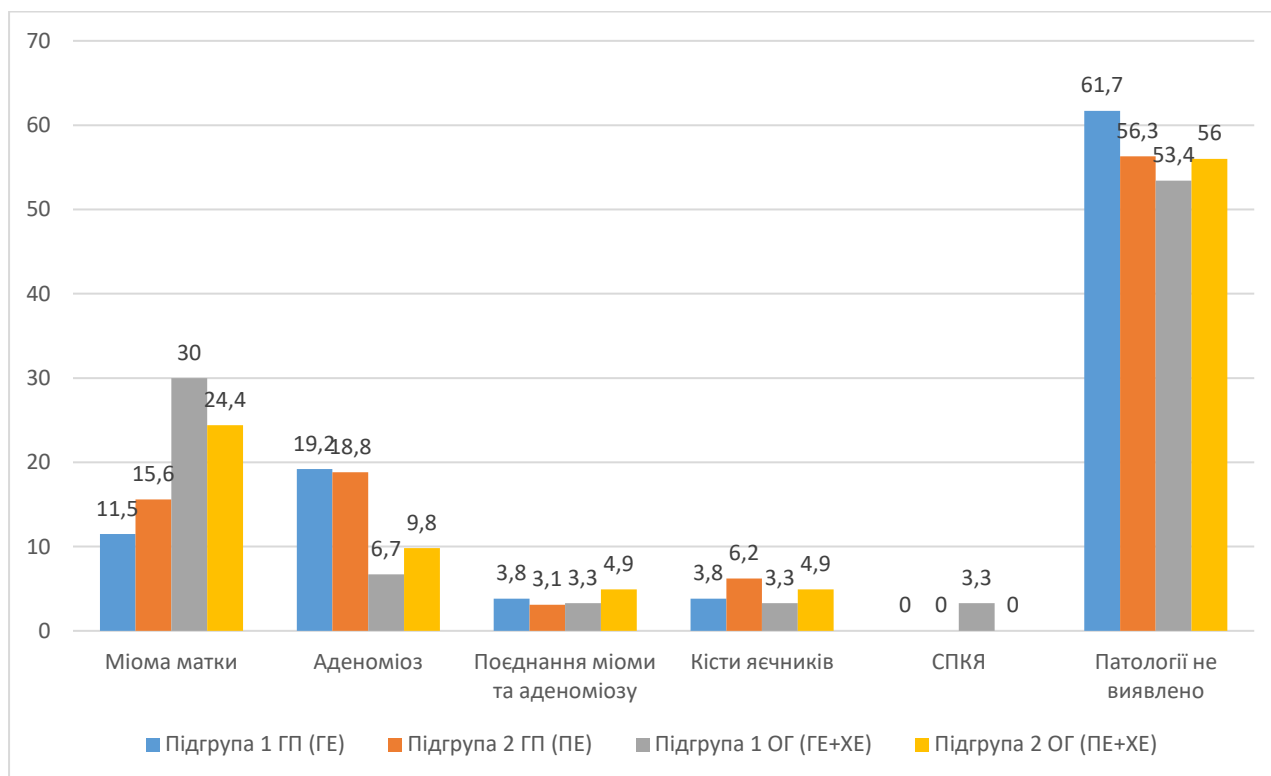


Рис. 12. Патологія органів малого тазу у жінок підгруп досліджуваних груп за даними УЗД.

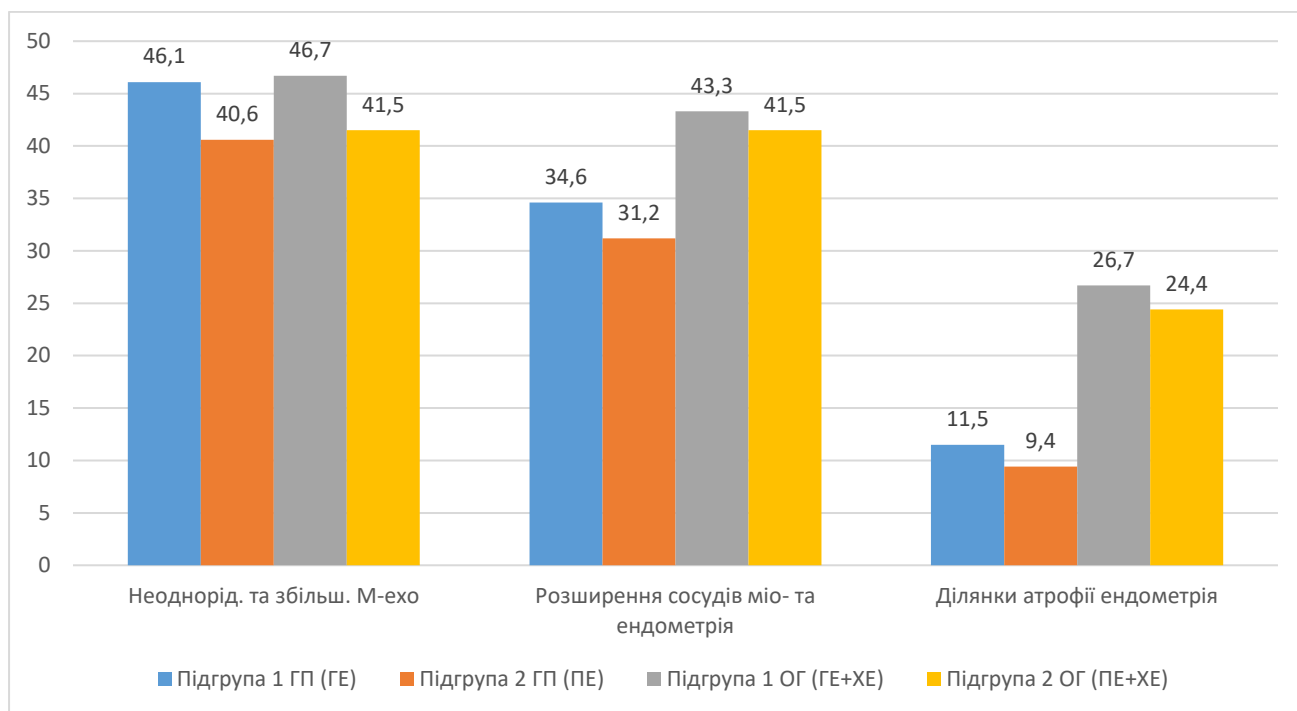


Рис. 13. Патологічні зміни міометрія у жінок підгруп досліджуваних груп за даними УЗД.

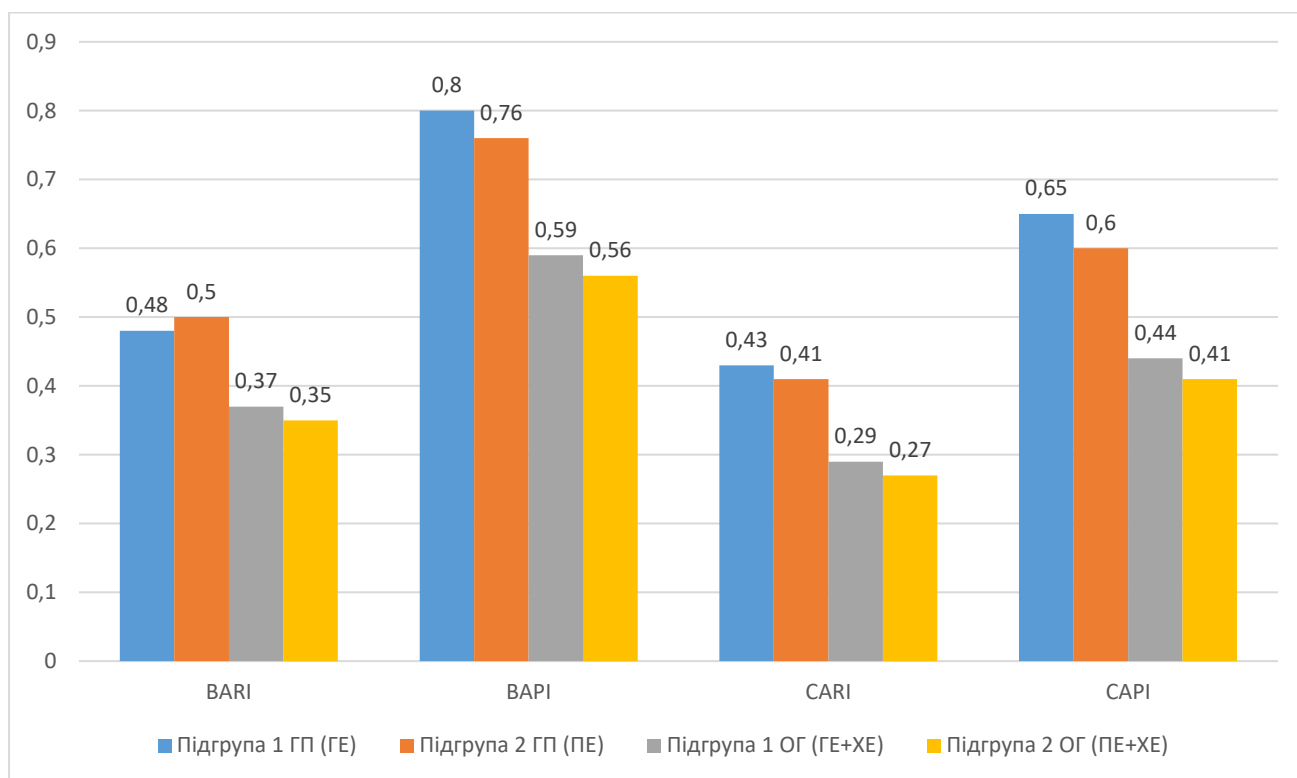


Рис. 14. Дані доплерографії судів ендометрія у жінок підгруп досліджуваних груп.

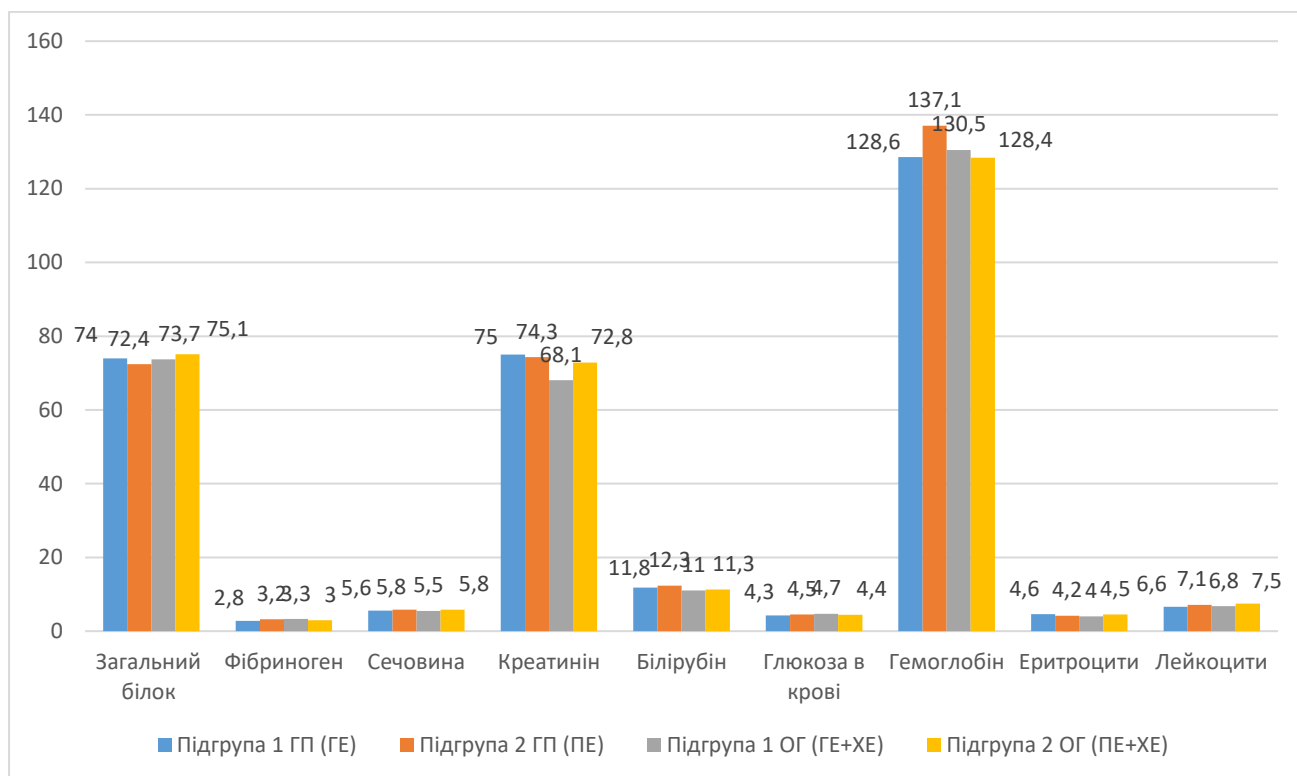


Рис. 15. Дані ЗАК та біохімічних досліджень у жінок підгруп досліджуваних груп.

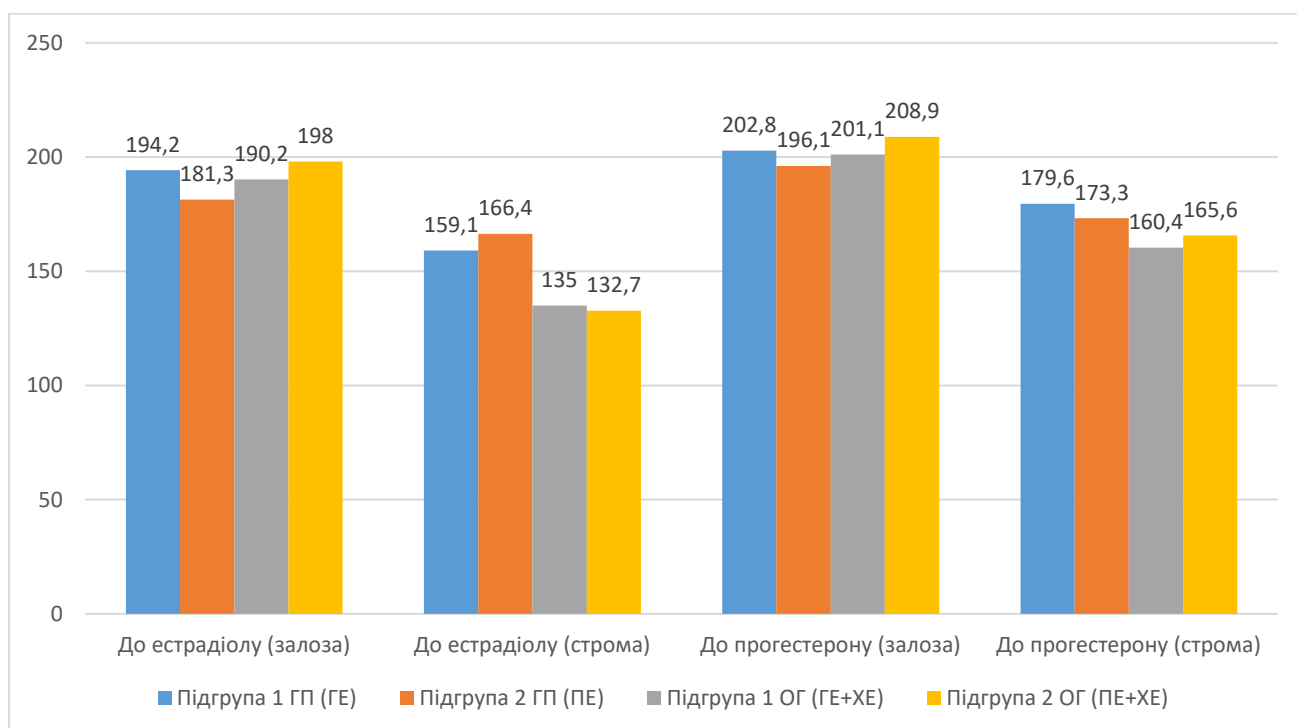


Рис. 16. Експресія рецепторів естрадіолу та прогестерону у жінок підгруп досліджуваних груп.

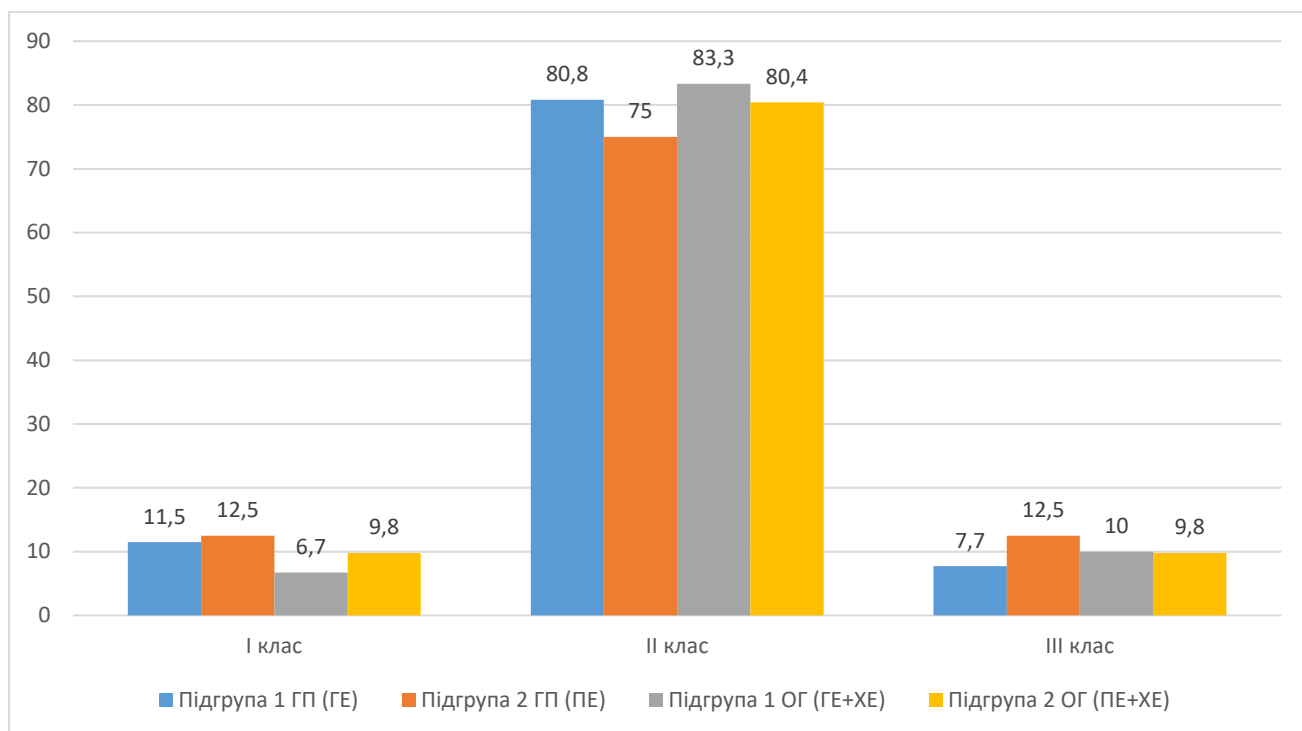


Рис. 17. Результати цитології шийки матки у жінок підгруп досліджуваних груп.

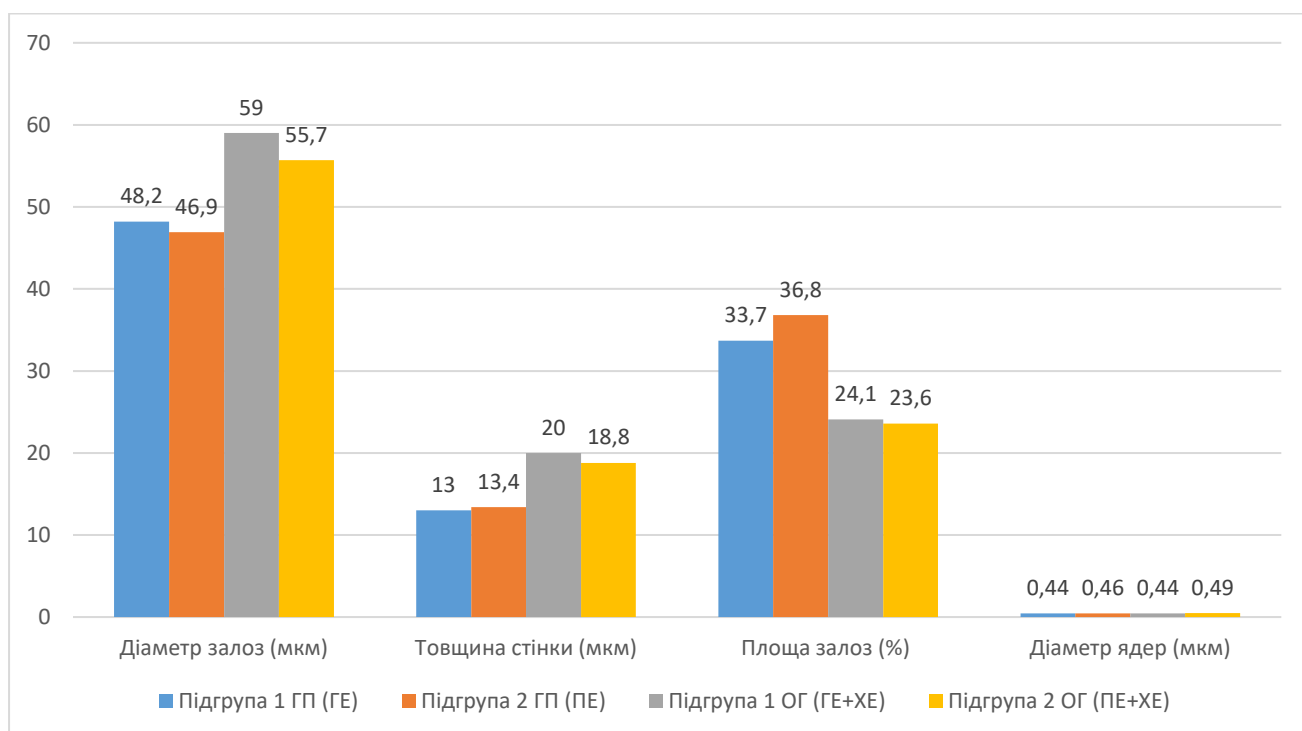


Рис. 18. Результати морфометричного дослідження стану ендометрія у жінок підгруп досліджуваних груп.

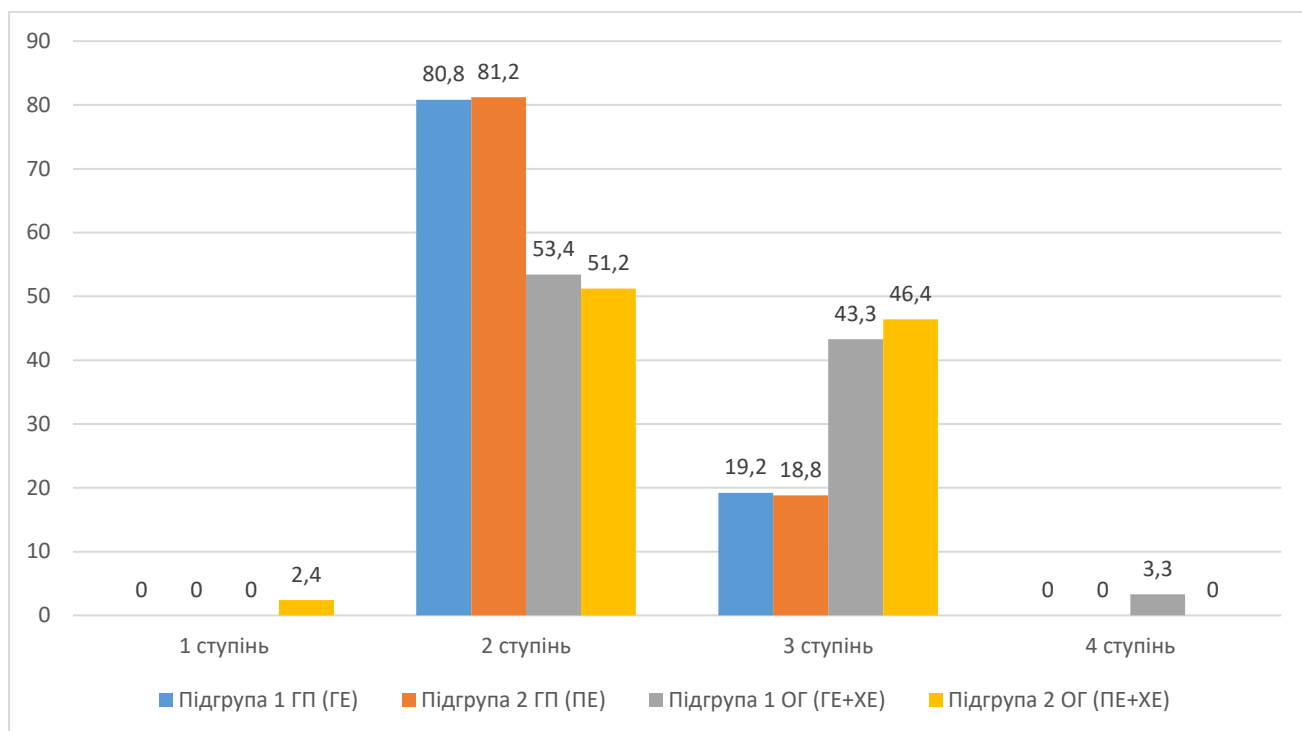


Рис. 19. Ступінь чистоти виділень у жінок підгруп досліджуваних груп.

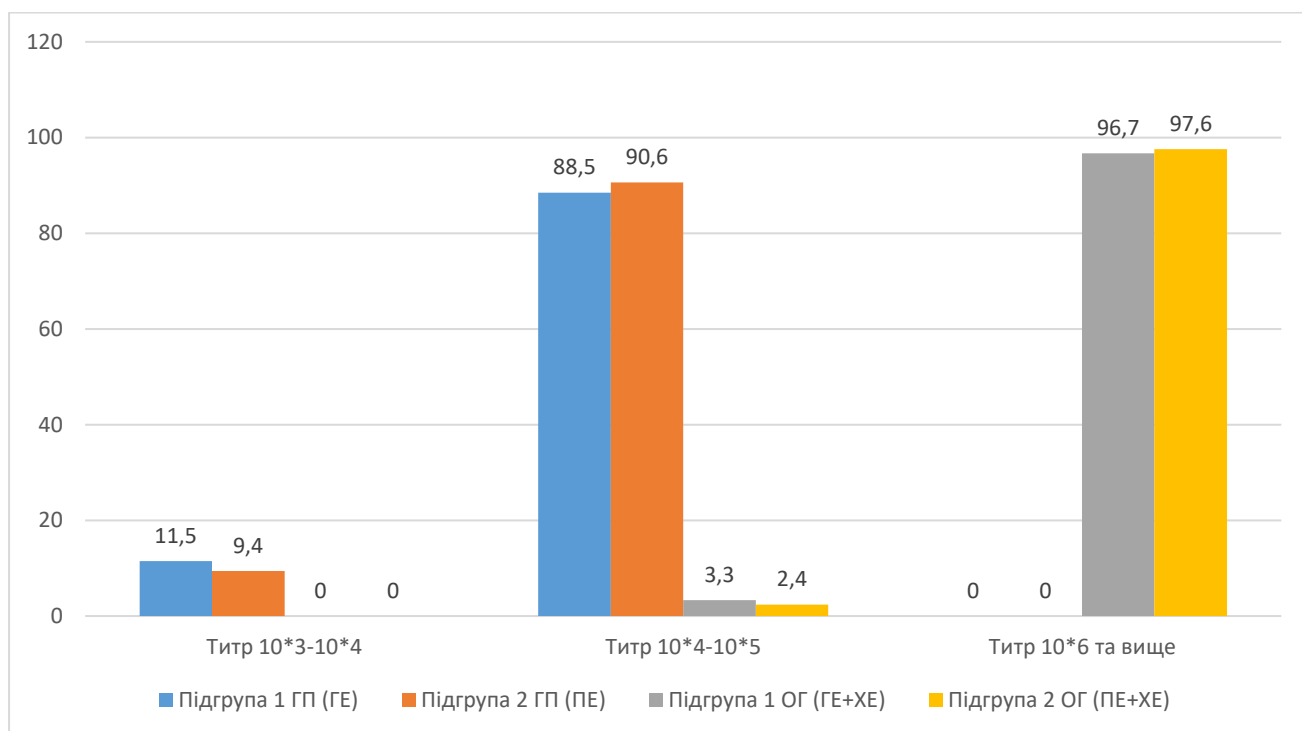


Рис. 20. Показники інфікованості ентеробактеріями в залежності від титру за результатами ПЛІР тесту у жінок підгруп досліджуваних груп.

ДОДАТОК Г

Морфологічна картина змін ендометрія у жінок досліджуваних груп
(окрас гематоклсілін-еозіном), збільшення $\times 400$.

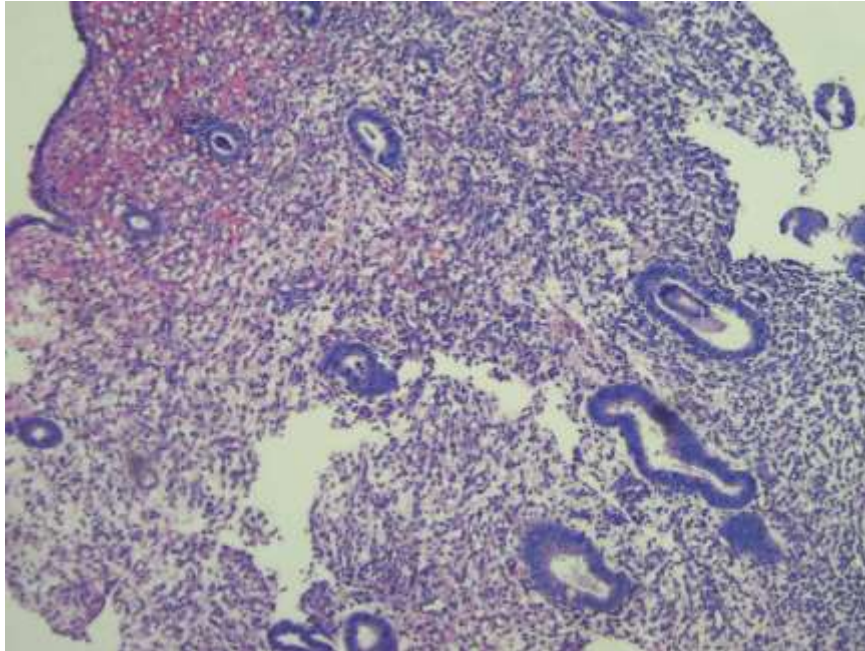


Рис. 1. Гіперплазія ендометрія.

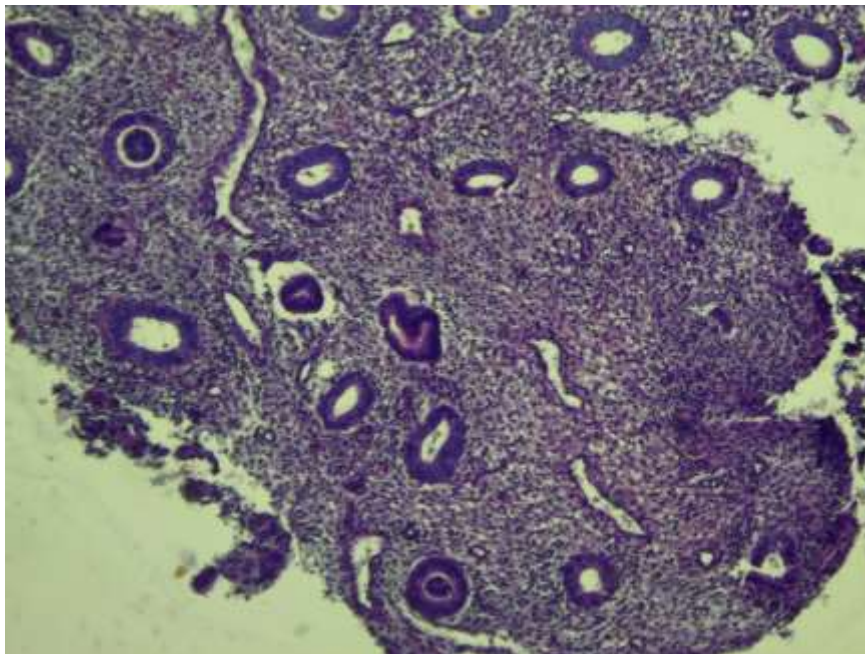


Рис. 2. Гіперплазія ендометрія.

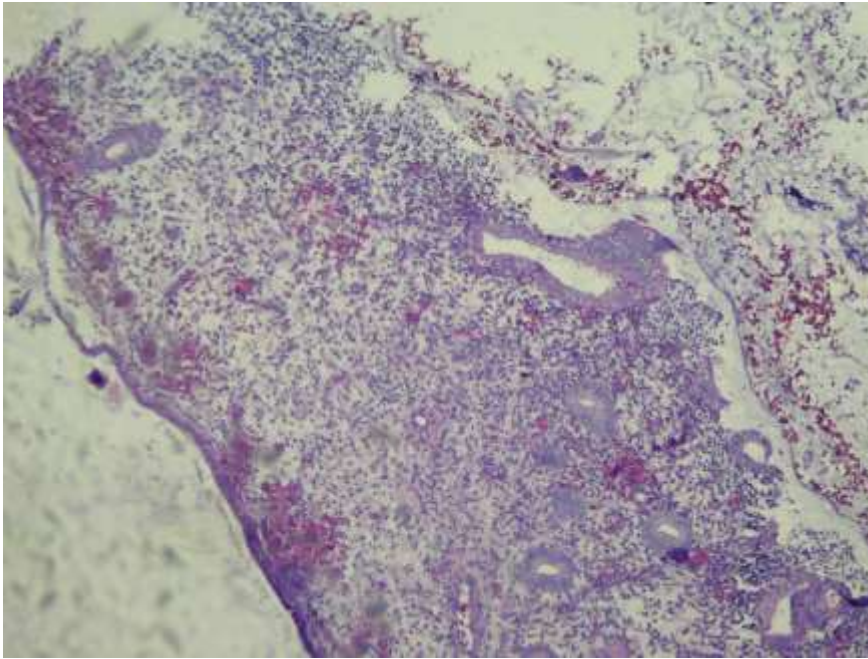


Рис. 3. Поліп ендометрія.

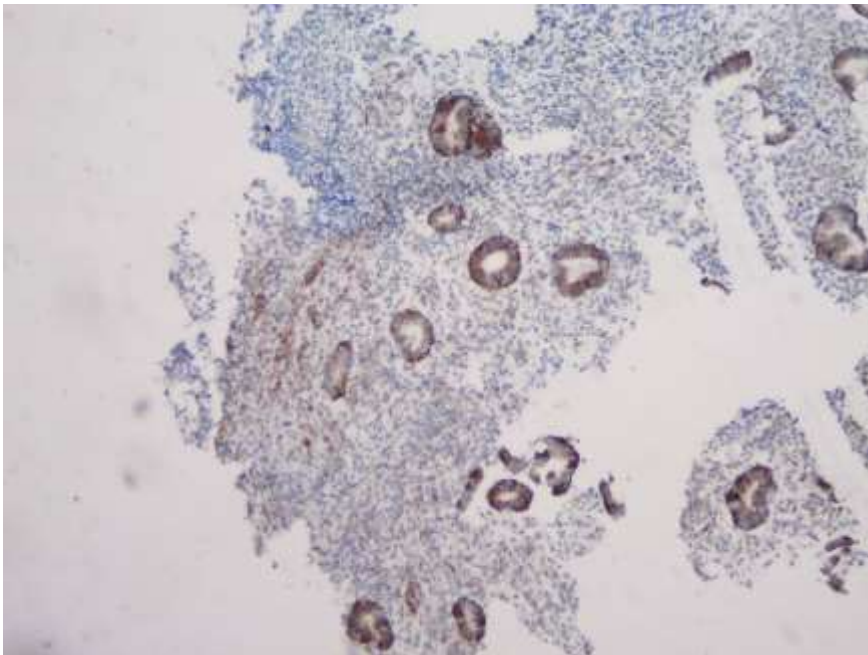


Рис. 4. Гіперплазія ендометрія на фоні хронічного ендометриту.

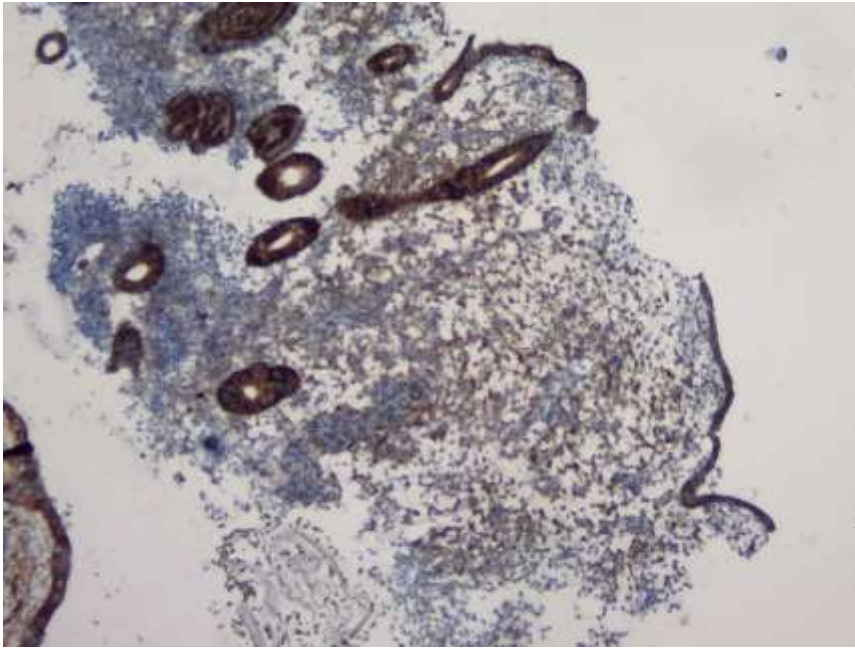


Рис. 5. Поліп ендометрія на фоні хронічного ендометриту.

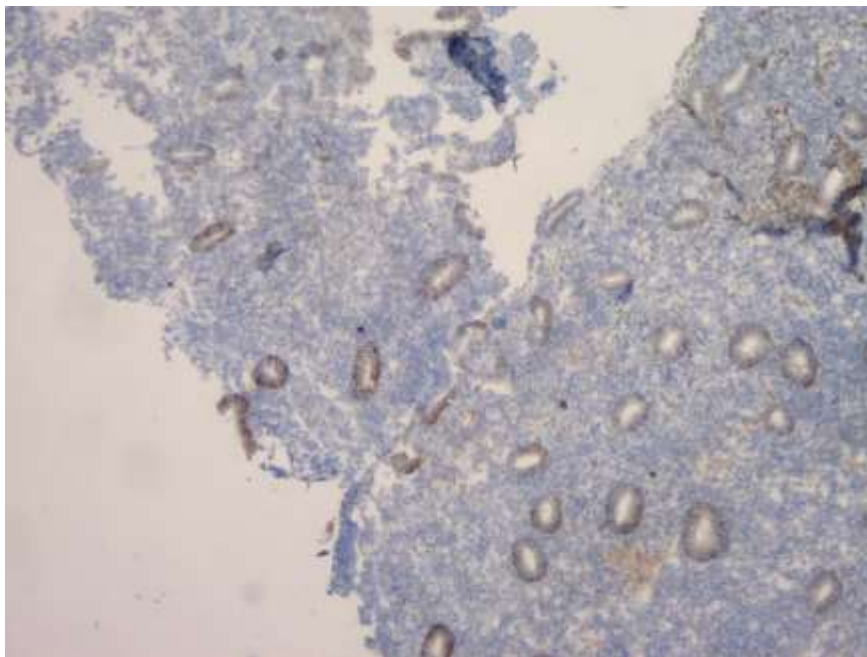


Рис. 6. Поліп ендометрія на фоні хронічного ендометриту.