

(ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ)

Актуальність теми. У поточному десятилітті, на Україні, як і в більшості інших країн світу, на фоні прогресивного зниження частоти раку шийки матки, спостерігається неухильний і досить інтенсивний ріст захворюваності злякисними новоутвореннями ендометрія, які займають 4-е місце в структурі онкологічної захворюваності жінок (Степанківська Г.К., 2003, Венцківський Б.М. 2002). Одним з основних факторів успішної профілактики рака ендометрія є лікування хворих з гіперпластичними і насамперед передраковими змінами ендометрія, ризик розвитку ракової трансформації на фоні яких досягає 23-57% (Железнов Б.И., Серов В.Н., 1999). Незважаючи на великий клінічний досвід терапії гіперпластичних процесів ендометрія гормональними препаратами, ефект лікування часто виявляється неповним або тимчасовим. Основною причиною вказаного факту є недостатня вивченість патогенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку ГПЕ.

Серед факторів, що сприяють виникненню ГПЕ, провідна роль приділяється гіперестрогенії (Юзько О.М., 2002, Адамян Р.Т., 1996). Також відомо, що ризик розвитку проліферативних захворювань ендометрія суттєво зростає на фоні метаболічних порушень, роль яких у стимуляції клітинної проліферації остаточно не визначена. Не виключено, що в розвитку проліферативних і пухлинних захворювань, важлива роль належить не тільки посиленню процесів клітинної проліферації, але й порушенню механізмів запрограмованої клітинної загибелі, що супроводжується накопиченням дефектних або надлишково проліферуючих клітин.

В публікаціях останніх років висловлюються припущення про можливу роль інфекцій, що передаються статевим шляхом в генезі ГПЕ (Безнощенко Г.Б., Богданова Е.А., 1999). Разом з тим, бактеріологічних, та морфологічних підтверджень даному факту в доступній літературі не наводиться.

Розвиток нової генерації ультразвукових приладів оснащених трансвагінальними трансд'юсерами та триплексними режимами картування, а також розвиток відеоендоскопічних методів дослідження відкривають нові перспективні можливості діагностики та лікування доклінічних та ранніх форм патології ендометрія, які до недавнього часу обмежувались традиційним вишкрібанням порожнини матки та патогістологічним дослідженням біоптатів. Однак, на сьогоднішній день, ультрасонодоплерометричні та ендоскопічні критерії вказаної патології потребують суттєвих уточнень та доповнень. І тому, комплексне застосування сучасних методів дослідження для вивчення факторів, які беруть участь в регуляції функціонального стану ендометрія, дозволить

патогенетично обґрунтовано, на сучасному рівні підійти до вирішення проблеми - вдосконалення ведення хворих із ГПЕ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової тематики кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: “Клініко-математичні методи прогнозування, профілактики, лікування деяких видів акушерської і гінекологічної патології внаслідок дії факторів зовнішнього середовища і виробництва”, шифр теми 616-099:616,621-08К-97, № державної реєстрації 0195U023939.

Мета дослідження: прогнозування, удосконалення методів обстеження, диференційована система ведення та патогенетичне обґрунтування лікування хворих з гіперпластичними процесами ендометрія на основі комплексної оцінки результатів апаратних та клініко-лабораторних методів дослідження.

Задачі дослідження:

0 За даними проспективного аналізу анамнестичних даних та об'єктивних показників перебігу гіперпластичних процесів ендометрія, вивчити та проаналізувати основні фактори ризику виникнення вказаної патології .

1 Дослідити рівень гонадотропних (ФСГ, ЛГ) та стероїдних (естрадіол, прогестерон, тестостерон) гормонів у сироватці крові жінок досліджуваних груп.

2 Дослідити метаболічний профіль жінок з гіперпластичними процесами ендометрія, шляхом дослідження рівня інсуліну, толерантності до глюкози, основних показників ліпідного спектру крові.

3 Дослідити сонодоплерометричні та гістероскопічні показники ендометріальних гіперплазій для виявлення патогномонічних диференційно-діагностичних ознак окремих видів патології ендометрія.

4 Дослідити структуру інфекцій, що передаються статевим шляхом у жінок з ГПЕ, та визначити їх роль у виникненні даної патології ендометрія.

5 Дослідити та проаналізувати показники запрограмованої клітинної загибелі у жінок з ГПЕ, на основі вивчення експресії маркерів апоптоза в ендометрії bcl-2 та p-53.

6 Науково обґрунтувати та апробувати метод місцевого застосування гестагенів для лікування гіперпластичних процесів ендометрія у вигляді левоноргестрел-рилізінг-системи.

7 На основі комплексного аналізу клініко-лабораторних та апаратних методів дослідження розробити алгоритм диференційованого ведення хворих з гіперпластичними процесами ендометрія.

Об'єкт дослідження: комплексне вивчення факторів, які беруть участь в регуляції функціонального стану ендометрія.

Предмет дослідження: фактори ризику, дані гормонального та метаболічного гомеостазу, методи діагностики, прогнозування, та лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, лабораторні, математично-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено структуру та встановлено роль інфекцій, що передаються статевим шляхом у генезі гіперпластичних процесів ендометрія. Доведено, що основним етіопатогенетичним механізмом виникнення поліпів ендометрія фіброзної та залозистофіброзної будови є вогнищева проліферація строми на фоні хронічної персистуючої інфекції.

Вперше доведено, що гіперпластичні процеси ендометрія є не тільки результатом підвищеної клітинної проліферації, але й наслідком резистентності клітин ендометрія до процесів апоптозу. Додатково, шляхом вивчення експресії маркерів апоптозу bcl-2 та p-53 в ендометрії доведено їх прогностичну значимість щодо малігнізації доброякісних новоутворень слизової оболонки матки та доведено необхідність контролю ефективності лікування гіперпластичних процесів зазначеними маркерами.

Уточнені та доповнені доплерометричні показники судин ендометрія при гіперпластичних його процесах, проаналізовані та виявлені патогномонічні диференційно-діагностичні критерії окремих видів даної патології.

Уточнені клініко-патогенетичних варіанти перебігу ГПЕ, в основі яких лежить метаболічний синдром, що характеризується інсулінорезистентністю, дисліпідеміями, підвищенням атерогенного спектру крові та змінами гормонального спектру крові по типу гіперандрогенії.

Вперше науково обґрунтовано та апробовано місцеве застосування гестагена левоноргестрела для лікування ГПЕ у вигляді внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи.

Практичне значення одержаних результатів. Дослідження метаболічного гомеостазу жінок з ендометріальними гіперплазіями, а саме визначення параметрів вуглеводного та ліпідного профілю забезпечує адекватний вибір тактики лікування ГПЕ.

Отримані результати, щодо значення сексуально-трансмисивних інфекцій у виникненні поліпів ендометрія, свідчать про доцільність обстеження біоптатів поліпів на наявність ДНК збудників ЗПСШ, та проведення комплексного лікування з урахуванням їх наявності.

Виявлені апоптозозалежні механізми розвитку ендометріальних гіперплазій свідчать про те, що визначення маркерів апоптозу bcl-2 та p-53 в

ендометрії, дозволяють прогнозувати ступінь ризику малігнізації ГПЕ, адекватно контролювати ефективність проведеного лікування.

Застосування трансвагінального енергетичного доплерівського картування та доплерометрії з вимірюванням кутонезалежних показників периферійного судинного опору може стати неінвазивним та безпечним методом діагностики та одним з критеріїв оцінки ефективності лікування ГПЕ.

Застосування внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи при ГПЕ є достатньо ефективним та значно розширює терапевтичні можливості корекції вказаної патології.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблеми гіперпластичних процесів ендометрія.

Здобувач самостійно проводив формування груп спостереження, клінічні методи обстеження, первинну обробку даних різних методів обстеження (клініко-лабораторних, апаратних, гормональних). Особисто дисертантом розроблена, апробована та впроваджена в клінічну практику методика місцевого лікування ГПЕ з застосуванням внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи.

Особисто дисертантом розроблений план, проведений статистичний аналіз отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та запропоновані практичні рекомендації, забезпечено їх відображення в опублікованих працях.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи були висвітлені на засіданнях кафедри акушерства і гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2001, 2002, 2003, 2004), науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль 2002), засіданні Вінницького осередку асоціації акушерів-гінекологів (2000, 2001, 2002). Міжнародному конгресі по кольпоскопії та патології нижнього відділу геніального тракту (Польща, Краків, 2003), світовому конгресі акушерів-гінекологів (Чілі, Сантьяго, 2003).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 9 наукових робіт у фахових виданнях, затверджених ВАК України та у матеріалах і тезах науково-практичних конференцій, отримано деклараційний патент на винахід №63280 А, 2004 р.

Об'єм і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків, бібліографічного покажчика літератури, який нараховує 211 джерел, з

яких 153 іноземні. Робота ілюстрована 21 таблицями, 23 рисунками та супроводжується додатками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Комплексно обстежено 128 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (основна група). I підгрупа – пацієнтки із залозистою та залозисто-кістозною гіперплазією ендометрія - 43 жінки, II підгрупа – жінки із аденоматозною гіперплазією ендометрія - 36 пацієнток, III – 42 жінки із гістологічно верифікованими фіброзно-залозистими поліпами ендометрія. Контрольну групу склали 39 жінок без патології ендометрія.

Загальноклінічне дослідження складалось з вивчення скарг хворих, анамнезу, спадковості, частоти і характеру перенесених інфекційних захворювань, екстрагенітальної патології, перенесених оперативних втручань, стресових ситуацій. Дослідження об'єктивного статусу: загальний огляд хворих з обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) , індексу ВОТ/ОС, визначення гірсутного числа за шкалою Феррімана-Голлвея. Результати, що перевищували 12 балів розцінювались, як прояви гірсутизму.

Ультразвукове сканування органів малого тазу виконувалось на апараті ATL HDI 4000 (Philips). Вимірювали товщину М-ехо, що відображає два шари ендометрія, та аналізували його структуру (ехогенність, контури, однорідність, наявність додаткових патологічних включень). За кількістю кольорових локусів при енергетичному доплерівському картуванні оцінювали характер васкуляризації патологічно зміненого ендометрія. Для оцінки гемодинаміки ендометрія проводився аналіз кривих швидкостей кровообігу базальних (по зовнішньому контуру М-ехо) та спіральних (безпосередньо в товщі ендометрія) артерій з визначенням індексу периферійного судинного опору (ІПСО) та пульсаційного індексу (ІІ).

Стан порожнини і слизової оболонки матки до і після лікування оцінювали за допомогою рідинної гістероскопії, що виконувалась з застосуванням жорсткого 7 міліметрового гістероскопа фірми «Крило» (Росія).

Визначення маркерів апоптозу вс1-2 і р-53 протеїнів проводили в серійних зрізах методом імуногістохімічного аналізу. Ліпопротеїдний та вуглеводний спектр сироватки крові оцінювали шляхом біохімічного аналізу, гормонів крові – імуноферментного аналізу. Спектр збудників сексуально-трансмисивних інфекцій в тканині ендометрія визначали методом полімеразної ланцюгової реакції.

Статистичну обробку результатів дослідження проводилась на ПК з використанням статистичного пакету Statistica 5,0 для Windows 98, з

виведенням $M \pm m$, процентів, логарифмічних середніх (X) з 95% дов. інтервалом і достовірністю відмінностей (P) за критерієм Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

При проведенні аналізу клініко-анамнестичних даних досліджуваних жінок встановлено, що розподіл жінок за віком у всіх групах був приблизно однаковим і коливався в межах від 40 до 54 років.

Основним клінічним проявом ГПЕ були порушення менструального циклу, що носили різний характер - від маткових кровотеч до аменореї. Вік менархе коливався від 10 до 17 років, однак мало місце збільшення кількості жінок з раннім менархе та порушеннями ОМЦ з періоду менархе в групах із ЗГЕ та АГЕ. У більшості жінок вказані порушення виникали у пізньому репродуктивному віці, та були пов'язані з пологами, абортами, самовільними викиднями, оперативними втручаннями, втратою близьких людей та іншими стресовими ситуаціями.

В структурі порушень менструального циклу у жінок з ендометріальними гіперплазіями залозистого та аденоматозного характеру переважали олігоменорея та гіперполіменорея. В групі пацієнток з поліпами ендометрія - метрорагії у вигляді ациклічних кров'янистих виділень. Детальний аналіз характеру менструального циклу дозволив виявити ряд особливостей, пов'язаних з наявністю або відсутністю у хворих метаболічних порушень. У більшості хворих з АГЕ, що мають надлишкову вагу тіла або ожиріння, основним видом порушень циклу була олігоменорея, що поєднувалася з менометрорагіями. Було виявлено, що для пацієнток із залозистою та АГЕ, які мають надлишкову вагу тіла або ожиріння, найбільш характерними були затримки менструацій, що змінюються кровотечами, частота яких склала 73% і 71%. У той час як менорагії і метрорагії на фоні регулярного ритму менструацій визначалися відносно рідко - у 14% і 8% випадків. У хворих з нормальною масою тіла кровотечі приблизно з однаковою частотою спостерігалися, як на фоні олігоменореї, так і на фоні регулярного циклу. В структурі гінекологічної захворюваності у жінок із ендометріальними гіперплазіями залозистого та аденоматозного характеру достовірно частіше зустрічались аденоміоз, лейоміома матки, фіброзно-кістозна мастопатія, безпліддя та невиношування вагітності. В структурі гінекологічної захворюваності жінок з ПЕ майже в 2,5 рази частіше виявлялись ендоміометрити, запальні захворювання додатків матки та малоінвазивні втручання на шийці матки.

Найбільш частим супутнім соматичним захворюванням була артеріальна гіпертензія, що виявлялась, як у формі гіпертонічної хвороби, так і ВСД по гіпертонічному типу, яка була діагностована у майже у половини хворих з АГЕ, більше ніж у третини пацієнток - із ЗГЕ та у 12 жінок 28% з ПЕ. У кожної

третьої пацієнтки із аденоматозною та ЗГЕ в структурі серцево-судинних захворювань мала місце ішемічна хвороба серця. Більш ніж у половини обстежених хворих із АГЕ та у кожної третьої пацієнтки - із ЗГЕ мали місце порушення жирового обміну.

При визначенні типу ожиріння було виявлено, що частота андройдного типу ожиріння серед хворих з АГЕ і порушенням жирового обміну склала 66,7%, що істотно не відрізнялась від такої 68,9% у хворих із ЗГЕ, що страждають ожирінням. В групі жінок з ПЕ індекс ОТ/ОС був більшим 0,8 в 16,6% випадків. Оскільки абдомінальний тип ожиріння є одним з основних клінічних проявів метаболічного синдрому, нас зацікавила його роль у генезі ГПЕ. У зв'язку з цим наступний аналіз клініко-лабораторних показників проводився в залежності від наявності або відсутності у хворої ожиріння. Виявлена залежність клінічного перебігу ГПЕ від метаболічних особливостей пацієнток, погоджується з існуючою концепцією про два патогенетичні варіанти і припускає розходження механізмів їх виникнення.

При дослідженні рівня гонадотропнів у хворих, суттєвих відмінностей у їх показниках виявлено не було. Однак, встановлено достовірне підвищення рівня ЛГ та показників індексу ФСГ/ЛГ у жінок з ЕГ на фоні підвищеної маси тіла порівняно з хворими з нормальною масою тіла та нормативними показниками. Так, рівень ЛГ у жінок із ЗГЕ на фоні ожиріння становив $12,8 \pm 0,74$ МО/л, при нормальному ІМТ – $9,3 \pm 0,51$ МО/л, індекс ФСГ/ЛГ – $2,16 \pm 0,17$ та $1,91 \pm 0,14$ відповідно.

При АГЕ і ожирінні рівень даного гонадотропного гормону становив $12,4 \pm 0,65$ МО/л, при предраку ендометрія на фоні нормального індексу маси тіла – $11,7 \pm 0,73$, індекс ФСГ/ЛГ – $2,20 \pm 0,16$ та $1,98 \pm 0,13$ відповідно.

При дослідженні вмісту стероїдних гормонів в крові хворих з ГПЕ, отримані підвищені рівні Е в групах простих та атипівих гіперплазій. Слід зазначити, що вірогідні відмінності ($p < 0,05$) рівню естрадіолу були отримані у вказаних групах серед хворих з нормальною вагою тіла.

У хворих з простою та атиповою гіперплазією ендометрію виявлено вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівню тестостерону крові, порівняно із показниками контрольної групи до $2,52 \pm 0,13$ та $2,54 \pm 0,034$ нмоль/л відповідно.

Причому, якщо у пацієнток з гіперплазіями, які мали нормальну вагу тіла, середні показники Т несуттєво відрізнялись (при ЗГЕ – $1,88 \pm 0,11$ нмоль/л, при АГЕ - $1,61 \pm 0,05$ нмоль/л) від значень його у здорових жінок контрольної групи ($1,51 \pm 0,07$ нмоль/л), то при ожирінні, вміст Т крові був достовірно вищим не тільки, порівняно з контрольною групою, але і з хворими без ожиріння.

Досліджений вміст прогестерону сироватки крові хворих на гіперплазії ендометрію (як просту, так і атипову), був переважно низьким, і становив при

ожирінні в залежності від виду гіперплазії $0,99 \pm 0,18$ нмоль/л при залозистій гіперплазії та $0,89 \pm 0,08$ нмоль/л при аденоматозній, при нормальному ІМТ рівень даного гормону становив $3,59 \pm 0,81$ та $3,18 \pm 0,98$ нмоль/л відповідно.

При вивченні метаболічних порушень у жінок з ГПЕ, встановлено, що середні рівні імунореактивного інсуліну (ІРІ) у хворих із ГПЕ були в декілька разів вищими, ніж у здорових жінок ($p < 0,05$). У хворих з АГЕ і ЗГЕ, що страждають ожирінням, середні величини ІРІ майже в 3 рази перевищували контрольні значення, і в 1,5-2 рази показники у хворих з нормальною масою тіла.

Слід зазначити, що рівень ІРІ у жінок з поліпами ендометрія в залежності від індексу маси тіла достовірно не відрізнявся від аналогічних показників в групі порівняння та контролю і становив при нормальній масі тіла $6,22 \pm 0,34$ мкЕД/мл, при ожирінні $14,12 \pm 1,02$ мкЕД/мл, що відкидає участь гіперінсулінемії в патогенетичному механізмі виникнення даного проліферативного захворювання ендометрія. Приведені дані вказують на те, що виникнення гіперінсулінемії у хворих із АГЕ та ЗГЕ пов'язане не тільки з ожирінням, але і з іншими факторами.

При дослідженні показників ліпідного спектру крові жінок встановлено, що у хворих із АГЕ та ЗГЕ відзначалося підвищення середніх рівнів основних ліпідних показників у порівнянні з їх значеннями в групі контролю ($p < 0,05$). У пацієток з ПЕ середні ці значення суттєво не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю та порівняння. Висока частота змін ліпідного спектра крові у хворих із ГПЕ й ожирінням обумовлена, як порушеннями в системі транспорту ліпідів крові, характерними для ожиріння, так і негативним впливом гіперінсулінемії і яєчничкової гіперандрогенії.

При застосуванні гістероскопії встановлено, що основною патогномонічною ознакою ЗГЕ та АГЕ було нерівномірне потовщення слизової оболонки та надмірна її складчатість, яка була виявлена в ранню проліферативну фазу менструального циклу у 100% хворих. У жінок з ПЕ вказані особливості слизової оболонки порожнини матки визначались в 76,2% випадків. Дифузно виражений судинний малюнок ендометрія візуалізувався у 86,1% пацієток з ЗГЕ та у 83,3% хворих з АГЕ. Серед жінок з ПЕ дифузно виражений судинний малюнок визначався лише в 28,6% випадків і виявлявся лише у хворих з поєднаною патологією слизової оболонки порожнини матки. Кістозні структури на поверхні слизової оболонки порожнини матки мали місце лише у 37,2% пацієток з ЗГЕ і характеризували даний вид гіперплазії як залозисто-кістозну.

В силу своєї інформативності найбільший практичний інтерес представляє собою ендоскопічна картина поліпів ендометрія. За конфігурацією,

округла форма поліпів була виявлена у 27,6%, овоїдна у 37,9%, продовгувата в 24,1% випадків, конусоподібна у 10,3%. Тонка основа поліпа, а саме наявність його «ніжки» була виявлена у всіх 9 жінок (100%) з фіброзними поліпами та у 93,1% з фіброзно-залозистими поліпами. У пацієток із залозистими поліпами вказане органоїдне утворення не було виявлене в жодному випадку, тіло поліпа мало широку основу. Залозисто-фіброзні та фіброзні поліпи переважно локалізувались в трубних кутах матки, залозисті – по задній стінці матки.

При дослідженні ультразвукової картини ендометрія було виявлено, що основною патогномонічною ознакою ендометріальних гіперплазій є потовщення товщини М-ехо в групі жінок із залозистою гіперплазією до $16,7 \pm 1,2$ мм, з аденоматозною – до $21,5 \pm 1,6$ мм в більшості випадків з наявністю мілких ан- та гіпоехогених включень діаметром до 5 мм (кістозно розширені залози) та переривчасті контури базального шару. В групі хворих з ПЕ на фоні гіперплазованого або нормального ендометрія візуалізувались додаткові пристіночні ехоструктури, що мали походження з базального шару та характеризувались овоїдною або каплеподібною формою та чіткою обмеженістю від оточуючого ендометрія часто у вигляді анехогенного обідка. Ехонегативну або гіпоехогенну структуру патологічного об'єкту слизової оболонки матки було виявлено у 33,33% пацієток, що дозволило передбачити залозисту структуру ендометріального поліпу. Середній діаметр поліпа вказаної ехоструктури становив $7,2 \pm 0,6$ мм. Поліповидні утворення середньої або підвищеної ехогенності візуалізувались у 51,8% пацієток. Вищевказана структура характеризувала фіброзно-залозистий характер поліпів, середній діаметр яких складав $12,7 \pm 1,5$ мм. У 14,81% хворих даної групи було виявлено гіперехогенну структуру ендометріального утворення, що відповідало очікуваній фіброзній структурі поліпу. Середній діаметр поліпів гіперехогенної структури становив $5,2 \pm 0,4$ мм.

При проведенні енергетичного доплерівського картування, з підвищенням ступеня важкості гіперплазії ендометрія, виявлено достовірне збільшення кількості кольорових локусів від $9,13 \pm 0,75$ в групі жінок із ЗГЕ, до $14,3 \pm 1,3$ у пацієток з АГЕ, які мали схильність до злиття. В групі жінок з ПЕ у переважній більшості випадків, на фоні збільшеної кількості кольорових локусів ($9,52 \pm 0,87$) вдалося візуалізувати живильну судину у вигляді “кольорового містка” між суб- та ендометріальними зонами (судинна ніжка поліпа).

Дані кількісної оцінки васкуляризації гіперплазованого ендометрія представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати доплерометрії у пацієток досліджуваних груп

СУДИНИ	ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ГРУПАХ ХВОРИХ							
	I гр.		II гр.		III гр.		Контроль	
	ШСО	ШІ	ШСО	ШІ	ШСО	ШІ	ШСО	ШІ
Базальні артерії	0,52± 0,32	0,87± 0,43	0,64± 0,5	1,25± 0,83	0,48± 0,23	0,82± 0,39	0,82± 0,34	2,41± 1,3
Спіральні артерії	0,54± 0,34	0,84± 0,41	0,67± 0,54	1,39± 0,87	0,50± 0,25	0,88± 0,41	0,84± 0,36	2,47± 1,5
Артерія поліпа	-	-	0,51± 0,29	0,83± 0,41	-	-	-	-

Примітка: * - $p < 0,05$

Було також досліджено роль інфекцій, що передаються статевим шляхом у виникненні ГЕ (рис. 1).

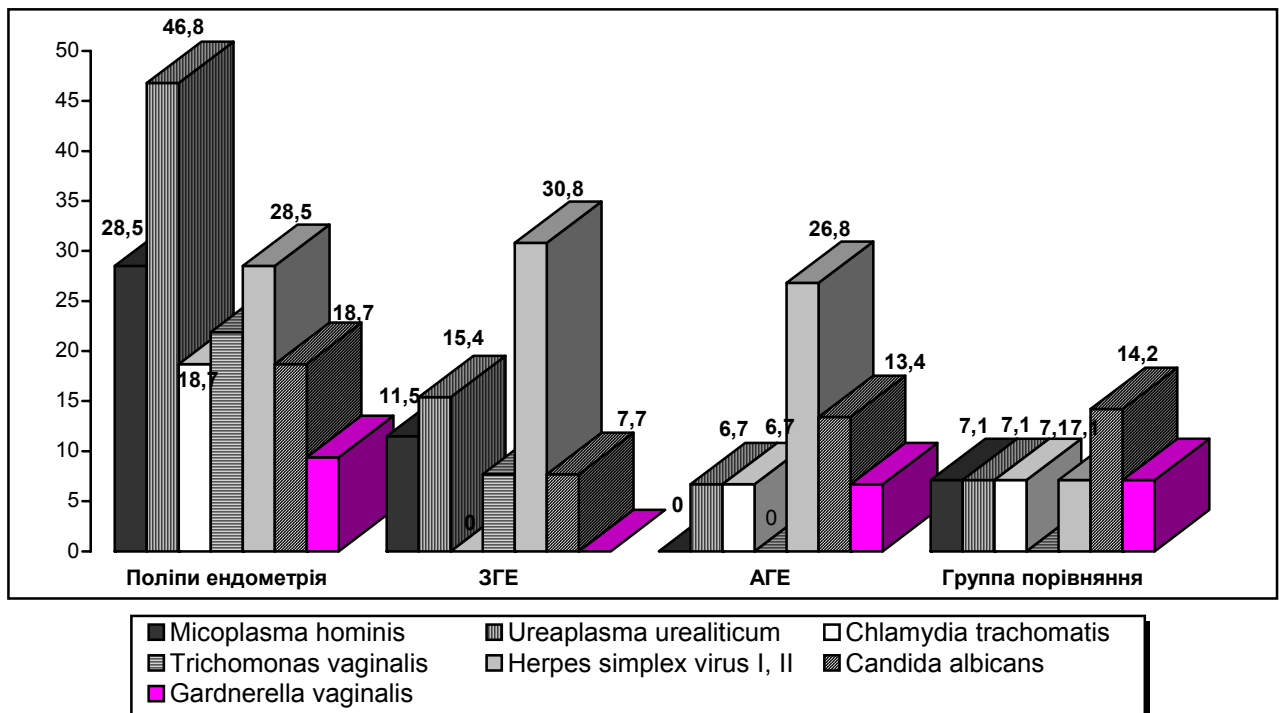


Рис. 1. Структура збудників сексуально-трансмисивних інфекцій у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія

Найбільша їх частота спостерігалась в групі жінок з поліпами ендометрія. В групі жінок з ЗГЕ мікст інфекції зустрічались в 19,2% випадків. В групі

здорових жінок в 14,3% випадків були виявлені мікст інфекції у вигляді асоціацій *Mycoplasma hominis* – 7,1%, *Ureaplasma urealyticum* – 7,1%, *Chlamydia trachomatis* – 7,1%, *Herpes simplex virus I, II* – 14,2%, *Gardnerella vaginalis* – 7,1%.

Як відомо, підтримка структурно-функціональної сталості тканин організму визначається збалансованістю процесів росту клітин і їх запрограмованої загибелі або апоптозу. Не виключено, що в розвитку проліферативних і пухлинних захворювань, важлива роль належить не тільки посиленню процесів клітинної проліферації, але й порушенню механізмів запрограмованої клітинної загибелі, що супроводжується накопиченням дефектних або надлишково проліферуючих клітин. При дослідженні маркера апоптозу bcl-2 протеїну було виявлено, що з посиленням ступеню вираженості гіперпластичного процесу в ендометрії експресія bcl-2 протеїну в ньому знижується, а при раковому враженні іноді і зовсім не визначається.

Як показали дослідження, експресія білка p-53 не характерна для здорових жінок і хворих з поліпами, у ендометрії яких не виявлене p-53 імуофарбування. Отже, у клітинах незміненого ендометрію здорових жінок і в хворих з поліпами є дикий тип p-53 протеїну, низький фоновий рівень якого неможливо виявити імуногістохімічним методом внаслідок швидкого періоду напіврозпаду. Мутантний білок p-53 з'являється у хворих з залозистою гіперплазією ендометрія, прогресивно зростає з підвищенням ступеня важкості гіперплазії і сягає свого максимуму в хворих з низькодиференційованою аденокарциномою. Виявлено зворотну кореляційну залежність між диференціюванням аденокарциноми та імуногістохімічними результатами, а саме зі зниженням ступеня диференціювання пухлини зростає число хворих з експресією p-53 у ядрах клітин.

Традиційно, одним із основних методів лікування ГПЕ є лікувально-діагностичне вишкрібання слизової оболонки порожнини матки з наступним призначенням гормональної терапії гестагенами. Однак, у хворих пременопаузального віку вибір методу гормонотерапії ускладнюється в зв'язку з високою частотою метаболічних порушень та супутніх екстрагенітальних захворювань, які суттєво розширюють спектр протипоказань до призначення гестагенів і призводять до високого відсотку хірургічних втручань (абляція та резекція ендометрія, екстирпація, ампутація матки).

У зв'язку з цим було досліджено ефективність місцевого застосування гестагена левоноргестрела (ЛНГ) у вигляді левоноргестрел-релізинг-системи ("Мірена" Шерінг АГ, Німеччина) для лікування ГПЕ.

Через 1 рік застосування левоноргестрел-релізинг системи середня тривалість менструацій зменшилась і становила $2,3 \pm 0,7$ днів. Стійка аменорея

спостерігалась у 28,6% пацієнок, олігоменорея у 61,9% жінок. У всіх досліджуваних жінок менструації були безболісними, але у 21,4% пацієнок відмічались періодичний ниючий біль внизу живота, що було пов'язано з персистенцією фолікулів та утворенням невеликих фолікулярних кіст яєчників, які після відповідного лікування регресували.

При сонодоплерометричному дослідженні через 6 місяців від початку лікування спостерігалась повна регресія гіперплазії ендометрію та нормалізація гемодинамічних показників ендометрію, яка корелювала із результатами аспіраційної біопсії ендометрію, проведеної через 6 місяців від початку лікування. У всіх пацієнок було виявлено зменшені та атрофовані залози ендометрію, потовщення та фіброз стінок судин, псевдодецидуолізація стромы, що свідчить про достатньо високу ефективність проведеної терапії.

Через 12 місяців від початку лікування виявлено атрофічні зміни ендометрію, що відповідало нормальним показникам для постменопаузи та підвищення резистивності кровообігу ендометрію за рахунок достовірного ($p < 0.05$) підвищення показників периферійного судинного опору, порівняно із згаданими показниками до лікування, що свідчить про відсутність тенденції до проліферації ендометрію.

При дослідженні маркерів апоптозу в ендометрії на фоні застосування внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи було виявлено повну нормалізацію показників апоптозу.

При виконанні порівняльного аналізу ефективності поліпектомій що виконувались шляхом вишкрібання порожнини матки з наступною гормонотерапією гестагенами та методу гістерорезектоскопічного видалення ПЕ з комплексним етіопатогенетичним лікуванням з врахуванням виявлених збудників ЗППП, встановлено, що в основній групі жінок частота виникнення рецидивів ПЕ через 6 місяців після виконання поліпектомії становила 4,8 %. В групі жінок, де з метою видалення поліпів застосовували фракційне вишкрібання порожнини матки та цервікального каналу з наступною гормонотерапією, через 3 місяці після виконання операції у 42,9% жінок були діагностовані рецидиви.

Висока частота діагностованих рецидивів в групі порівняння свідчить, на нашу думку, про неефективність та недосконалість техніки поліпектомій шляхом вишкрібання порожнини матки. При виконанні гістероскопії було виявлено, що у 60% жінок в порожнині матки після вишкрібання візуалізувались цілі поліпи, або їх фрагменти, що локалізувались в важкодоступних для кюретки місцях, а саме в трубних кутах матки.

Тому виникає необхідність у виконанні відеогістерорезектоскопії, що значно розширює діагностичні та лікувальні можливості ведення хворих з ПЕ,

ендометрія (ІПСО – $0,48 \pm 0,23$, ПІ- $0,82 \pm 0,39$). Метод рідинної гістероскопії значно розширює діагностичні можливості виявлення внутрішньоматкової патології за рахунок чіткої візуалізації локалізації та ендоскопічних особливостей окремого гіперпластичного процесу та можливості прицільного забору матеріалу для додаткових методів дослідження (патогістологічного, імуногістохімічного, ПЛР та ін.).

4 Хронічна персистуюча інфекція в слизовій оболонці порожнини матки викликає вогнищеву проліферацію строми та епітелію, що є одним із патогенетичних механізмів виникнення фіброзно-залозистих ендометріальних поліпів. Найбільш частими асоціаціями збудників сексуально-трансмисивних інфекцій у жінок з поліпами ендометрія є: *Mycoplasma hominis* (34,6%), *Ureaplasma urealyticum* (38,5%), *Chlamydia trachomatis* (19,2%), *Trichomonas vaginalis* (23,1%).

5 Гіпер- і неопластичні процеси в слизовій оболонці матки виникають на фоні прогресуючого зниження здатності клітин до апоптозу, що проявляється прогресуючим, з підвищенням ступеня важкості гіперплазії, зниженням експресії bcl-2 протеїну в цитоплазмі клітин ендометрія. Також появою з накопиченням мутантного гена p-53 в ядрах клітин гіперплазованого ендометрію.

6 Застосування внутрішньоматкової левоноргестрел-релізінг системи з метою лікування ГПЕ є достатньо ефективним, що значно розширює терапевтичні можливості корекції вказаної патології за рахунок відсутності системної дії діючої речовини, яка входить до складу системи, призводить до високорезистивних гемодинамічних змін, характерних для атрофії, сприяє нормалізації процесів апоптозу.

7 Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм, на основі комплексної оцінки результатів апаратних та клініко-лабораторних методів дослідження, забезпечує диференційоване ведення хворих з ГПЕ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

0 В програму обстеження хворих з ендометріальними гіперплазіями слід включати дослідження метаболічного профілю пацієнтів, а саме визначення рівня імунореактивного інсуліну, толерантності до глюкози, холестерину та ліпопротеїдів низької і високої щільності з метою визначення патогенетичного типу гіперплазії та вибору відповідної тактики лікування.

1 Пацієнткам з поліпами ендометрія доцільно проводити дослідження ендометріальних біоптатів на визначення ДНК збудників ЗПСШ з наступним, у випадку їх виявлення, проведенням комплексної терапії, що включає в себе гістерорезектоскопію з електрокоагуляцією ніжки поліпа, антибіотикотерапію,

імуномодулятори.

2 Хворим з аденоматозною та рецидивуючою залозисто-кістозною гіперплазією ендометрія слід проводити імуногістохімічну ідентифікацію маркерів апоптозу bcl-2 та p-53 в ендометрії з метою прогнозування ступеню ризику малігнізації вказаних гіперпластичних процесів та адекватного контролю за ефективністю проведеного лікування.

3 З метою лікування залозисто-кістозних гіперплазій ендометрія у жінок з супутніми екстрагенітальними захворюваннями і/або метаболічними порушеннями слід використовувати внутрішньоматкову левоноргестрел-релізинг систему.

4 У якості неінвазивного методу контролю ефективності консервативного лікування гіперпластичних процесів ендометрія, як альтернативу інвазивним методикам, що застосовуються в традиційній гінекологічній практиці необхідно використовувати трансвагінальне енергетичне доплерівське картування та доплерометрію з вимірюванням кутонезалежних показників периферійного судинного опору.

5 З метою видалення ПЕ слід застосовувати гістерорезектоскопію, яка значно розширює діагностичні та лікувальні можливості ведення даного контингенту хворих, забезпечуючи адекватне радикальне виконання операції, профілактику рецидивів, зниження кількості післяопераційних ускладнень.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

0 Григоренко А.М., Жук С.І., Камінський В.В. Досвід застосування ЛгР-системи в лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія // Вісник Вінницького державного медичного університету.- Вінниця.- 2003.- №7(2).- С. 245-246. (здобувачем особисто проведено клініко-інструментальні дослідження, підготовлено матеріал до друку).

1 Григоренко А.М., Жук С.І. Стан системи інсулінподібних факторів росту у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія // Вісник морфології.- 2003.- Т.9, №1.- С. 93-95. (здобувачем особисто проведено забір матеріалу для лабораторних досліджень та проаналізовано літературні джерела по даній темі, підготовлено матеріал до друку).

2 Григоренко А.М., Жук С.І., Камінський В.В. Комплексне застосування гістерорезектоскопії та левоноргестрел-релізинг системи для лікування гіперпластичних процесів ендометрія // Мат. IV Всеукраїнської конф. з гінекологічної ендоскопії.- Одеса.- 2003. - С. 85-86. (здобувачем особисто проведено оперативні втручання, проаналізовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

3 Жук С.І., Григоренко А.М. Проспективний аналіз факторів ризику виникнення гіперпластичних процесів ендометрія // Вісник наукових досліджень.-

2003.- №1.- С. 54-56. (здобувачем проведено статистичний аналіз досліджуваного матеріалу, проаналізовано літературні джерела по даній темі, підготовлено матеріал до друку).

4 Аношина Т.Н., Каминский В.В., Жук С.И., Григоренко А.Н. Этиологическое значение сексуально-трансмиссивных инфекций в возникновении эндометриальных и эндоцервикальных гиперплазий // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003.- №4.- С. 82-83. (здобувачем особисто проведено забір матеріалу для лабораторних досліджень та проаналізовано літературні джерела по даній темі).

5 Жук С.И., Каминский В.В., Каюк В.Г., Григоренко А.Н., Марцинковская В.В. // Сравнительный анализ лечения эндометриальных гиперплазий на основе данных доплерометрической оценки маточной гемодинамики // Здоровье женщины.- 2004.- №1 (17).- С. 58-61. (автором особисто проведено оцінку та аналіз доплерометричних показників маткової геодинаміки, підготовлено матеріал до друку).

6 Камінський А.В., Григоренко А.М. Порівняльний аналіз оперативних методів лікування поліпів ендометрія // Мат. наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю.- Вінниця: Нова книга, 2004. – 352 с. (здобувачем особисто проведено оперативні втручання, проаналізовано отримані результати, підготовлено матеріал до друку).

7 Kaminskiy V.V., Grigorenko A.N., Zhuk S.I. Some aspects of apoptosis definition in hyperplastic process in the endometrium // Ceska gynekologie/ Supplementum.- 2002.- Vol. 2, ročník 67.- P. 55. (здобувачем особисто проведено забір матеріалу для лабораторних досліджень та проаналізовано літературні джерела по даній темі).

8 Zhuk S., Grigorenko A., Kaminsky V. Some aetiologic aspects of arise of the hyperplastic process of endometrium // International Journal of Gynecology & Obstetrics.- 2003. - Vol. 83, Suppl. №3. – P. 31. (здобувачем особисто проведено забір матеріалу для лабораторних досліджень, підготовлено матеріал до друку).

9 Деклараційний патент на винахід №63280 А / Жук С.І., Камінський В.В., Григоренко А.М «Спосіб лікування залозистої та залозисто-кістозної гіперплазії ендометрія», 2004. (здобувачем особисто проведено клініко-інструментальні дослідження, підготовлено матеріал до друку).

АНОТАЦІЯ

Григоренко А.М. Прогностичні, діагностичні та лікувальні аспекти гіперпластичних процесів ендометрія. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Вінницький національний

медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2004.

У роботі висвітлені сучасні етіопатогенетичні, діагностичні та лікувальні аспекти ГПЕ. Доведено, що основним етіопатогенетичним механізмом виникнення поліпів ендометрія фіброзної та залозистофіброзної будови є вогнищева проліферація строми на фоні хронічної персистуючої інфекції. Шляхом вивчення експресії маркерів апоптозу bcl-2 та p-53 в ендометрії встановлено, що ГПЕ є наслідком резистентності клітин ендометрія до апоптозу, що має прогностичне значення для визначення ризику їх малігнізації. Уточнені клініко-патогенетичні варіанти перебігу ГПЕ, в основі яких лежить метаболічний синдром та зміни гормонального спектру крові по типу гіперандрогеній. В дисертаційній роботі уточнені та доповнені доплерометричні показники судин ендометрія при гіперпластичних процесах. Обґрунтовано та апробовано місцеве застосування гестагена левоноргестрела для лікування ГПЕ у вигляді внутрішньоматкової левоноргестрел-рилізінг системи. В роботі на основі комплексної оцінки результатів апаратних та клініко-лабораторних методів дослідження розроблений алгоритм диференційованого ведення хворих з гіперпластичними процесами ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, діагностика, лікування, прогнозування.

ANNOTATION

Grigorenko A.M. The prognostic, diagnostic and treating aspects of hyperplastic processes of endometrium. - Manuscript.

The dissertation for Candidate of Medical Science on the speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. –Vinnytsia National Pirohov Memorial Medical University. Ukrainian Ministry of Health Protection, Vinnytsia, 2004.

In the dissertation the modern ethiopathogenetic, diagnostic and treating aspects of hyperplastic processes of endometrium are covered. It is proved that the main ethiopathogenetic mechanism of appearance of fibroid and glandous polypi is proliferation of stroma on the background of constant persistent infection. By means of studying the realisation of markers of apoptosis bcl-2 and p-53 in endometrium it is discovered that hyperplastic processes of endometrium are the after-effects of cell's resistance to apoptosis. The clinic variants of hyperplastic processes of endometrium are particularized, on the basis of which there is metabolic syndrome and the changes in hormone spectrum in blood in the type of hyperandrogenia. In the thesis the doppler indicators of vessels endometrium by hyperplastic processes are proved. The local usage of gestagen and levonorgestrel for hyperplastic processes of endometrium treatment as intrauterine levonorgestrel-releasing system. The algorithm of individualized treatment of patients with hyperplastic processes of endometrium is

worked out on the basis of complex estimating of the results of apparatus and laboratory methods of investigation.

Key words: hyperplastic processes of endometrium, diagnostics, treatment, prognosing, endoscopy, ultrasonography.

АННОТАЦИЯ

Григоренко А.Н. Прогностические, диагностические и лечебные аспекты гиперпластических процессов эндометрия. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины. – Винница, 2004

В диссертационной работе освещены современные этиопатогенетические, диагностические и лечебные аспекты гиперпластических процессов эндометрия. Клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия определяются наличием или отсутствием метаболических нарушений, которые характеризуются инсулинрезистентностью, дислипидемиями, повышением атерогенного спектра крови и изменениями гормонального фона по типу гиперандрогений.

Исследовано структуру и доказано роль инфекций, передающихся половым путем в генезе гиперпластических процессов эндометрия. Установлено, что основным этиопатогенетическим механизмом возникновения полипов эндометрия фиброзного и фиброзно-железистого строения является очаговая пролиферация стромы на фоне хронической персистирующей инфекции. При проведении ультразвукового исследования в триплексном режиме сканирования выявлено, что гиперпластические процессы эндометрия приводят не только к избыточной пролиферации эндометриальной ткани и изменениям М-эхо, а также сопровождаются усилением ангиогенеза, вследствие чего увеличивается количество эндометриальных сосудов, характеризующихся наличием усиленного низкорезистивного кровообращения, особенно при атипической гиперплазии эндометрия.

В диссертационной работе исследованы маркеры апоптоза протеины bcl-2 и p-53 в клетках эндометрия и доказано, что гипер- и неопластические процессы слизистой оболочки полости матки возникают на фоне снижения способности клеток к апоптозу, что проявляется прогрессирующим, с повышением степени тяжести гиперплазии, снижением экспрессии bcl-2 протеина от сильного иммуноокрашивания у здоровых пациенток до полного его отсутствия в группе пациенток с аденокарциномой эндометрия. А также накоплением мутантного гена p-53 в ядрах клеток гиперплазированного

эндометрия от слабого иммуноокрашивания у женщин с железистой гиперплазией до сильного при аденокарциноме эндометрия. Показатели маркеров апоптоза у пациенток с полипами аналогичны данным показателям у здоровых женщин, что косвенно свидетельствует об отсутствии нарушений механизмов запрограммированной клеточной гибели при данном пролиферативном состоянии эндометрия. Выявленные апоптозозависимые механизмы развития гиперплазии эндометрия свидетельствуют о том что определение маркеров апоптоза bcl-2 и p-53 в эндометрии, позволяют прогнозировать степень риска малигнизации эндометриальных гиперплазий и адекватно контролировать эффективность лечения.

Проведенными исследованиями патогенетически обосновано и апробировано местное использование гестагена левоноргестрела для лечения эндометриальных гиперплазий в виде внутриматочной левоноргестрел-рилизинг системы. Доказано, что применение вышеуказанного метода введения гестагена является достаточно эффективным и значительно расширяет терапевтические возможности коррекции указанной патологии за счет отсутствия системного действия действующего вещества, приводит к высокорезистивным гемодинамическим изменениям, характерным для атрофии, способствует нормализации процессов запрограммированной клеточной гибели.

На основании комплексной оценки результатов аппаратных и клинико-лабораторных методов исследования разработан алгоритм дифференцированного ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, диагностика, лечение, прогнозирование.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГЕ	–	аденоматозна гіперплазія ендометрія
ВСД	–	вегетосудинна дистонія
ГПЕ	–	гіперпластичні процеси ендометрія
ДЛП	–	дизліпідемія
Е	–	естрадіол
ЗГЕ	–	залозиста гіперплазія ендометрія
ЗПСШ	–	захворювання, що передаються статевим шляхом
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІПСО	–	периферійний судинний опір
ІРІ	–	імунореактивний інсулін

ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛНГ	-	левоноргестрел
ЛП	–	ліпопротеїди
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
ПЕ	–	поліпи ендометрія
ПІ	–	пульсакційний індекс
ПЛР	–	полімеразна ланцюгова реакція
Т	–	тестостерон
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

УДК 618.33+618.36-037-08-084

ГРИГОРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

**ПРОГНОСТИЧНІ, ДІАГНОСТИЧНІ
ТА ЛІКУВАЛЬНІ АСПЕКТИ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ
ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1

ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:

- доктор медичних наук, професор **Юзько Олександр Михайлович**, завідувач кафедри акушерства і гінекології з курсом дитячої і підліткової гінекології Буковинської державної медичної академії МОЗ України;
- член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1.

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, м. Київ.

Захист відбудеться «___»_____ 2004 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному університеті ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___»_____ 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
д.мед.н, доцент

М.І. Покидько

Підписано до друку 2.11.2004 р. Замовл. № 1012.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

